

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.433-008.64-053.1-073.756.8-073.8

А. В. Воронцов, О. Б. Безлепкина, В. А. Петеркова, Н. Н. Волеводз, В. П. Владимирова, Е. В. Нагаева, И. И. Дедов

СОСТОЯНИЕ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ ОБЛАСТИ ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННОЙ СОМАТОТРОПНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

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

На основании комплексного обследования 120 пациентов (53 детей и 67 взрослых) проведен анализ строения гипоталамо-гипофизарной области при врожденном дефиците гормона роста (ГР) в различные возрастные периоды. Изолированный дефицит гормона роста (ИДГР) диагностирован у 34,2% обследованных (25 детей и 16 взрослых), множественный дефицит гормонов аденогипофиза (МДГА) — у 65,8% (28 детей и 51 взрослого). Группа контроля состояла из 133 человек (52 детей и 81 взрослого). Органическая патология гипоталамо-гипофизарной системы была выявлена у 91,7% пациентов с дефицитом ГР. Проведенная МРТ позволила выделить 3 основные аномалии строения гипоталамо-гипофизарной области у больных с дефицитом ГР: гипоплазию гипофиза (28,4%); "пустое" турецкое седло (22,5%); триаду нарушений, включающую в себя эктопию нейрогипофиза в сочетании с гипоплазией аденогипофиза и гипоплазией или аплазией гипофизарной ножки (40,8%). У детей наиболее распространенной аномалией развития гипофиза является гипоплазия гипофиза в сочетании с гипоплазией (аплазией) ножки гипофиза и эктопией нейрогипофиза, а у взрослых пациентов — гипоплазия гипофиза. При ИДГР распространенность различных аномалий развития гипофиза не зависела от возраста. При МДГА у взрослых чаще встречалась гипоплазия гипофиза, а у детей — триада нарушений ($p < 0,05$). Выявлены большие размеры гипофиза при его гипоплазии у детей с ИДГР, чем с МДГА ($p < 0,02$). При гипоплазии гипофиза его размеры у детей и взрослых не различались.

Basing on the results of complex examination of 120 patients (53 children and 67 adults), hypothalamic-pituitary structures in congenital growth hormone (GH) deficiency in different age periods were analysed. Isolated growth hormone deficiency (IGHD) was diagnosed in 34,2% of cases (25 children and 16 adults), the diagnosis of multiple adenohypophyseal hormone deficiency (MAHD) was made in 65,8% of patients (52 children and 81 adults). Organic lesions of hypothalamic-pituitary system were revealed in 91,7% of patients. On MR images 3 main anomalies in the hypothalamic-pituitary region could be detected: pituitary hypoplasia (28,4%), empty sella turcica (22,5%) and triad of lesions including ectopia of the neurohypophysis in combination with hypoplasia of the adenohypophysis, and crus hypoplasia or aplasia (40,8%). In children pituitary hypoplasia in combination with hypoplasia of the hypophysial crus, and ectopia of the neurohypophysis, in adults — pituitary hypoplasia were observed more frequently. In IGHD the rate of different abnormalities of pituitary development did not depend on age. In MAHD adults had more frequently pituitary hypoplasia MAHD children — the triad of lesions ($p < 0,05$). In children with pituitary hypoplasia the hypophysis sizes in IGHD were larger than in MAHD ($p < 0,02$). In pituitary hypoplasia hypophysis sizes did not differ significantly in children and adults.

В последнее десятилетие в связи с дальнейшим совершенствованием лабораторных и технических методов диагностики принципиально изменились взгляды на причинно-следственные взаимоотношения в развитии различных эндокринопатий. Исследователей всегда интересовал вопрос о структурном состоянии гипофиза при соматотропной недостаточности, недаром долгие годы диагноз звучал как "гипофизарно-церебральный нанизм" [1, 3, 4]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является наиболее информативным методом оценки состояния гипоталамо-гипофизарной области у больных с врожденным дефицитом гормона роста (ГР), поскольку обладает такими преимуществами, как возможность получения срезов толщиной 2—3 мм в любой плоскости, отсутствие артефактов от костных структур основания черепа [2, 3]. Существенную помощь в интерпретации результатов исследования при эктопии задней доли гипофиза оказывает тот факт, что интенсивность сигнала от адено- и нейрогипофиза на T1-взвешенных изображениях существенно различается: так, если аденогипофиз, как правило, изоинтенсивен белому веществу головного мозга, задняя доля гипофиза резко гиперинтенсивна, что позволяет в большинстве случаев с уверенностью определить ее размеры и локализацию. Большинство авторов [8, 12] объ-

ясняют гиперинтенсивность нейрогипофиза наличием липидных соединений, связанных с окситоцином и вазопрессином.

Исследования, посвященные различным аномалиям строения гипофиза при соматотропной недостаточности, появились относительно недавно благодаря научно-техническому прогрессу и внедрению в клиническую практику эндокринолога методов рентгеновской компьютерной томографии (КТ) и МРТ. В одной из наиболее ранних работ [7] при обследовании 16 детей (7 с изолированным дефицитом гормона роста — ИДГР, 9 с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза — МДГА) у всех диагностировано "пустое" турецкое седло — ПТС (при КТ). У 5 человек позже этот диагноз был подтвержден на МРТ. Через 3 года эти же авторы [20] выдвигают гипотезу о том, что дети с ИДГР и гипоплазией гипофиза должны рассматриваться как кандидаты на развитие в дальнейшем пангипопитуитаризма. При обследовании 30 детей с дефицитом ГР ($10,1 \pm 3,5$ года) и 15 здоровых детей в первом случае были обнаружены меньшие размеры гипофиза и турецкого седла. Гипоплазия гипофиза выявлена у 20 (66,6%) человек, в том числе у 18 в сочетании с эктопией нейрогипофиза.

М. Bozzola и соавт. [6] проанализировали результаты МРТ-исследования у 121 пациента с вро-

жденным дефицитом ГР (0,3—25 лет). При ИДГР у детей в препубертатном возрасте размеры гипофиза были значимо меньше, чем у детей, вступивших в пубертат. В группе с ИДГР и нормальным пубертатом размеры гипофиза были значимо больше, чем у детей пубертатного возраста с МДГА. Авторами установлена статистически значимо более частая распространенность аномалий строения гипоталамо-гипофизарной области у детей с МДГА, чем с ИДГР ($p < 0,001$). В работе В. Nagel и соавт. [19] приведены данные о результатах проведения МРТ у 91 ребенка с различными нарушениями роста. Гипоплазия гипофиза в сочетании с гипоплазией гипофизарной ножки и эктопией нейрогипофиза выявлена в 57% случаев при ИДГР, в 92% — при МДГА. Гипоплазия гипофиза диагностирована в 33% случаев. Связи между характером аномалий гипофиза и особенностями родов (в том числе ягодичного предлежания) и частотой встречаемости такой патологии, как гипоплазия гипофиза в сочетании с эктопией нейрогипофиза, не обнаружено. Получены данные о взаимосвязи размеров гипофиза с уровнем секреции IGF-1 и IGFBP-3, пиком выброса ГР в ответ на стимуляцию и спонтанной секрецией ГР. L. Barros и соавт. [5] приводят данные о проведении КТ/МРТ у 38 детей с недостаточностью ГР. Аномалии строения гипофиза при МДГА выявлены в 100% случаев, при ИДГР — в 65,6%, гипоплазия гипофиза — в 33,3% при МДГА и в 50,0% при ИДГР, триада — в 15% при ИДГР и в 66,7% при МДГА. J. Hamilton и соавт. [10] приводят данные о результатах проведения КТ/МРТ у 35 детей от 2 до 17 лет; аномалии строения гипофиза выявлены в 80% случаев при ИДГР и в 93% при МДГА. Авторами выявлена взаимосвязь между наличием аномалий строения гипофиза и распространенностью других аномалий развития головного мозга, таких как гипоплазия зрительного нерва (9%), аномалия Киари (20%), срединная девиация сонных артерий (37%). Пациенты, имеющие наиболее тяжелый дефицит ГР (пик выброса менее 3 нг/мл), во всех случаях имели какую-либо аномалию строения гипофиза. M. Maghnie и соавт. в одной из своих последних работ [18] приводят данные обследования 35 молодых людей ($19,2 \pm 3,2$ года), с детства страдающих дефицитом ГР. При проведении МРТ-исследования у части пациентов с ИДГР (47,8%) выявлено нормальное состояние гипофиза, объем гипофиза $280,0 \pm 59,4$ мм³, у 30,5% — гипоплазия гипофиза, объем гипофиза $161,3 \pm 24,4$ мм³, у оставшихся пациентов — эктопия нейрогипофиза в сочетании с гипоплазией аденогипофиза и гипофизарной ножки (21,7%). После 6 мес лечения препаратами ГР у пациентов 1-й и 2-й групп отмечалась нормальная ответная реакция при проведении повторных ГР-стимулирующих тестов в отличие от пациентов 3-й группы. У всех пациентов с МДГА диагностирована триада нарушений и постоянно сниженная (менее 3 нг/мл) секреция ГР в ответ на стимуляцию. В этой и более ранних своих работах [15—17] авторы высказывают предположение о благоприятном течении заболевания у лиц с ИДГР и нормальным объемом гипофиза в отличие от лиц, у которых выявлена такая аномалия развития гипофиза, как эктопия нейро-

гипофиза в сочетании с гипоплазией аденогипофиза и его ножки.

Целью данной работы явилось исследование особенностей строения гипоталамо-гипофизарной области у пациентов с врожденной недостаточностью ГР в различные возрастные периоды.

Материалы и методы

В течение 4 лет (1997—2000 гг.) в Эндокринологическом научном центре РАМН проводили комплексное обследование пациентов с врожденной недостаточностью ГР. В данной статье приводятся результаты обследования 120 пациентов (53 детей и 67 взрослых) с дефицитом ГР.

Контрольную группу составили 133 человека (52 ребенка и 81 взрослый). У детей нормальный объем гипофиза составлял в среднем $295,2 \pm 17,3$ мм³, у взрослых — $400,8 \pm 13,8$ мм³. Все пациенты были разделены на группы в зависимости:

- от возраста (дети и подростки, взрослые):

Группа детей: 53 человека (35 мальчиков, 18 девочек), средний возраст $11,8 \pm 0,4$ года (5—18 лет).

Группа взрослых: 67 человек (38 мужчин, 29 женщин), средний возраст $30,1 \pm 1,8$ года (18—65 лет).

- от вида гипофизарной недостаточности (ИДГР, МДГА):

ИДГР: 41 человек (34,2%): 25 детей и 16 взрослых.

МДГА: 79 человек (65,8%): 28 детей и 51 взрослый.

Для подтверждения недостаточности ГР у всех пациентов исследовали его уровень до и после введения стимулирующих его выброс фармакологических препаратов. Проводили тесты с клофелином ($0,15$ мг/м² поверхности тела, перорально), инсулином ($0,1$ ЕД/кг, внутривенно). Диагностически значимым для установления тотального дефицита ГР у детей считался выброс ГР в ответ на стимуляцию менее 7 нг/мл, у взрослых — менее 3 нг/мл. У пациентов определяли уровни пролактина, ТТГ, ЛГ, ФСГ, свТ₄, кортизола, эстрадиола (у лиц женского пола) и тестостерона (у лиц мужского пола). Все гормональные исследования проводили в лаборатории гормонального анализа (руководитель — проф. Н. П. Гончаров) ЭНЦ РАМН. Пациентам с множественной гипофизарной недостаточностью назначали заместительную гормональную терапию и осуществляли дальнейший постоянный мониторинг за приемом и дозировками лекарственных средств. Физикальный осмотр, антропометрические исследования и динамическое наблюдение за пациентами проводили сотрудники детского отделения ЭНЦ РАМН.

МРТ всем пациентам проводили в отделении МР-диагностики (руководитель — доктор мед. наук А. В. Воронцов) ЭНЦ РАМН с помощью магнитно-резонансного томографа "Siemens Magnetom Impact" напряженностью магнитного поля 1 Тл.

Наиболее информативными для оценки состояния хиазмально-селлярной области были сагиттальные и фронтальные срезы в последовательности T1—SE. При этом для получения сагиттального



Рис. 1. Больная И., 11 лет. Гипофизарный нанизм. Гипоплазия аденогипофиза и гипофизарной ножки, эктопия нейрогипофиза. Слева: T1-взвешенные изображения, фронтальная проекция (стрелкой показан перекрест зрительных нервов), справа: T1-взвешенные изображения, сагиттальная проекция (стрелками показаны аденогипофиз и нейрогипофиз).

среда, проходящего строго по средней линии, позиционирование проводили по фронтальным срезам. Объем гипофиза вычисляли по формуле, упрощенно описывающей объем эллипсоида:

Объем (см³) = 0,5 · (вертикальный размер · поперечный размер · сагиттальный размер).

Статистический анализ материала проводили с использованием компьютерной программы STATISTICA (Statsoft, USA). Данные представлены в виде $M \pm m$. Статистическую значимость различий оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента, критерия Фишера; значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Проведенная МРТ-диагностика позволила нам выделить у больных с дефицитом ГР следующие варианты аномалий строения гипоталамо-гипофизарной области: гипоплазию гипофиза; ПТС; эктопию нейрогипофиза в сочетании с гипоплазией аденогипофиза и гипоплазией или аплазией гипофизарной ножки.

При гипоплазии гипофиза гипофиз компактно располагался в типичном месте, четко визуализировались аденогипофиз и нейрогипофиз, однако общий объем гипофизарной ткани был значительно уменьшен (рис. 1). В большинстве этих случаев было уменьшено в размерах и само турецкое седло. При этой аномалии строения гипофиза было возможно измерить и описать все 3 его размера (вертикальный, поперечный и переднезадний). В слу-

чае ПТС аденогипофиз был резко уменьшен за счет преимущественно вертикального размера, уплощен, распластан по дну турецкого седла, его максимальный вертикальный размер не превышал 1—3 мм. Хиазмальная цистерна пролабировала в полость турецкого седла. Объем гипофиза в этих случаях рассчитать не представлялось возможным (рис. 2). Несмотря на некоторые различия, эти два состояния очень близки между собой по структурным параметрам (в частности, в обоих случаях отчетливо визуализируются аденогипофиз и нейрогипофиз). У части пациентов диагностирована эктопия нейрогипофиза в сочетании с гипоплазией аденогипофиза и гипоплазией или аплазией гипофизарной ножки (рис. 3). В этом случае аденогипофиз был гипоплазирован и компактно располагался в турецком седле, нейрогипофиз в типичном месте не визуализировался, характерное свечение определялось чаще всего в области гипоталамуса, хиазмы. Воронка в большинстве случаев была истончена или отсутствовала.

Среди 120 обследованных пациентов нормальное строение и размеры гипофиза отмечались только у 10 (8,3%), у 110 (91,7%) выявлены аномалии строения гипоталамо-гипофизарной области. Наиболее часто (40,8%) в общей группе пациентов встречалась триада нарушений: гипоплазия аденогипофиза, гипоплазия (аплазия) гипофизарной ножки и эктопия нейрогипофиза (табл. 1).

Среди детей триада нарушений встречалась чаще (51%), чем среди взрослых (32,8%), однако эти различия не были статистически значимыми ($p = 0,053$). ПТС встречалось в 22,5% случаев, значимо чаще среди взрослых пациентов ($p = 0,0038$).

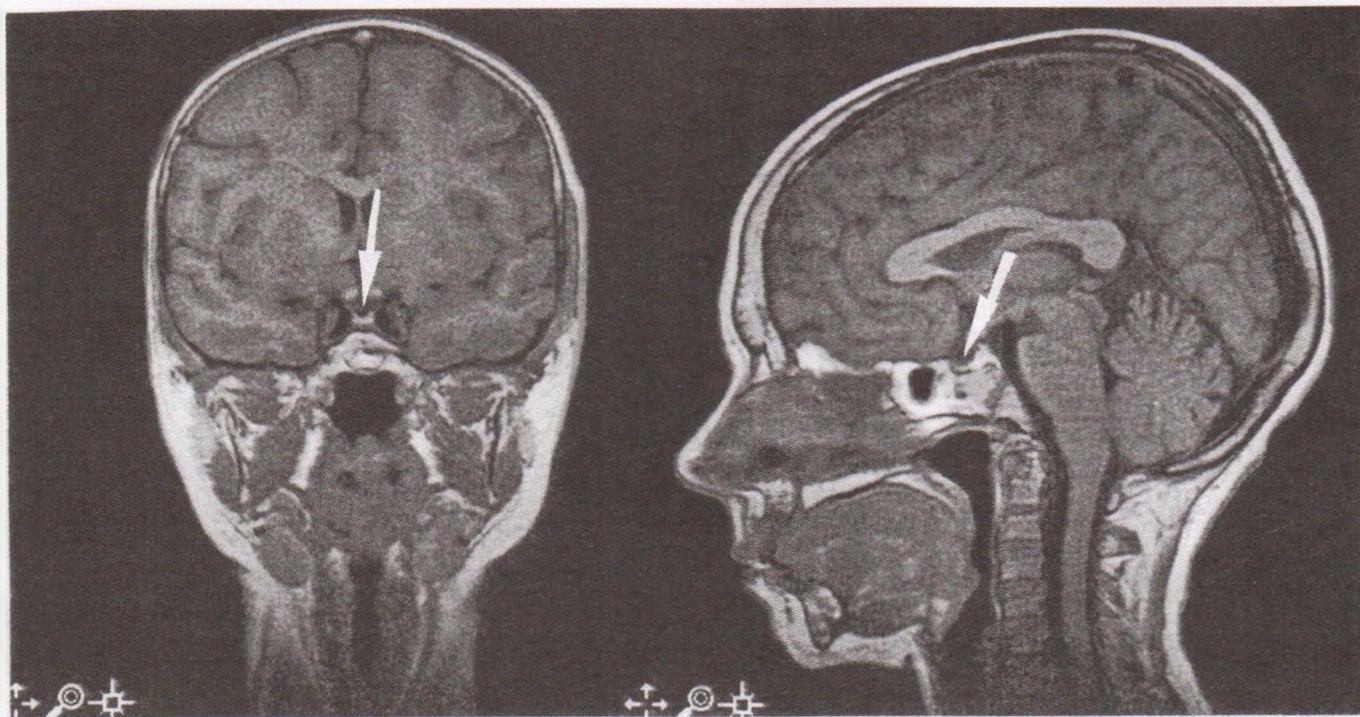


Рис. 2. Больной М., 43 лет. Гипофизарный нанизм МДГА, ПТС.

Слева: T1-взвешенные изображения, фронтальная проекция, справа: T1-взвешенные изображения, сагиттальная проекция (стрелкой показан гипофиз, резко уменьшенный за счет передней доли. "распластаный" по дну турецкого седла).

Среди взрослых ПТС встречалось у каждого третьего (32,8%), среди детей — у каждого десятого (9,4%). Гипоплазия аденогипофиза диагностирована у 28,4% пациентов ($n = 34$). Во всех случаях гипофиз был значительно уменьшен в размерах. У взрослых пациентов средний объем гипофиза составлял $77,3 \pm 9,2 \text{ мм}^3$, у детей — $100,5 \pm 14,3 \text{ мм}^3$ ($p = 0,14$). Гипоплазия гипофиза одинаково часто встречалась как у детей (30,2%), так и у взрослых (26,9%; $p < 0,5$).

Структура аномалий строения гипоталамо-гипофизарной области у детей с дефицитом ГР. Среди детей с врожденным дефицитом ГР у 47,2% диагностирован ИДГР, а у 52,8% — МДГА.

Нормальные размеры и структура гипофиза имелись лишь в 9,4% случаев, причем при ИДГР норма встречалась гораздо чаще, чем при МДГА (у 4 детей против 1), однако эти различия были статистически незначимы ($p < 0,2$; табл. 2). Гипофиз у всех 5 детей располагался в типичном месте, его объем составил в среднем $313,4 \pm 59,3 \text{ мм}^3$, что было сопоставимо с показателями контрольной группы — $295,2 \pm 17,3 \text{ мм}^3$ ($p > 0,5$).

Среди аномалий развития гипофиза у детей в половине случаев (51%) встречалась триада нарушений, одинаково часто при ИДГР (48,0%) и МДГА (53,6%; $p = 0,322$). Аденогипофиз был значительно уменьшен в размерах — $69,1 \pm 7,1 \text{ мм}^3$ (от 8,6 до $100,8 \text{ мм}^3$), составляя в среднем $59,2 \pm 6,6 \text{ мм}^3$ при ИДГР и $76,2 \pm 11,0 \text{ мм}^3$ при МДГА ($p = 0,247$). Воронка гипофиза у этой группы детей имела нормальное расположение и размеры лишь в 11,1% случаев, у 10 детей (37%) диагностирована гипоплазия воронки, в половине случаев (51,9%)

воронка не визуализировалась. Патология воронки встречалась одинаково часто при ИДГР (83,3%) и МДГА (93,3%; $p > 0,5$). Нейрогипофиз в 100% случаев был эктопирован в различные области, преимущественно он визуализировался в области гипоталамуса (74,1%), реже — в области хиазмы (18,5%), у 1 ребенка нейрогипофиз был эктопирован в область дна III желудочка, у 1 — визуализировался в основании воронки.

Несколько реже (39,6%) у детей диагностирована гипоплазия гипофиза, она встречалась одинаково часто у детей с МДГА (42,9%) и ИДГР (36%); отметим, что ПТС встречалось только у детей с МДГА. Средний объем гипофиза у детей с гипоплазией составлял $100,5 \pm 12,9 \text{ мм}^3$. Выявлены значимо большие размеры гипофиза при его гипоплазии у детей с ИДГР ($127,2 \pm 51,9 \text{ мм}^3$), чем с МДГА ($69,9 \pm 25,9 \text{ мм}^3$; $p = 0,006$). Воронка гипофиза имела нормальные размеры и четко визуализировалась в 57,1% случаев, у 8 (38,1%) детей отмечалась гипоплазия воронки, у 1 — аплазия. Патология воронки при гипоплазии гипофиза встречается одинаково часто у детей с ИДГР (44,4%) и МДГА (41,7%; $p < 0,5$). Нейрогипофиз был интактен у всех пациентов, кроме 2 (9,5%), когда он четко не визуализировался в типичном месте (пациенты с МДГА). Таким образом, у детей с дефицитом ГР триада нарушений и гипоплазия гипофиза встречаются одинаково часто при ИДГР и МДГА. ПТС встречается только при МДГА. У детей с ИДГР объем гипофиза больше, чем при МДГА. Аномалии строения воронки выявлены у 62,3% детей, одинаково часто при ИДГР и МДГА.

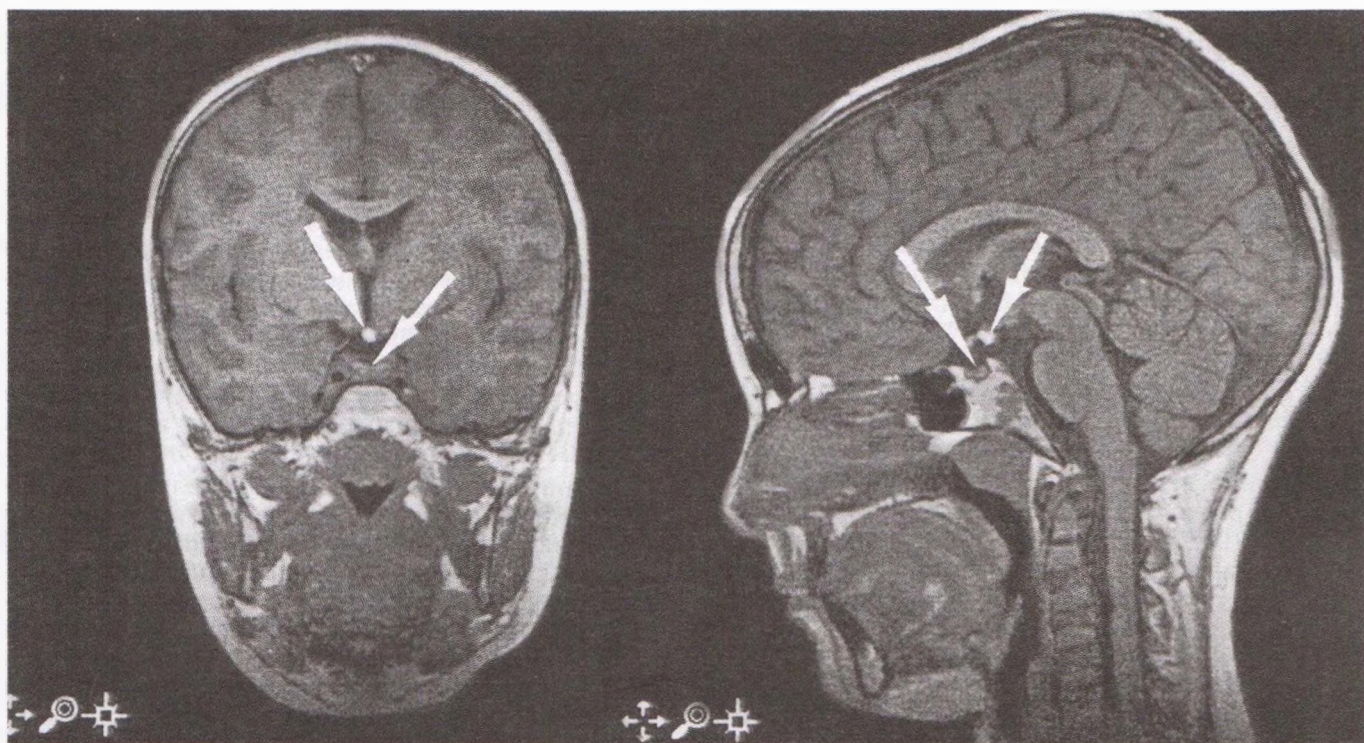


Рис. 3. Больной К., 13 лет. Гипофизарный нанизм. Гипоплазия аденогипофиза, агенезия воронки гипофиза, эктопия нейрогипофиза.

Слева: T1-взвешенные изображения, фронтальная проекция, справа: T1-взвешенные изображения, сагиттальная проекция (стрелками показаны уменьшенный аденогипофиз и эктопированный нейрогипофиз, расположенный на уровне гипоталамуса).

Структура аномалий строения гипоталамо-гипофизарной области у взрослых с дефицитом ГР. Среди 67 взрослых у 16 (23,9%) диагностирован ИДГР, у 51 (76,1%) — МДГА (табл. 3).

Нормальные размеры и структура гипофиза имели место у 7,5% пациентов (все лица мужского пола), одинаково часто ($p < 0,5$) при ИДГР (12,5%) и МДГА (5,9%). Средний объем гипофиза у них составил $283,3 \pm 21,2 \text{ мм}^3$ (в контрольной группе — $400,8 \pm 13,8 \text{ мм}^3$; $p < 0,5$). В отличие от группы детей у взрослых наиболее распространенной патологией была гипоплазия гипофиза, которая встре-

чалась в 59,7% случаев. Гипоплазия гипофиза значительно чаще встречалась у лиц с МДГА (68,6%), чем с ИДГР (31,25%; $p = 0,012$).

ПТС у взрослых с дефицитом ГР встречалось в 32,8% случаев, в подавляющем большинстве это были пациенты с МДГА (20 из 22). Воронка гипофиза имела нормальные размеры у 19 (86,4%) пациентов, в остальных случаях была гипоплазирована. Гипоплазия гипофиза диагностирована в 26,9% случаев ($n = 18$), тоже преимущественно у пациентов с МДГА (15 из 18). Средний объем гипофиза составлял $77,3 \pm 9,2 \text{ мм}^3$ (от 21,6 до 153,3 мм³). Во-

Таблица 1

Варианты аномалий строения гипоталамо-гипофизарной области у пациентов с дефицитом ГР

Обследованные	Гипоплазия аденогипофиза и воронки, эктопия нейрогипофиза		ПТС		Гипоплазия аденогипофиза		Норма	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дети ($n = 53$)	27	51,0	5	9,4	16	30,2	5	9,4
Взрослые ($n = 67$)	22	32,8	22	32,8	18	26,9	5	7,5
p		$< 0,1^*$		$< 0,005^*$		$< 0,5^*$		$< 0,5^*$
Всего ($n = 120$)	49	40,8	27	22,5	34	28,4	10	8,3

Примечание. Здесь и в табл. 4: звездочка — статистическая значимость отличий распространенности аномалий между группой детей и группой взрослых пациентов.

Таблица 2

Распространенность различных аномалий строения гипофиза у детей при ИДГР и МДГА

Патология	Гипоплазия аденогипофиза и воронки, эктопия нейрогипофиза		ПТС		Гипоплазия аденогипофиза		Норма	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
МДГА ($n = 28$)	15	53,6	5	17,8	7	25,0	1	3,6
ИДГР ($n = 25$)	12	48,0	—	—	9	36,0	4	16,0
p		$< 0,5^*$				$< 0,5^*$		$< 0,2^*$
Всего ($n = 53$)	27	51,0	5	9,4	16	30,2	5	9,4

Примечание. Здесь и в табл. 3: звездочка — статистическая значимость отличий распространенности аномалий между ИДГР и МДГА.

Таблица 3

Распространенность различных аномалий строения гипофиза у взрослых при ИДГР и МДГА

Патология	Гипоплазия аденогипофиза и воронки, эктопия нейрогипофиза		ПТС		Гипоплазия аденогипофиза		Норма	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
МДГА (n = 51)	13	25,5	20	39,2	15	29,4	3	5,9
ИДГР (n = 16)	9	56,2	2	12,5	3	18,8	2	12,5
p		< 0,025*		< 0,2*		< 0,2*		< 0,5*
Всего (n = 67)...	22	32,8	22	32,8	18	26,9	5	7,5

воронка гипофиза при его гипоплазии имела нормальное расположение и размеры у 15 (83,3%) пациентов (все с МДГА), в 13,3% случаев она была значительно истончена, а у 1 пациента не визуализировалась вообще. Триада нарушений диагностирована у 22 (32,8%) пациентов, причем при ИДГР (56,2%) эта аномалия развития встречалась в 2 раза чаще, чем при МДГА (25,5%; $p < 0,025$). Средний объем гипоплазированного гипофиза составлял $74,5 \pm 7,8 \text{ мм}^3$ (от 26,8 до $140,8 \text{ мм}^3$), его объем значимо не отличался у лиц с МДГА ($76,3 \pm 10,8 \text{ мм}^3$) и с ИДГР ($72,5 \pm 10,7 \text{ мм}^3$; $p < 0,5$). У части пациентов (n = 6) гипофиз в виде серпа был распластан по дну турецкого седла. Воронка гипофиза имела нормальное расположение и нормальные размеры лишь у 31,8%. У 8 (36,4%) пациентов имела место гипоплазия воронки, у 7 (31,8%) воронка отсутствовала. Нейрогипофиз в 100% случаев был эктопирован в различные области, преимущественно он визуализировался в области гипоталамуса (68,2%), реже — в области хиазмы (9%), по ходу супраселлярной части воронки (9%), у остальных пациентов не визуализировался вообще.

Таким образом, у взрослых пациентов с дефицитом ГР среди аномалий строения гипоталамо-гипофизарной области преобладала гипоплазия гипофиза (59,7%). Она встречалась значимо чаще у лиц с МДГА ($p < 0,02$). Триада нарушений, выявленная у 32,5% взрослых, напротив, значимо чаще встречалась при ИДГР ($p < 0,025$). Аномалии строения воронки выявлены у 31,7% взрослых, одинаково часто при ИДГР и при МДГА.

Среди 120 обследованных пациентов нормальное строение и размеры гипофиза отмечались только у 10 (8,3%), у 110 (91,7%) выявлены различные аномалии строения гипоталамо-гипофизарной области. Нормальные размеры гипофиза несколько чаще встречались при ИДГР (14,6%), чем при МДГА (5,1%; $p < 0,5$; табл. 4). У детей нормальный гипофиз выявлен в 3,6% случаев при МДГА и в 16% — при ИДГР.

Данные зарубежных исследователей существенно различаются: так, по данным некоторых авторов, норма при дефиците ГР не встречается вовсе [13], тогда как другие авторы свидетельствуют о довольно высокой распространенности отсутствия изменений в гипофизе, но только при ИДГР — 20% [10] и 34,4% [5].

При МДГА у детей, по данным большинства авторов, норма встречается очень редко, максимум в 7% наблюдений [10], а в работе L. Barros и соавт. [5] нормального состояния гипофиза не было выявлено ни в одном случае. У взрослых пациентов с дефицитом ГР, по нашим данным, норма встречалась в 5,9% случаев при МДГА и в 12,5% при ИДГР. Зарубежные исследователи приводят более высокий процент при ИДГР: от 33 до 47,8 [15, 17, 18, 21]. При МДГА у взрослых нормальных размеров гипофиза не выявлено ни в одном случае [15, 18]. Такие различия в полученных данных отчасти можно объяснить тем, что количество обследованных больных в большинстве приведенных работ относительно невелико. Одной из наиболее частых находок при МРТ-исследовании у больных с дефицитом ГР является эктопия нейрогипофиза на уровне гипоталамуса в сочетании с гипоплазией аденогипофиза и аплазией (гипоплазией) воронки гипофиза. Подобная триада нарушений диагностирована нами у 49 (40,8%) пациентов. В целом (дети + взрослые) распространенность этой аномалии значимо не различается при МДГА (35,4%) и ИДГР (51,2%; $p = 0,138$). Однако при МДГА у детей триада нарушений встречается значимо чаще (53,6%), чем у взрослых (25,5%; $p = 0,041$), при ИДГР межвозрастные различия отсутствуют. Внутри группы взрослых триада нарушений статистически значимо чаще встречается при ИДГР (56,25%), чем при МДГА (25,5%; $p < 0,025$). По нашему мнению, подобный факт может быть связан с более низкой продолжительностью жизни пациентов с МДГА, имеющих триаду нарушений, в результате чего сре-

Таблица 4

Распространенность различных аномалий строения гипоталамо-гипофизарной области при различных вариантах питuitарной недостаточности у детей и взрослых

Обследованные	МДГА						ИДГР					
	триада нарушений		гипоплазия гипофиза		норма		триада нарушений		гипоплазия гипофиза		норма	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дети (n = 53)	15	53,6	12	42,8	1	3,6	12	48,0	9	36,0	4	16,0
Взрослые (n = 67)	13	25,5	35	68,6	3	5,9	9	56,25	5	31,25	2	12,3
p		< 0,05*		< 0,05*		< 0,5*		< 0,5*		< 0,5*		< 0,5*
Всего (n = 120)...	28	35,4	47	59,5	4	5,1	21	51,2	14	33,2	6	14,6

ди взрослых больных с МДГА преобладают лица с гипоплазией аденогипофиза без эктопии нейрогипофиза. Это подтверждается еще и тем, что средний возраст больных с МДГА и триадой нарушений, вошедших в исследование, оказался статистически значимо меньше ($21,0 \pm 0,6$ года), чем пациентов с гипоплазией гипофиза и МДГА ($36,6 \pm 2,7$ года; $p < 0,01$). В группе детей триада нарушений встречается с одинаковой частотой при МДГА (53,6%) и ИДГР (48%). Зарубежные исследователи тоже приводят данные о достаточно частой встречаемости этой аномалии развития как среди детей, так и среди взрослых. У детей при МДГА эта патология однозначно превалирует над гипоплазией аденогипофиза, приводятся данные о ее распространенности: от 60–66,6% [5, 20] до 92% [19], при ИДГР — от 15% [5] до 57% [6, 19]. У взрослых, по данным зарубежных авторов, триада нарушений очень часто встречается при МДГА — до 100% [15, 18], несколько реже — при ИДГР — 33,3% [21], 21,7–24,2% [15, 17]. Воронка гипофиза при триаде нарушений, по нашим данным, имела нормальные размеры в 18,4% случаев ($n = 9$). У детей нормальная воронка встречалась гораздо реже — 11,1% случаев ($n = 3$), чем у взрослых — 27,2% ($n = 6$). У детей чаще встречалась аплазия воронки — у 14 (58,3%) из 24, у взрослых — гипоплазия — у 8 (50%) из 16. По-видимому, этот факт объясняется тем, что с возрастом визуализация воронки облегчается и ранее невидимая воронка становится видна. В таком случае можно предположить, что по крайней мере у части больных, имеющих по данным МРТ агенезию воронки, на самом деле имеет место ее резко выраженная гипоплазия. Вероятно, по мере усовершенствования диагностической техники доля таких больных будет уточняться; по данным некоторых авторов, она составляет до 30% [9]. Распространенность гипоплазии и аплазии воронки не зависела от вида гипофизарной недостаточности. Нейрогипофиз, по нашим данным, при триаде в 100% случаев был эктопирован в различные области, преимущественно он визуализировался в области гипоталамуса — у 34 (69,4%) из 49 пациентов, реже находился в области хиазмы — у 11 (22,4%) из 49; у 1 ребенка был эктопирован в область дна III желудочка, у 1 визуализировался в основании воронки, у 2 взрослых пациентов и 1 ребенка находился по ходу супраселлярной части воронки, у 2 взрослых не визуализировался.

Гипоплазия гипофиза диагностирована нами у 61 (50,9%) человека. Среди взрослых гипоплазия гипофиза (59,7%) встречалась чаще, чем среди детей (39,6%; $p = 0,037$). Среди всех обследованных пациентов распространенность этой аномалии развития чаще встречается при МДГА (59,5%), чем при ИДГР (34,2%; $p = 0,012$). В свою очередь при МДГА гипоплазия гипофиза чаще встречается среди взрослых (68,6%), чем среди детей (42,8%; $p < 0,05$), при ИДГР эти межвозрастные различия отсутствуют. В группе детей гипоплазия гипофиза встречается с одинаковой частотой при МДГА (42,8%) и ИДГР (36%). В группе взрослых гипоплазия гипофиза чаще встречается при МДГА (68,6%), чем при ИДГР (31,25%; $p < 0,012$).

В работах зарубежных авторов приводятся аналогичные данные о распространенности гипоплазии гипофиза у детей: 50% при ИДГР, 33,3% при МДГА [5], 15–33% [19], в ранней работе С. Pellini и соавт. [20] гипоплазия диагностирована у 6,7% пациентов. У взрослых при ИДГР гипоплазия гипофиза встречается в 33,3% [21], в 30,5–39,4% [15, 18], что сходно с нашими данными (28,6%). При МДГА в отличие от наших данных (69,4%) зарубежные исследователи практически не диагностируют изолированную гипоплазию гипофиза у взрослых [15, 18], практически у всех выявлена гипоплазия гипофиза в сочетании с аномалией воронки и эктопией нейрогипофиза. Воронка гипофиза, по нашим данным, имела нормальные размеры при гипоплазии гипофиза у большинства пациентов (73,8%, $n = 45$): у детей в 57,1% случаев ($n = 12$), что реже, чем у взрослых — в 82,5% ($n = 33$; $p < 0,05$). В 26,2% случаев отмечалась та или иная аномалия воронки: гипоплазия воронки у 12 (19,7%) пациентов, аплазия у 4 (6,6%). Заметим, что при ИДГР аплазии воронки не выявлено ни у одного из 14 пациентов с гипоплазией гипофиза. При МДГА и у детей, и у взрослых преобладала гипоплазия воронки по сравнению с ее аплазией.

Выводы

1. Аномалии строения гипофиза встречаются у 91,7% пациентов с дефицитом гормона роста, в 50,7% случаев имеет место гипоплазия гипофиза, в 40,7% — триада нарушений (гипоплазия аденогипофиза, его ножки в сочетании с эктопией нейрогипофиза). Нормальное строение гипофиза встречалось лишь в 8,3% случаев.

2. У детей наиболее распространенной аномалией развития гипофиза является его гипоплазия в сочетании с гипоплазией (аплазией) ножки гипофиза и эктопией нейрогипофиза — триада (51%), у взрослых пациентов — гипоплазия гипофиза (59,7%).

3. При МДГА у детей чаще встречается триада нарушений (53,6%), у взрослых — гипоплазия гипофиза (68,6%). При ИДГР и у детей, и у взрослых преобладающей является триада нарушений (48 и 56,25% соответственно). Объем гипофиза у детей с гипоплазией при ИДГР статистически значимо больше, чем при МДГА ($p < 0,02$).

4. ПТС у детей встречается реже (9,4%), чем у взрослых (32,8%).

5. Гипоплазия гипофиза чаще встречается у пациентов с МДГА, чем с ИДГР, у взрослых пациентов чаще, чем у детей. Гипоплазия гипофиза одинаково часто встречается среди лиц обоего пола, триада нарушений чаще встречается у мужчин (1,76:1).

6. Патология строения воронки гипофиза выявлена у 45,7% пациентов (у 62,3% детей и у 34,3% взрослых).

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Тюльбаков А. Н., Петеркова В. А. Соматотропная недостаточность. — М., 1998.
2. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечни-

- ков / Дедов И. И., Беленков Ю. Н., Беличенко О. И., Мельниченко Г. А. — М.
3. Нейроэндокринология: клинические очерки / Под ред. Е. И. Маровой. — Ярославль, 1999.
 4. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. — М., 1999.
 5. Barros L., Ribeiro C., Bastos M. et al. // Acta Med. Port. — 1997. — Vol. 10, N 5. — P. 362—365.
 6. Bozzola M., Adamsbaum C., Biscaldi I. et al. // Clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 45, N 1. — P. 21—26.
 7. Di Natale B., Scotti G., Pellini C. et al. // Pediatrician. — 1987. — Vol. 14, N 4. — P. 246—252.
 8. Fujisawa I., Asato R., Nishimura K. // J. Comput. Assist. Tomogr. — 1987. — Vol. 11. — P. 214—220.
 9. Genovese E., Maghnie M., Beluffi G. // Pediatr. Radiol. — 1997. — Vol. 27. — P. 48—53.
 10. Hamilton J., Blaser S., Daneman D. // Am. J. Neuroradiol. — 1998. — Vol. 19, N 9. — P. 1609—1615.
 11. Kornreich L., Horev G., Lazar L. et al. // Ibid. — 1997. — Vol. 18, N 9. — P. 1743—1747.
 12. Kucharczyk J., Kucharczyk W., Berry I. // Ibid. — 1988. — Vol. 9. — P. 1079—1083.
 13. Kuroiwa T., Okabe Y., Hasuo K. // Ibid. — 1991. — Vol. 12. — P. 161—164.
 14. Magalhaes A. C., Uehara K. C., Iezzi D. et al. // Rev. Hosp. Clin. Univ. S. Paulo. — 1995. — N 4. — P. 182—184.
 15. Maghnie M., Triulzi F., Larizza D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 73, N 1. — P. 79—83.
 16. Maghnie M., Genovese E., Villa A. et al. // Clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 45. — P. 281—290.
 17. Maghnie M., Spica-Russotto V., Cappa M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 11. — P. 3886—3889.
 18. Maghnie M., Strigazzi C., Tinelli C. et al. // Ibid. — 1999. — Vol. 84, N 4. — P. 1324—1328.
 19. Nagel B. H., Palmbach M., Petersen D., Ranke M. B. // Eur. J. Pediatr. — 1997. — Vol. 156, N 10. — P. 758—763.
 20. Pellini C., di Natale B., De Angelis R. et al. // Eur. J. Pediatr. — 1990. — Vol. 149, N 8. — P. 536—541.
 21. Vannelli S., Stasiowska B., Bellone J. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1997. — Vol. 20, N 6. — P. 312—318.

Поступила 17.05.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 618.11-008.64-16:616.89]-07

Г. А. Мельниченко, А. Е. Бобров, М. А. Кулыгина, М. Г. Павлова, Л. С. Самсонова

ГРУППОВАЯ ПСИХОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКИМ ГИПОГОНАДИЗМОМ

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАМН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова,
Научный центр психического здоровья (дир. — акад. РАМН А. С. Тиганов) РАМН, Москва

Было исследовано изменение психического состояния и поведения 18 женщин в возрасте от 19 до 43 лет с гиперпролактинемическим гипогонадизмом различных форм в ходе групповой психотерапии. Психотерапия была направлена на преодоление доминирующего у данных больных инстинктивно "родительского" стиля поведения. В результате психотерапии отмечено улучшение общего клинического состояния: появление менструаций, редукция сексуальных расстройств, уменьшение головных болей. В 2 случаях отмечено облегчение наступления беременности. Значительно улучшилось психологическое состояние больных: уменьшился уровень тревожности, напряженность, выраженность нейровегетативных симптомов. Общая сумма баллов по шкале Гамильтона для тревоги снизилась с 13,8 до 9,3. По результатам методики многостороннего исследования личности отмечалось снижение профиля по 0, 2, 6-й шкалам, что свидетельствует об увеличении социальной включенности пациентов, уменьшении настороженности, аффективной ригидности и депрессивной симптоматики. В то же время не обнаружено существенного влияния психотерапии на уровень пролактина и галакторею.

The study was made of alteration in mental state and behavior in the 18 females aged 19-43 years with hyperprolactinemic hypogonadism during treatment with interpersonal psychotherapy. Psychotherapy was directed to overcoming the dominant in such patients instinctive "parental style of behavior". Psychotherapy resulted in clinically and statistically significant improvements in subjective and objective symptoms, restoration of menses, reduction of sexual disorders, attenuation of headache. In two cases pregnancy came easily. The patients improved psychologically due to weaker anxiety, tension and neuro-vegetative symptoms. The Hamilton Rating Scale for Anxiety declined from 13,8 to 9,3. Lower profile by MMPY by 0, 2 and 6 scales indicated improvement in overall social functioning, reduction of circumspection, affective rigidity and depressive symptoms. There was no substantial influence of psychotherapy on the prolactin level and galactorrhea.

Гиперпролактинемический гипогонадизм (ГГ) представляет собой уникальную клиническую модель для исследования психосоматических соотношений в репродуктивной сфере. Это обусловлено тем, что наряду с известными эндокринологам физиологическими сдвигами, которые традиционно описываются в качестве синдрома персистирующей галактореи—аменореи, при ГГ нередко наблюдаются и изменения поведения [4, 5, 7, 8]. Обычно они выражаются гипотимическими и психовегетативными расстройствами, а также связаны с усилением проявлений материнского инстинкта. Последнее нередко накладывает отпечаток на особенности личности больных, что выражается в формировании типичного для них "родительского" стиля

поведения, характеризующегося чрезмерным альтруизмом, склонностью к опеке, консерватизмом, высокой активностью, а также эмоциональной отстраненностью от текущих жизненных проблем [1].

До настоящего времени остается неясным, насколько указанные изменения в поведении при ГГ связаны с его патогенезом. Один из подходов к решению этой проблемы заключается в сопоставительном изучении терапевтической динамики состояния таких больных. В частности, ранее нами были опубликованы результаты исследования изменений соматических и поведенческих проявлений ГГ в ходе лечения этих больных селективными агонистами дофаминовых рецепторов (АДР) [2]. Полученные данные свидетельствуют о том, что се-