

Е.Ю. Ильина,
аспирант кафедры эндокринологии и диabetологии
Первого МГМУ имени И.М. Сеченова

E.Yu. Iljina,
post-graduate student of the chair of endocrinology
and diabetology of the First MSMU named
after I.M. Sechenov

ИЗУЧЕНИЕ СЕКРЕЦИИ МЕЛАТОНИНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ КРАНИОФАРИНГИОМЫ

THE STUDY OF CHILDREN AND ADOLESCENTS MELATONIN SECRETION AFTER CRANIOPHARYNGIOMA REMOVING

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Елена Юрьевна Ильина, аспирант кафедры эндокринологии и диabetологии
Адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, дом 11
Телефон: 8 (495)124-45-00
E-mail: nnvolevodz@mail.ru

Аннотация. Данная статья посвящена проблеме секреции мелатонина у детей и подростков после удаления краниофарингиомы.

Annotation. This article deals with the problem of children and adolescents melatonin secretion after removing the craniopharyngioma.

Ключевые слова. Секреция мелатонина, краниофарингиома.

Key words. Melatonin secretion, craniopharyngioma.

Краниофарингиома — редкая эмбриогенная опухоль sellarной и/или parasellarной области с низкой степенью малигнизации и достаточно высокой частотой рецидивирования. Несмотря на высокие показатели выживаемости (5-летняя выживаемость после нейрохирургического вмешательства составляет 92%), качество жизни детей после проведенного лечения снижается из-за осложнений, связанных с анатомической близостью краниофарингиомы к зрительному нерву, зрительной хиазме, гипофизу и гипоталамусу [1].

Краниофарингиома является неглиальной внутричерепной опухолью, развивающейся вследствие аномалии эмбриональной ткани. Существуют противоречивые гипотезы относительно эмбрионального происхождения опухоли. Согласно первой гипотезе краниофарингиома происходит из эктодермальных остатков кармана Ратке, согласно второй — из остатков эмбрионального эпителия передней доли гипофиза и передней воронки гипоталамуса.

Краниофарингиома является наиболее распространенной внутричерепной опухолью неглиального происхождения среди детей, составляя 1,2–4% от

всех опухолей головного мозга в общей популяции и 6–9% от всех опухолей головного мозга у детей. При общей частоте возникновения заболевания в 0,5–2 новых случаев на 1 млн населения в год, 30–50% всех случаев наблюдаются в детском и подростковом возрасте [2]. У детей и подростков пик заболеваемости приходится на возраст от 5 до 10 лет, однако при этом опухоль может манифестировать в любом возрасте, включая пре- и неонатальный период.

Краниофарингиома в большинстве случаев диагностируется на поздней стадии — иногда через несколько лет после появления первых симптомов. *Клиническая картина в дебюте заболевания, как правило, включает в себя неспецифические проявления внутричерепной гипертензии, такие как головная боль и тошнота.* В дальнейшем манифестируют зрительные (62–84%) и гормональные нарушения (52–87%). Вследствие поражения гипоталамо-гипофизарной оси нарушается секреция гормона роста (75%), гонадотропинов (40%), адренокортикотропного гормона (25%) и тиреотропного гормона (25%). Центральный несахарный диабет наблюдается до операции у 17% детей и подростков.

Нарушение циркуляции цереброспинальной

жидкости (ЦСЖ) вследствие роста опухоли провоцирует образование гидроцефалии различной степени тяжести. В настоящее время методом выбора при лечении первичных пациентов с краниофарингиомой является радикальное удаление опухоли. Операционный доступ зависит от локализации и размера краниофарингиомы. Трансфеноидальные операции позволяют удалять опухоли, располагающиеся эндосупраселлярно. При другой локализации, как правило, опухоль удаляется транскраниально [3].

После удаления краниофарингиомы полное восстановление предоперационных эндокринных нарушений наступает лишь в единичных случаях. У 85–95% пациентов развиваются нарушения гипоталамо-гипофизарных функций, вплоть до пангипопитуитаризма. Вследствие поражения гипоталамо-гипофизарной оси нарушается секреция гормона роста (88–100%), гонадотропинов (80–95%), адренкортикотропного гормона (55–88%), тиреотропного гормона (35–95%), антидиуретического гормона (80–93%) [4].

Современные возможности гормональной заместительной терапии позволяют значительно улучшить качество жизни пациентов, оперированных по поводу краниофарингиомы. Однако наиболее весомое отрицательное влияние на качество жизни этой группы пациентов оказывает развитие чрезмерного (гипоталамического) ожирения. Выраженное ожирение среди детей и подростков, развивающееся вслед за хирургической резекцией краниофарингиомы варьирует между 25–60% [5].

Основные факторы риска развития ожирения у данной группы пациентов — локализация опухоли, степень вовлечения в патологический процесс гипоталамуса, степень ожирения при диагностировании опухоли, объем и доступ нейрохирургического вмешательства [6]. Увеличение веса происходит в результате нарушения функционирования центров гипоталамуса, ответственных за насыщение, чувство голода и энергетический баланс, что приводит к гиперфагии, вегетативным нарушениям, снижению расхода энергии и гиперинсулинемии. При этом контроля над весом практически невозможно добиться путем соблюдения диеты и изменения образа жизни. Стандартные стратегии по снижению веса практически неэффективны вследствие снижения физической активности, ввиду приобретенных эндокринных, зрительных нарушений. Достаточно часто дети и подростки после удаления опухоли жалуются на повышенную дневную сонливость.

Хорошо известно, что мелатонин — гормон шишковидной железы, имеет немаловажное значение для регуляторных функций гипоталамуса и гипофиза (7). Эпифиз является нейроэндокринным органом, его основная функция — передача информации о световом режиме в окружающей среде во

внутреннюю среду организма. У человека эпифиз располагается в задней части III желудочка мозга.

Основные клеточные элементы — пинеалоциты — содержат комплексы различного размера пузырьков, которые представляют собой депо мелатонина (N-ацетил-5-метокситриптамиин) и биогенных аминов. Физиологический контроль эндокринной функции эпифиза осуществляется в значительной мере световым режимом. Световая информация, воспринимаемая глазами, передается в эпифиз по нейронам супрахиазматического ядра (СХЯ) гипоталамуса через ствол верхней грудной части спинного мозга и симпатические нейроны верхнего шейного ганглия. В темное время суток сигналы от СХЯ вызывают увеличение синтеза и высвобождения норадреналина из симпатических окончаний. Этот нейромедиатор возбуждает рецепторы, расположенные на мембране пинеалоцитов, стимулируя, таким образом, синтез мелатонина.

Мелатонин является производным биогенного амина — серотонина, который, в свою очередь, синтезируется из аминокислоты триптофана, поступающей с пищей. Активность ферментов, участвующих в превращении серотонина в мелатонин, подавляется освещением — вот почему производство этого гормона происходит в темное время суток. Все биологические ритмы находятся в строгой подчиненности основному водителю ритмов, расположенному в супрахиазматических ядрах гипоталамуса. Гормоном-посредником, доносящим руководящие сигналы до органов и тканей, собственно, и является мелатонин.

Поскольку у многих пациентов с супраселлярным распространением краниофарингиомы вероятнее всего происходит разрушение или нарушение работы супрахиазмального ядра гипоталамуса, целью работы явилось изучение секреции мелатонина у детей и подростков после удаления опухоли в группах с выраженным ожирением, ожирением средней степени и без ожирения. Для анализа влияния ожирения и поражения гипоталамуса на выработку мелатонина также были исследованы дети и подростки с конституционально-экзогенным ожирением и нормальным весом.

В исследование было включено 37 детей и подростков после удаления краниофарингиомы (группа 1), 22 мальчика и 15 девочек, медиана возраста составила 16,8 лет (9,8–20,3). Контрольную группу (n=34) составили дети и подростки с морбидным (конституционально-экзогенным) ожирением (группа 2), 12 мальчиков и 22 девочки, медиана возраста составила 13,6 лет (10,9–16,5).

Антропометрические измерения включали измерение роста, массы тела. Обработка антропометрических данных проводилась с учетом пола и возраста пациента и оценивалась в стандартных отклонениях (SDS — standard deviation score) от

среднего. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался как отношение массы тела (кг) к длине тела (м), возведенной в квадрат. ИМТ оценивался индивидуально по нормативам для конкретного возраста и пола и был представлен в виде числа стандартных отклонений от среднего (SDS). SDS ИМТ рассчитывался как

$$X - X'/SD,$$

где X — lg ИМТ пациента;

X' — lg среднего ИМТ для данного хронологического возраста и пола;

SD — lg стандартного отклонения ИМТ для данного хронологического возраста и пола.

Диагностическим критерием ожирения считался $SDS\ ИМТ > 2$. В каждой группе были выделены три подгруппы в зависимости от показателя $SDS\ ИМТ$: подгруппа 1 — дети без ожирения ($SDS\ ИМТ < 2$), подгруппа 2 — дети с ожирением средней степени выраженности ($SDS\ ИМТ\ 2-3$) и подгруппа 3 — дети с выраженным ожирением ($SDS\ ИМТ > 3$).

Оценка полового статуса проводилась согласно классификации Tanner (1968). Объем тестикул измерялся с помощью орхидометра Prader.

Гормональное исследование включало определение концентрации мелатонина в слюне методом прямого радиоиммунного анализа с помощью набора Bülhmann Direct saliva Melatonin ELISA, Bülhmann Laboratories AG, Швейцария. Образцы слюны были собраны в разное время суток (утром 06:00–08:00, днем 11:00–14:00, вечером 18:00–21:00, ночью 23:00–03:00) при помощи специальных пробирок (SaliCaps, IBL). Образцы были получены методом центрифугирования, после чего они были заморожены и хранились при -20°C до анализа. В ранее проведенных работах было доказано, что концентрация мелатонина в слюне связана с концентрацией мелатонина в плазме (8).

Для субъективной оценки степени выраженности дневной сонливости использовали шкалу дневной сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale (ESS)), позволяющую произвести ее оценку в баллах (9). Процедура занимает от 2 до 5 мин и проводится врачом в присутствии пациента. Требуется

попросить пациента оценить возможность уснуть в определенной ситуации (8 ситуаций) по трехбалльной шкале, где 0 — не усну никогда, 1 — небольшой шанс уснуть, 2 — умеренный шанс уснуть, 3 — усну обязательно. Возможный ранг оценки варьируется от 0 до 24 баллов: норма — 0–3 баллов; инсомния — 3–10 баллов, выраженная дневная сонливость — 10–16 баллов, нарколепсия (генетически наследуемая болезнь, связанная с поражением отдельных участков мозга) — 16–24 балла.

Статистический анализ медицинских данных проводился с использованием пакета статистических программ SPSS version 17.0 (SPSS, Inc., Chicago). Количественные данные в группах проверялись на нормальность распределения с помощью теста Шапиро–Уилка. Так как большинство изучаемых показателей не имело приближенно-нормального распределения, все данные представлены в виде медианы и интерквартильных размахов — $Me\ [X1/4-X3/4]$. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью непараметрических критериев статистического анализа. Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовался критерий Манна–Уитни, по качественным признакам — критерий χ^2 (хи-квадрат). Для сравнения двух зависимых выборок — критерий Вилкоксона, для сравнения более двух независимых выборок — ранговый анализ вариаций по методу Краскела–Уоллеса с последующим попарным сравнением групп. Для анализа связи двух признаков использовался анализ ранговой корреляции по Спирмену и гамма-корреляции. Различия принимались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты. В исследование включено 37 детей и подростков после удаления краниофарингиомы, 22 мальчика и 15 девочек, медиана возраста составила 16,8 лет (9,8–20,3). Контрольную группу ($n=34$) составили дети и подростки с морбидным (конституционально-экзогенным) ожирением, 12 мальчиков и 22 девочки, медиана возраста составила 13,6 лет (10,9–16,5). Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов

SDS ИМТ	Краниофарингиома (КФ)			Морбидное ожирение (МО)		
	<2	2–3	>3	<2	2–3	>3
n	18	11	8	14	10	10
Пол (д/м)	7/11	5/6	3/5	8/6	8/2	6/4
Возраст, годы	16,2 (12,6–18,4)	16,1 (9,8–22,2)	17,3 (12,4–23,5)	13,8 (7,6–16,5)	12,9 (12,5–13,7)	14,3 (12,1–14,7)
Возраст на момент установки диагноза	7,0 (6,0–10,5)	10,0 (8,0–13,0)	8,0 (5,25–12,75)	-	-	-
SDS ИМТ	0,3 (1,6–1,8)	2,3 (2,2–2,7)	3,4 (3,1–4,0)	0,4 (0,6–0,7)	2,1 (2,1–2,3)	3,4 (3,3–3,6)
ESS, баллы	3 (1–8)	6 (1–14)	10 (3–17)	2 (0–4)	2 (0–4)	3 (1–5)

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

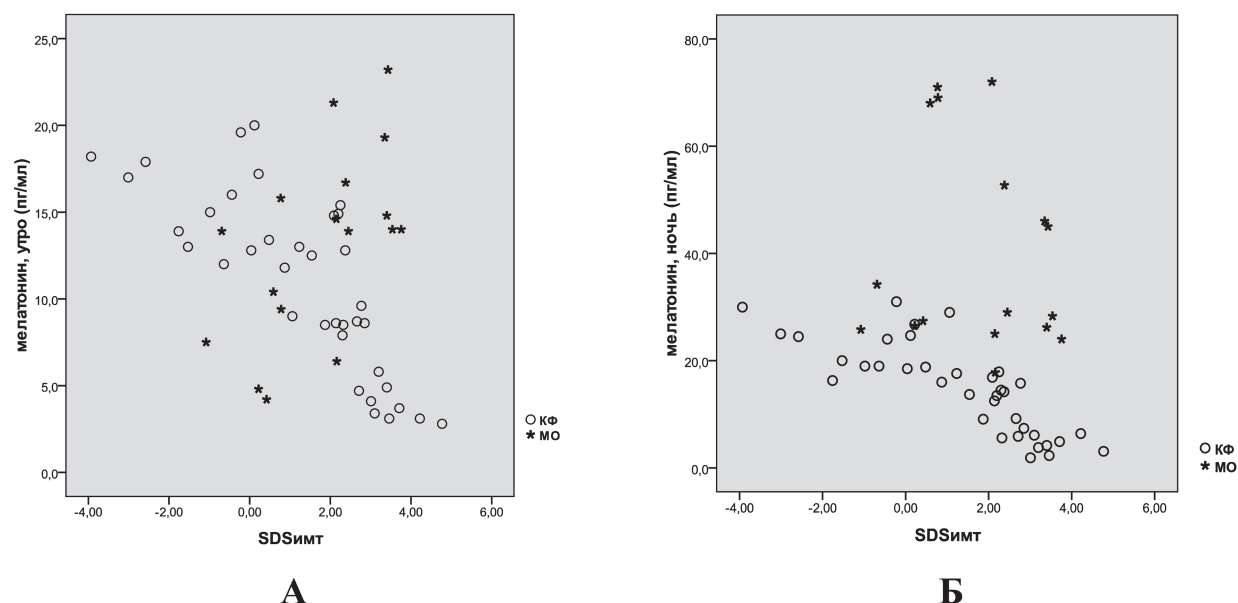


Рис. 1 а, б. Совместное распределение величины SDS ИМТ и концентрации мелатонина в слюне утром (а) и ночью (б) у детей и подростков после удаления краниофарингиомы и детей и подростков с морбидным ожирением

При исследовании степени выраженности дневной сонливости, основанном на использовании ESS, было выявлено, что дети после удаления краниофарингиомы с выраженной степенью ожирения ($\text{SDS IMT} > 3$) имели статистически значимо более высокий показатель суммы баллов

по ESS ($p < 0,01$), чем дети после удаления краниофарингиомы с меньшей степенью ожирения и с нормальным весом. У 11 из 37 (32%) детей после удаления краниофарингиомы показатель суммы баллов достиг 10 по ESS. У 4 из 8 (50%) детей после удаления краниофарингиомы с выраженным

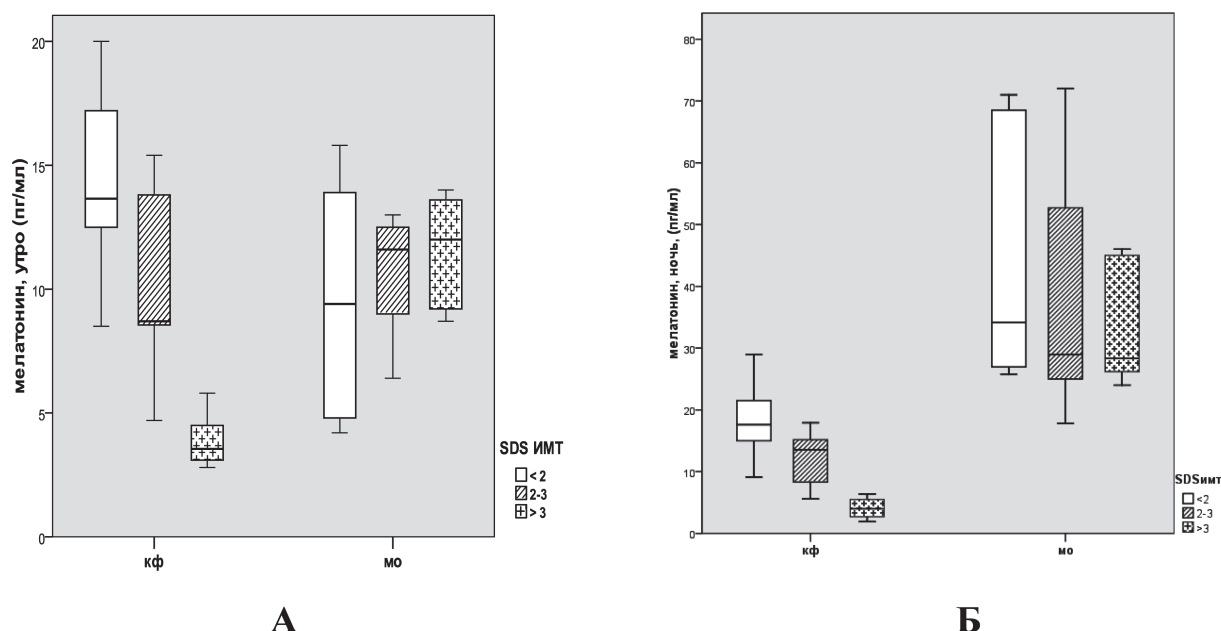


Рис. 2 а, б. Концентрация мелатонина в слюне утром (А) и ночью (Б) у детей после удаления краниофарингиомы и у детей с морбидным ожирением с разделением на подгруппы в зависимости от показателя SDS ИМТ. Подгруппа 1 — дети без ожирения ($\text{SDS IMT} < 2$), подгруппа 2 — дети с ожирением средней степени выраженности ($\text{SDS IMT} 2-3$), подгруппа 3 — дети с выраженным ожирением ($\text{SDS IMT} > 3$). Линия в середине прямоугольника — медиана, верхняя и нижняя границы прямоугольников — 25% и 75%, $\perp$ — min-max.

ожирением (SDS ИМТ >3) показатель суммы баллов превысил 10 по ESS. Различий показателей суммы баллов по ESS в группе морбидного ожирения в зависимости от величины SDS ИМТ выявлено не было, и сумма баллов не превышала нормативных значений.

При проведении анализа связи уровня мелатонина и ожирения из рис. 1 а, б видно, что у пациентов с разными диагнозами связь величины SDS ИМТ и концентрации мелатонина в слюне достаточно близка к прямолинейной. Однако характер этой связи в зависимости от диагноза (КФ или МО) совершенно различный, поэтому для описания связи величины SDS ИМТ и уровня мелатонина был рассчитан коэффициент корреляции в группах с разными диагнозами по отдельности.

В группе КФ мы получили достоверно отрицательную корреляционную связь между SDS ИМТ и уровнем мелатонина в слюне утром и ночью, коэффициент корреляции — соответственно (утро: $r=-0,7$, $p=0,0001$; ночь: $r=-0,8$, $p=0,001$). В группе МО корреляционной связи между SDS ИМТ и уровнем мелатонина утром и ночью получено не было.

Концентрация мелатонина днем (11:00–14:00) и вечером (18:00–21:00) статистически не отличалась у детей после удаления краниофарингиомы и контрольных пациентов (данные не приводятся). При проведении корреляционного анализа не выявлено статистически значимой связи между дневным и вечерним уровнем мелатонина в слюне с показателем SDS ИМТ и диагнозом.

В результате исследования обнаружено, что концентрация мелатонина в слюне в ночное время у всех пациентов после удаления краниофарингиомы статистически значительно ниже, чем у пациентов с морбидным ожирением ($p<0,001$).

Не было выявлено статистически значимых различий между концентрацией мелатонина в слюне, собранной утром у контрольных пациентов с нормальным весом и средней степенью ожирения и пациентов после удаления краниофарингиомы с нормальным весом и средней степенью ожирения. Однако уровень утреннего мелатонина в слюне у детей с КФ и выраженным ожирением был достоверно ниже, чем у детей с МО в аналогичной подгруппе ($p<0,001$).

Таким образом, у детей после удаления краниофарингиомы выявлено нарушение суточного ритма секреции мелатонина, которое выражается в резком снижении концентрации ночного мелатонина и отрицательно коррелируется с показателями ИМТ. Концентрация мелатонина у детей с морбидным ожирением не ассоциируется с ИМТ и суточный ритм секреции в данной группе сохранен.

При проведении корреляционного анализа было выявлено, что концентрация утреннего и ночного мелатонина у детей после удаления краниофарингиомы имеет значительную (утро: $r=-0,31$, $p=0,02$; ночь: $r=-0,42$, $p=0,001$) отрицательную корреляционную связь с показателями выраженности дневной сонливости (суммы баллов по ESS).

Заключение. Согласно полученным результатам, можно предположить, что повышенная дневная сонливость у детей и подростков после удаления краниофарингиомы связана с нарушением суточной секреции мелатонина, в частности с низким уровнем ночного мелатонина. Уровень ночного мелатонина обратно пропорционален степени ожирения (ИМТ). Таким образом, поражение гипоталамуса является не только фактором риска для развития гипоталамического ожирения, но и приводит к нарушению суточной секреции мелатонина.

Список литературы

1. Müller H.L., Kaatsch P., Warmuth-Metz M. et al. Childhood craniopharyngioma — diagnostic and therapeutic strategies // Monatsschr. Kinderheilkunde. — 2003. — Bd. 151. — S. 1056–1063.
2. Müller H.L. et al. Childhood craniopharyngioma. Recent advances in diagnosis, treatment and follow-up // Horm. Res. — 2008. — Vol. 69. — P. 193–202.
3. Fahlbusch R., Honegger J., Paulus W., Huk W., Buchfelder M. Surgical management of craniopharyngiomas: experience with 168 patients // J. Neurosurg. — 1999. — Vol. 90. — P. 237–250.
4. Muller H.L., Bruhnken G., Emser A., Faldum A., Etavard-Gorris N., Gebhardt U., Kolb R., Sorensen N. Longitudinal study on quality of life in 102 survivors of childhood craniopharyngioma // Childs Nerv. Syst. — 2005. — Vol. 21. — P. 975–980.
5. Muller H.L. Childhood craniopharyngioma: current strategies in laboratory diagnostics and endocrine treatment // Lab. Med. — 2003. — Vol. 27. — P. 377–385.
6. Muller H.L., Bueb K., Bartels U. et al. Obesity after childhood craniopharyngioma — German multicenter study on preoperative risk factors and quality of life // Klin. Padiatr. — 2001. — Vol. 213. — P. 244–249.
7. Hardeland R. Melatonin, hormone of darkness and more — occurrence, control mechanisms, actions, and bioactive metabolites // Cellular and Molecular Life Sciences. — 2008. — Vol. 65(13). — P. 2001–2018.
8. Laakso M.L., Porkka-Heiskanen T., Alila A., Stenberg D., Johansson G. Correlation between salivary and serum melatonin: dependence on serum melatonin levels // J. Pineal Res. — 1990. — Vol. 9. — P. 39–50.
9. Bloch K.E., Schoch O.D., Zhang J.N., Russi E.W. German version of the Epworth Sleepiness Scale // Respiration. — 1999. — Vol. 66. — P. 440–447.