

И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев

Эндокринология

3-е издание,
переработанное и дополненное

Учебник

Министерство науки и высшего образования РФ

Рекомендовано ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации к использованию в качестве учебника для преподавания эндокринологии в образовательных учреждениях, реализующих образовательные программы высшего профессионального образования



Москва
Издательство «Литтерра»
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|-----------|
| Предисловие ко 2-му изданию | 7 |
| Предисловие к 3-му изданию | 9 |
| Список сокращений и условных обозначений | 10 |
| Глава 1. Общие принципы диагностики и лечения эндокринных заболеваний | 15 |
| 1.1. Особенности обследования пациентов при эндокринных заболеваниях | 15 |
| 1.2. Гормональное исследование | 17 |
| 1.3. Инструментальные методы | 25 |
| 1.4. Молекулярно-генетические методы | 27 |
| 1.5. Гормонотерапия | 30 |
| Глава 2. Гипоталамо-гипофизарные заболевания | 31 |
| 2.1. Анатомия и физиология гипоталамо-гипофизарной системы | 31 |
| 2.2. Методы обследования пациентов с гипоталамо-гипофизарной патологией | 34 |
| 2.2.1. Физикальные методы | 34 |
| 2.2.2. Лабораторные методы | 34 |
| 2.2.3. Инструментальные методы | 34 |
| 2.3. Гормонально-неактивные объемные образования и инфильтративные процессы гипоталамо-гипофизарной области | 37 |
| 2.4. Гиперпролактинемический гипогонадизм | 45 |
| 2.5. Акромегалия и гигантизм | 51 |
| 2.6. Гипопитуитаризм | 59 |
| 2.7. Несахарный диабет | 66 |
| 2.8. Синдром «пустого» турецкого седла | 71 |
| Глава 3. Заболевания щитовидной железы | 75 |
| 3.1. Анатомия и физиология щитовидной железы | 75 |
| 3.2. Методы обследования пациентов с заболеваниями щитовидной железы | 79 |
| 3.2.1. Физикальные методы | 79 |
| 3.2.2. Лабораторные методы | 80 |
| 3.2.3. Инструментальные методы | 82 |
| 3.3. Классификация заболеваний щитовидной железы | 87 |
| 3.4. Болезнь Грейвса | 90 |
| 3.5. Эндокринная орбитопатия | 104 |

| | |
|---|------------|
| 3.6. Гипотиреоз | 111 |
| 3.6.1. Приобретенный гипотиреоз | 111 |
| 3.6.2. Врожденный гипотиреоз | 119 |
| 3.7. Тиреоидиты | 124 |
| 3.7.1. Аутоиммунный тиреоидит | 124 |
| 3.7.2. Подострый тиреоидит | 134 |
| 3.7.3. Редкие тиреоидиты | 138 |
| 3.8. Узловой и многоузловой эутиреоидный зоб | 138 |
| 3.9. Йододефицитные заболевания | 144 |
| 3.9.1. Эпидемиология йододефицитных заболеваний | 145 |
| 3.9.2. Йододефицитные заболевания щитовидной железы | 147 |
| 3.9.3. Нарушения психического и физического развития, связанные с дефицитом йода | 155 |
| 3.10. Амiodарониндуцированные тиреопатии | 157 |
| 3.11. Рак щитовидной железы | 161 |
| Глава 4. Заболевания надпочечников | 168 |
| 4.1. Анатомия и физиология надпочечников | 168 |
| 4.2. Методы обследования пациентов с заболеваниями надпочечников | 173 |
| 4.2.1. Физикальные методы | 173 |
| 4.2.2. Лабораторные методы | 174 |
| 4.2.3. Инструментальные методы | 175 |
| 4.3. Классификация заболеваний надпочечников | 177 |
| 4.4. Синдром Кушинга | 178 |
| 4.5. Гипокортицизм | 188 |
| 4.6. Врожденная дисфункция коры надпочечников | 196 |
| 4.7. Гиперальдостеронизм | 202 |
| 4.8. Феохромоцитомы | 209 |
| 4.9. Инциденталомы | 215 |
| Глава 5. Репродуктивная эндокринология женского пола | 219 |
| 5.1. Анатомия и физиология женской репродуктивной системы | 219 |
| 5.2. Методы обследования в эндокринной гинекологии | 222 |
| 5.2.1. Физикальные методы | 222 |
| 5.2.2. Лабораторные методы | 222 |
| 5.2.3. Инструментальные методы | 223 |
| 5.3. Аменорея | 224 |
| 5.4. Постменопаузальный синдром | 229 |
| 5.5. Синдром поликистозных яичников | 232 |

| | |
|---|------------|
| Глава 6. Репродуктивная эндокринология мужского пола | 240 |
| 6.1. Анатомия и физиология мужской репродуктивной системы. | 240 |
| 6.2. Методы обследования в андрологии | 243 |
| 6.2.1. Физикальные методы | 243 |
| 6.2.2. Лабораторные методы | 243 |
| 6.2.3. Инструментальные методы | 244 |
| 6.3. Мужской гипогонадизм | 245 |
| 6.4. Эректильная дисфункция | 251 |
| 6.5. Гинекомастия. | 253 |
| Глава 7. Сахарный диабет | 258 |
| 7.1. Классификация сахарного диабета | 258 |
| 7.2. Клинические аспекты физиологии углеводного обмена | 260 |
| 7.3. Лабораторная диагностика и критерии компенсации сахарного диабета | 264 |
| 7.4. Препараты инсулина и инсулинотерапия. | 267 |
| 7.5. Сахарный диабет 1 типа | 273 |
| 7.6. Сахарный диабет 2 типа | 283 |
| 7.7. Острые осложнения сахарного диабета. | 296 |
| 7.7.1. Диабетический кетоацидоз | 296 |
| 7.7.2. Гиперосмолярная кома | 302 |
| 7.7.3. Гипогликемия | 306 |
| 7.8. Поздние осложнения сахарного диабета. | 311 |
| 7.8.1. Диабетическая макроангиопатия | 312 |
| 7.8.2. Диабетическая ретинопатия | 315 |
| 7.8.3. Диабетическая нефропатия | 320 |
| 7.8.4. Диабетическая нейропатия | 324 |
| 7.8.5. Синдром диабетической стопы. | 328 |
| 7.9. Сахарный диабет и беременность. | 333 |
| Глава 8. Заболевания околощитовидных желез | 339 |
| 8.1. Анатомия и физиология околощитовидных желез | 339 |
| 8.2. Методы обследования при заболеваниях околощитовидных желез | 345 |
| 8.2.1. Физикальные методы | 345 |
| 8.2.2. Лабораторные методы | 345 |
| 8.2.3. Инструментальные методы | 346 |
| 8.3. Первичный гиперпаратиреоз | 347 |
| 8.4. Вторичный гиперпаратиреоз. | 354 |
| 8.5. Гипопаратиреоз | 358 |
| 8.6. Остеопороз | 361 |

| | |
|--|-----|
| Глава 9. Опухоли эндокринной части поджелудочной железы | 367 |
| 9.1. Анатомия и физиология эндокринной части поджелудочной железы | 367 |
| 9.2. Методы обследования пациентов с гормонально-активными опухолями поджелудочной железы | 368 |
| 9.3. Инсулинома | 372 |
| 9.4. Гастронома | 377 |
| 9.5. Глюкагонома | 379 |
| 9.6. ВИПома | 381 |
| 9.7. Карциноидный синдром | 382 |
| Глава 10. Полиэндокринопатии | 387 |
| 10.1. Аутоиммунные полигландулярные синдромы | 387 |
| 10.1.1. Аутоиммунный полигландулярный синдром типа 1 . . . | 387 |
| 10.1.2. Аутоиммунный полигландулярный синдром типа 2 . . . | 390 |
| 10.2. Синдромы множественных эндокринных неоплазий | 392 |
| 10.2.1. Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 1 | 392 |
| 10.2.2. Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 2 | 394 |
| Глава 11. Нарушения пищевого поведения | 398 |
| 11.1. Жировая ткань | 398 |
| 11.2. Ожирение и метаболический синдром | 400 |
| 11.3. Нервная анорексия | 406 |

Глава 2

ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

2.1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ

Гипофиз — железа внутренней секреции, расположенная в гипофизарной ямке турецкого седла клиновидной кости (рис. 2.1). Масса гипофиза — 0,5–0,7 г, размер — 13×6×10 мм, но они могут меняться в зависимости от возраста и пола (у женщин гипофиз крупнее). В гипофизе различают две доли: переднюю (аденогипофиз) и заднюю (нейрогипофиз). Аденогипофиз состоит из трех типов клеток: ацидофильных, базофильных, составляющих группу хромофилов, и хромофобов. Ацидофильные (эозинофильные) клетки вырабатывают гормон роста (ГР; соматотрофы) и пролактин (лактотрофы), базофильные клетки — тиреотропный гормон (ТТГ; тиреотрофы), аденокортикотропный гормон (АКТГ; кортикотрофы), а также гонадотропины (гонадотрофы): фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны. Хромофобные клетки рассматривают как источник дифференциации хромофилов.

В *нейрогипофизе* оканчиваются волокна гипоталамо-гипофизарного тракта, идущие от супраоптического и паравентрикулярного ядра гипоталамуса. Аксоны нейросекреторных клеток заканчиваются аксовазальными синапсами, по которым поступают секретируемые в ядрах гипоталамуса вазопрессин (антидиуретический гормон) и окситоцин.

Аденогипофиз — ключевой регулятор эндокринной системы. Секретируемые им гормоны (ЛГ, ФСГ, ТТГ, АКТГ) регулируют функцию периферических эндокринных желез: щитовидной, коры надпочечников и гонад. Другие гормоны (ГР, пролактин) действуют непосредственно на органы и ткани-мишени.

Гипоталамус расположен на основании мозга и ограничен спереди перекрестом зрительных нервов, сзади — мамиллярными телами, по бокам — зрительными нервами. Сверху в гипоталамическую область

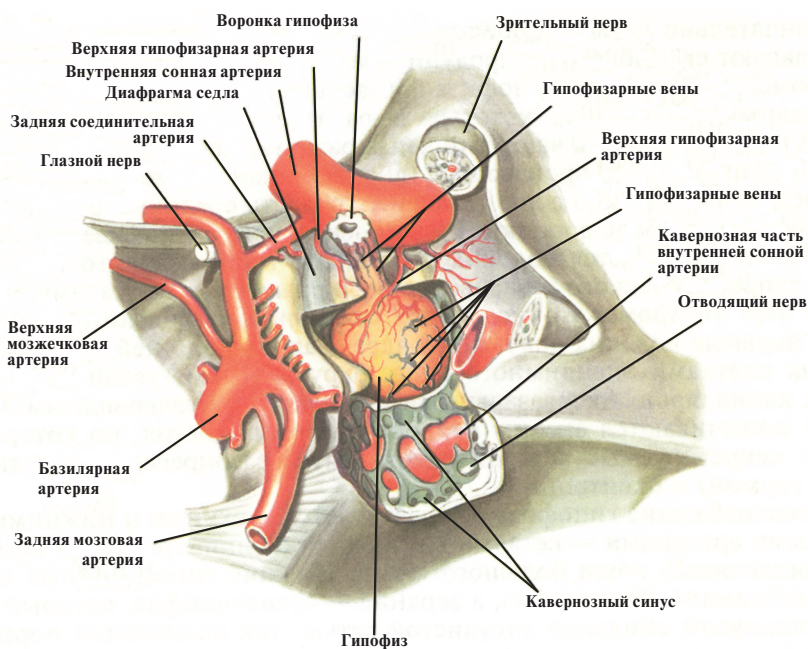


Рис. 2.1. Гипофиз (вид сверху)

внедряется III желудочек мозга. Масса гипоталамуса взрослого человека около 4 г. Проводящие пути тесно связывают гипоталамус с соседними структурами головного мозга. Гипофиз и гипоталамус связаны через портальную систему. **Портальная система гипофиза** включает первичную капиллярную сеть, контактирующую с терминалями аксонов аркуатного, вентромедиального и паравентрикулярного ядер гипоталамуса. Капилляры первичного сплетения собираются в портальные вены, идущие вдоль гипофизарной ножки в переднюю долю гипофиза, где они распадаются на вторичную капиллярную сеть. Синусоиды вторичной капиллярной сети собираются в выносящие вены, по которым кровь, обогащенная гормонами передней доли гипофиза, поступает в системный кровоток. Известные в настоящее время гормоны гипоталамуса подразделяют на гормоны, усиливающие (рилизинг-гормоны, либерины) и тормозящие (статины) выделение соответствующих тропных гормонов, при этом их роль не сводится к схеме один либерин (статин) — один гормон гипофиза. Так, тиролиберин может стимулировать

продукцию ТТГ и пролактина, гонадолиберин — общий рилизинг-гормон для ЛГ и ФСГ, соматостатин подавляет секрецию ГР и АКТГ.

Пролактин — белковый гормон, обеспечивающий лактацию. Процесс кормления грудью стимулирует секрецию пролактина. Основной ингибитор секреции пролактина — дофамин, синтезирующийся в гипоталамусе. **ГР** (соматотропин) — полипептидный гормон, действие которого на органы и ткани реализуется инсулиноподобным фактором роста 1 (ИФР-1), синтезирующимся в печени под влиянием ГР. Основным эффектом ГР у детей и подростков — стимуляция продольного роста костей (преимущественно длинных трубчатых и в меньшей степени губчатых). Кроме того, ГР стимулирует синтез белка и задержку азота, обладает липолитическим и антинатрийуретическим действием. Введение физиологических доз ГР дает кратковременный инсулиноподобный (снижение гликемии), а затем контринсулярный эффект. Синтез и секреция ГР контролируются двумя гипоталамическими нейропептидами — рилизинг-гормоном ГР (ГР-РГ; соматолиберин) и соматостатином. В течение дня уровень ГР в плазме крови сохраняется низким; пик содержания ГР отмечается после приема пищи, и его уровень прогрессивно увеличивается во время сна. У растущих детей интегральная суточная продукция ГР существенно выше, чем у взрослых.

ЛГ в яичниках стимулирует синтез андрогенов клетками теки, а в яичках регулирует продукцию тестостерона клетками Лейдига. **ФСГ** в яичниках стимулирует рост клеток гранулезы и секрецию эстрогенов в яичках, вместе с тестостероном стимулирует сперматогенез (см. разделы 5.1, 6.1). **АКТГ** (кортикотропин) — стимулятор продукции кортизола и андрогенов в коре надпочечников (см. гл. 4.1). Основной функцией **ТТГ** является стимуляция синтеза и секреции гормонов щитовидной железы, а также трофическое воздействие на тиреоциты (см. раздел 3.1). ЛГ, ФСГ, ТТГ и хорионический гонадотропин (ХГ) состоят из одинаковой α -субъединицы и уникальной для каждого из них β -субъединицы.

Нейрогипофиз, состоящий из аксонов супраоптического и паравентрикулярного ядра гипоталамуса, — самостоятельная и во многом автономная система. На него приходится около 25% массы всего гипофиза. **Вазопрессин** [аргинин-вазопрессин, антидиуретический гормон (АДГ)] — белок, состоящий из девяти аминокислот. Он образуется из крупного белкового предшественника, состоящего из АДГ, нейрофизина и сигнального белка. Рецепторы АДГ находятся в дистальных извитых канальцах нефрона; их активация приводит к усилению ре-

абсорбции воды. В физиологических условиях секреция АДГ регулируется осморцепторами гипоталамуса: гиперосмолярность плазмы крови приводит к стимуляции секреции АДГ. Другими непрямыми стимуляторами секреции АДГ служат гиповолемия и артериальная гипотензия. Помимо основной функции АДГ стимулирующе влияет на продукцию АКТГ синергично с эффектами КРГ (кортикотропин-рилизинг-гормона).

Окситоцин, как и вазопрессин, состоит из девяти аминокислот, но отличается от него двумя аминокислотными остатками. Окситоцин, воздействуя на мускулатуру матки, увеличивает силу ее сокращений, обеспечивая родовую деятельность и послеродовое сокращение матки. Стимулируя сокращение миоэпителиальных клеток альвеол молочных желез, окситоцин способствует поступлению молока в млечные протоки. Физиологические стимуляторы секреции окситоцина — растяжение половых путей женщины и кормление грудью. Физиологическое значение окситоцина у мужчин неизвестно.

2.2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

2.2.1. Физикальные методы

Клиническая картина гипоталамо-гипофизарной патологии очень разнообразна, поэтому какие-либо специфические физикальные методы для обследования пациентов отсутствуют. Тем не менее, вопреки бытующим представлениям, именно данные клинической картины имеют наибольший удельный вес при постановке диагноза.

2.2.2. Лабораторные методы

Для диагностики нарушения продукции гипофизарных гормонов чаще всего используется определение базального уровня гормонов, реже различные функциональные пробы (табл. 2.1). Исследование уровня гипоталамических гормонов клинического значения в настоящее время не имеет.

2.2.3. Инструментальные методы

Инструментальные методы для визуализации гипоталамо-гипофизарной области: рентгенокраниография, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Важный дополни-

Таблица 2.1. Лабораторная диагностика гипоталамо-гипофизарных заболеваний

| Гормон | Оценка продукции | |
|-----------|---|--|
| | Дефицит | Избыток |
| ГР | Тест с инсулиновой гипогликемией Исходно утром натощак оценивается базальный уровень глюкозы, ГР и кортизола. Внутривенно вводится инсулин короткого действия (по 0,1–0,2 Ед/кг). На фоне развития гипогликемии (<2,2 ммоль/л) уровень ГР в норме превышает 20 мЕд/л, кортизола — 500 нмоль/л | Уровень ИФР-1* значительно более информативен, чем базальный уровень ГР. Оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ): утром натощак принимается 75 г глюкозы, уровень ГР оценивается с интервалом 30 мин на протяжении 150 мин, в норме он подавляется до уровня менее 0,5 мкг/л |
| ТТГ | Сочетание сниженных базальных уровней ТТГ и свободного Т ₄ . Иногда при вторичном гипотиреозе при сниженном Т ₄ определяется нормальный ТТГ | Казуистически редкая патология (ТТГ↑, Т ₄ ↑) |
| ЛГ, ФСГ | Базальный уровень ЛГ, ФСГ и половых гормонов снижен | Казуистически редкая патология |
| АКТГ | Тест с инсулиновой гипогликемией (см. выше и гл. 4) | Пробы с дексаметазоном (см. гл. 4) |
| Пролактин | В подавляющем большинстве случаев не имеет патологического значения | Базальный уровень пролактина повышен |

*ИФР-1 — инсулиноподобный ростовой фактор 1.

тельный метод — **определение полей зрения** (периметрия). Оно показано при макроаденомах гипофиза, а также после перенесенных нейрохирургических вмешательств, осложненных спаечным процессом с нарушением зрительной функции. **Рентгенодиагностика** интраселлярных опухолей гипофиза основана на определении размера турецкого седла. В норме его размеры таковы: сагиттальный — 12–15 мм, вертикальный — 8–9 мм (рис. 2.2).

Большие аденомы гипофиза вызывают значительное увеличение турецкого седла, расширение входа в него, истончение и укорочение клиновидных отростков, углубление дна, выпрямление, разрушение спинки седла, двуконтурность (нечеткое очертание одного или двух контуров) седла и, как правило, не вызывают диагностических трудностей (рис. 2.3). При микроаденомах гипофиза (размер менее 10 мм), не выходящих за пределы турецкого седла, изменения на рентгенограмме чаще всего отсутствуют.

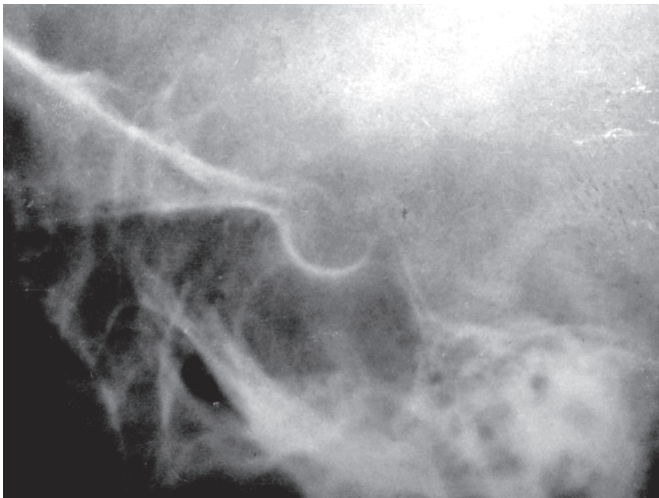
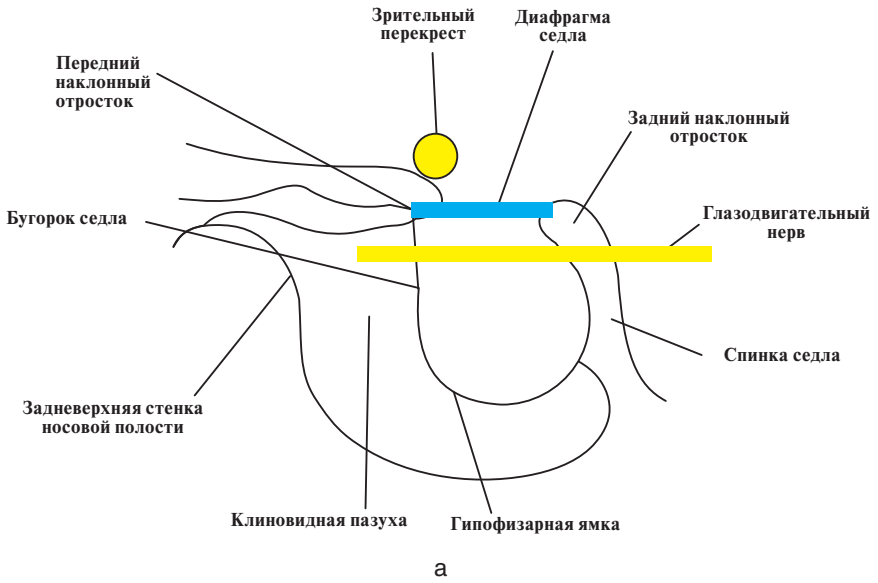


Рис. 2.2. Рентгенокраниография: а — рентгенографические ориентиры турецкого седла; б — рентгенограмма турецкого седла в норме

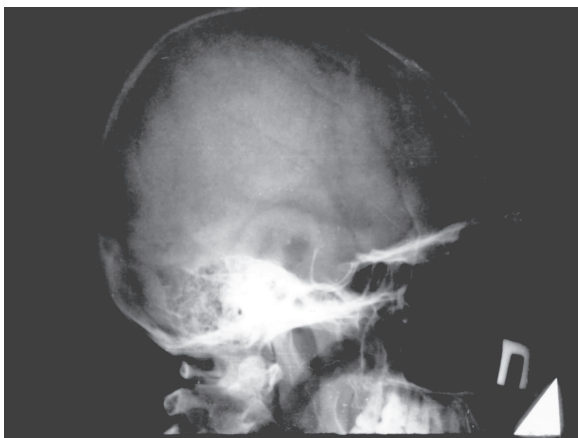


Рис. 2.3. Рентгенограмма черепа при макроаденоме гипофиза

Более информативный и относительно дешевый метод визуализации гипофиза — **КТ**. Существенно ограничивают его использование плоскостной характер изображения, помехи от костных структур, невозможность дифференцировать небольшие патологические образования, рентгенологическая плотность которых близка к плотности цереброспинальной жидкости или нормальной мозговой ткани. *Метод выбора* визуализации гипофиза и гипоталамуса, а также топической диагностики новообразований гипоталамо-гипофизарной области — **МРТ**. Она позволяет различить малейшие изменения структуры гипофиза, кистозный компонент опухоли, кисты, кровоизлияния и пр. Костная ткань и различные обызвествления на МРТ не определяются. Использование контрастных веществ значительно увеличивает диагностические возможности МРТ (рис. 2.4). Важное преимущество МРТ — отсутствие лучевой нагрузки и, следовательно, возможность многократного динамического обследования пациента.

2.3. ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНЫЕ ОБЪЕМНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ И ИНФИЛЬТРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ ОБЛАСТИ

К этой группе патологических изменений гипоталамо-гипофизарной области помимо гормонально-активных опухолей относятся гормонально-неактивные аденомы, краниофарингиома, редко встреча-

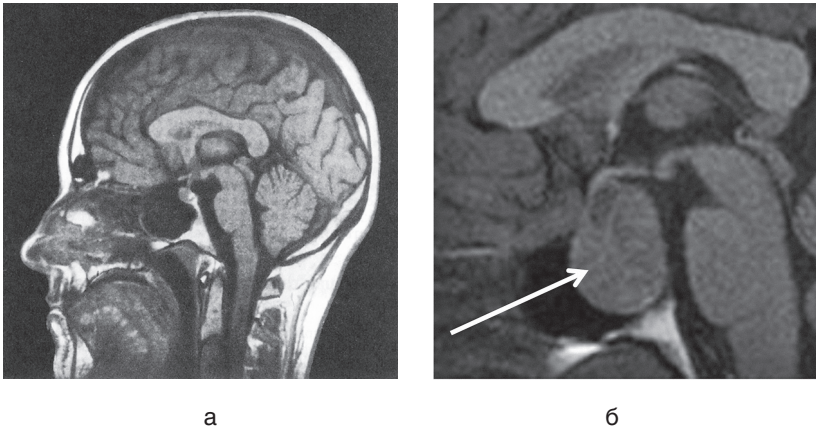


Рис. 2.4. Магнитно-резонансная томография гипоталамо-гипофизарной области: а — норма (фронтальная проекция); б — макроаденома гипофиза (сагиттальная проекция указана стрелкой)

ющиеся инфильтративные заболевания, такие как гистиоцитоз X, саркоидоз, а также такие объемные образования, как кисты, гемангиомы, ганглионевриномы, гамартомы и др. **Гормонально-неактивные аденомы гипофиза (ГНАГ)** протекают без клинических проявлений гиперсекреции гипофизарных гормонов. Объединение этих отличающихся по этиологии процессов продиктовано тем, что они вызывают сходные клинические проявления и синдромы (табл. 2.2).

Этиология

В настоящее время развитие как ГНАГ, так и других аденом гипофиза связывают с моноклональными соматическими мутациями. В качестве факторов инициации клеточной трансформации предполагается влияние гормонов гипоталамуса и нейротрансмиттеров. Многие ГНАГ клинически не проявляются гиперпродукцией какого-либо гормона, но на самом деле могут продуцировать гликопротеидные гормоны (гонадотропины, α -субъединицу гликопротеидных гормонов), выявляемые при иммуногистохимическом исследовании удаленной опухоли. На ГНАГ приходится 85% опухолей, продуцирующих гонадотропины, нуль-клеточные аденомы и онкоцитомы. Характер роста ГНАГ варьирует от весьма медленного, замершего на стадии микроаденомы, до бурного, с быстрым прогрессированием гипофизарной недостаточности и неврологических симптомов.

Таблица 2.2. Гормонально-неактивные объемные образования и инфильтративные процессы гипоталамо-гипофизарной области

| | |
|---------------------------------|--|
| Этиология | Соматическая мутация — для ГНАГ. Для краниофарингиомы — нарушение эмбриональной дифференцировки клеток кармана Ратке |
| Патогенез | Деструктивный процесс в гипоталамо-гипофизарной области с формированием той или иной выраженности дефицита продукции гормонов гипофиза в сочетании с неврологическими симптомами |
| Эпидемиология | На долю ГНАГ приходится 25% всех аденом гипофиза (70% всех супраселлярных аденом гипофиза). По данным аутопсий, распространенность микроинциденталом гипофиза достигает 10–25%. ГНАГ с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин, чаще в возрасте старше 50 лет. Распространенность краниофарингиом — 0,065 на 1 тыс. населения. В 50% случаев выявляются до 16 лет |
| Основные клинические проявления | При инциденталом гипофиза отсутствуют. Аденогипофизарная недостаточность, несхарный диабет, гиперпролактинемия, неврологические симптомы (хиазмальный синдром, паралич черепных нервов) |
| Диагностика | МРТ головного мозга, гормональное подтверждение дефицита тропных гормонов гипофиза |
| Дифференциальная диагностика | ГНАГ необходимо дифференцировать от гормонально-активных аденом гипофиза, прежде всего пролактином |
| Лечение | Хирургическое + заместительная терапия гипофизарной недостаточности. При случайно выявленных ГНАГ небольшого размера, при отсутствии гипофизарной недостаточности и неврологических симптомах — МРТ в динамике |
| Прогноз | Подавляющее большинство случайно выявленных ГНАГ (инциденталом гипофиза) не приобретают клинического значения. После операций по поводу крупных ГНАГ и краниофарингиом в большинстве случаев удается ликвидировать неврологические симптомы, но той или иной выраженности гипофизарная недостаточность, как правило, сохраняется. При отсутствии лечения объем ГНАГ удваивается в среднем за 5 лет. При краниофарингиоме прогноз неблагоприятный: часто рецидивирует, смертность превышает популяционную в 5 раз |

Краниофарингиома — гипоталамическая опухоль, происходящая из остатков кармана Ратке (эпителиальное выпячивание задней стенки глотки зародыша, служащее зачатком аденогипофиза). Развитие опухоли вызвано нарушением эмбриональной дифференцировки клеток кармана Ратке. Опухоль может локализоваться в гипоталамусе, III же-

лудочке, турецком седле и чаще имеет кистозное строение. Краниофарингиомы гормонально неактивны, в основе клинических проявлений опухоли лежит механическое сдавление окружающих структур головного мозга. Для краниофарингиом характерны образование кист и кальцификация. В 50% случаев краниофарингиомы выявляются в детском возрасте (до 16 лет).

Среди опухолей гипоталамической области, помимо краниофарингиомы, встречаются глиомы, гемангиомы, дисгерминомы, гамартомы, ганглионевриномы, эпендимомы, медуллобластомы, липомы, нейробластомы, лимфомы, плазмцитомы, коллоидные и дермоидные кисты, саркомы. Вовлечение в патологический процесс гипоталамуса возможно при диссеминированном специфическом или неспецифическом инфекционном процессе, а также при диссеминации системных заболеваний.

Патогенез

Патогенез ГНАГ и инфильтративной патологии гипоталамо-гипофизарной области определяется скоростью и распространенностью деструктивного процесса, а также возрастом, в котором развивается то или иное заболевание. При этом в результате роста опухоли и деструкции гипоталамо-гипофизарных структур могут развиваться несколько типичных синдромов, выраженность и набор которых у отдельных пациентов значительно варьирует.

- *Аденогипофизарная недостаточность* (см. раздел 2.6). Выраженность может варьировать, начиная от выпадения одной функции (дефицит гормона роста или гонадотропинов) до пангипопитуитаризма.
- *Несахарный диабет* (см. раздел 2.7). При низком повреждении ножки гипофиза сохраняется секреция вазопрессина аксонами срединного возвышения и несахарный диабет не развивается. При деструктивном процессе в области гипоталамуса или при высоком повреждении ножки гипофиза продукция вазопрессина снижается.
- *Гиперпролактинемия* (см. раздел 2.4). Наиболее частый гормональный феномен при ГНАГ — различной выраженности гиперпролактинемия. Ее причина при сдавлении ножки гипофиза опухолью или при инфильтративном процессе — прекращение поступления дофамина, подавляющего продукцию пролактина. Повышение уровня пролактина при ГНАГ обозначается термином **псевдопролактинома**. Наряду с гиперпролактинемией полное сдавление

или деструкция ножки гипофиза сопровождается дефицитом всех остальных гормонов аденогипофиза (ЛГ, ФСГ, ГР, ТТГ, АКТГ). Указанный феномен известен под названием **синдром изолированного гипофиза**.

- **Хиазмальный синдром** (битемпоральная гемианопсия) обусловлен сдавлением крупной аденомой гипофиза перекреста зрительных нервов (рис. 2.5).

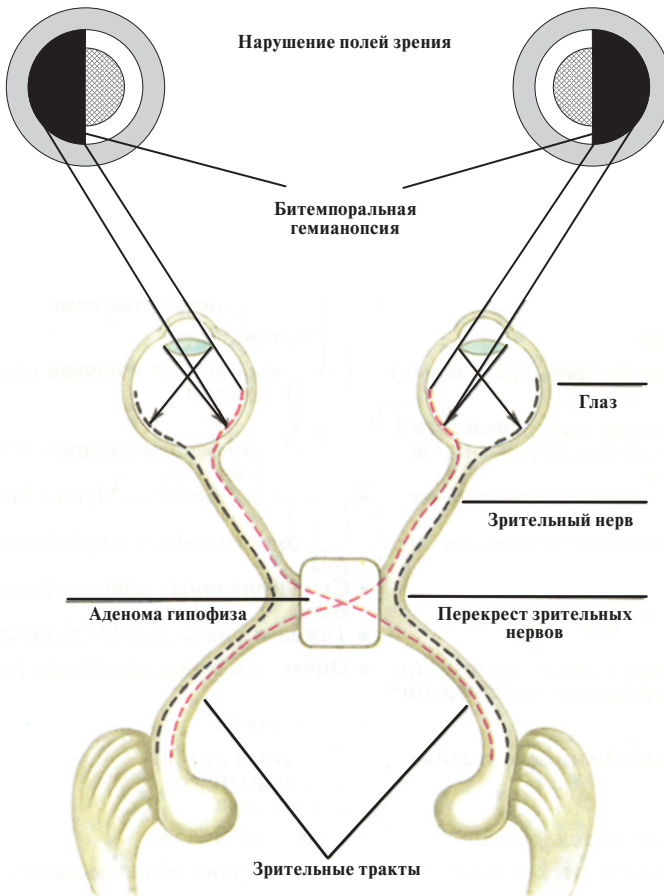


Рис. 2.5. Формирование хиазмального синдрома (битемпоральная гемианопсия) при экстраселлярном росте аденомы гипофиза

Эпидемиология

На долю **ГНАГ** приходится 25% всех аденом гипофиза (самая частая аденома гипофиза); среди опухолей с супраселлярной локализацией 70% всех аденом — ГНАГ. По аутопсийным данным, распространенность микроинсиденталом гипофиза достигает 10–25%. Частота новых случаев клинически значимых ГНАГ ориентировочно составляет 6 случаев на 1 млн населения в год. **Краниофарингиома** — редкое заболевание, но самая частая супраселлярная опухоль у детей (5–10% опухолей головного мозга у детей). **Гемангиомы** с поражением гипоталамуса выявляются в перинатальном периоде и до 2 лет. **Дисгерминома** и **гамартома** обычно диагностируются в возрасте от 2 до 25 лет. В возрасте от 10 до 25 лет могут появиться дермоидные опухоли, липомы, нейробластомы. Время манифестации **глиомы** достаточно длительное — от периода новорожденности до 50 лет.

Клинические проявления

Определяются набором и выраженностью упомянутых выше синдромов.

- **Аденогипофизарная недостаточность.** Наиболее частый и ранний симптом у женщин — нарушение менструального цикла вплоть до аменореи. Это заставляет женщин обращаться к гинекологу, что позволяет устанавливать диагноз на относительно более ранних стадиях опухолевого процесса, чем у мужчин, которые не склонны обращаться за медицинской помощью при появлении эректильной дисфункции. Реже на первый план выступают другие проявления гипофизарной недостаточности: прогрессирующая общая слабость и артериальная гипотония как проявления вторичного гипокортицизма и гипотиреоза. В ряде случаев наблюдается развернутая клиническая картина пангипопитуитаризма (см. раздел 2.6). При развитии ГНАГ, краниофарингиомы или другого деструктивного процесса гипоталамо-гипофизарной области в детском возрасте, как правило, происходит задержка полового и физического развития (задержка роста, отсутствие пубертата).
- **Несахарный диабет.** Клинически проявляется выраженной полиурией (без глюкозурии) и полидипсией (см. раздел 2.7). Нарушение водного обмена может иметь трехфазный характер: вначале остро развивается полиурия, затем примерно на 7–10-й день у молодых пациентов следует фаза нормального водного обмена и, наконец, развивается стойкий несахарный диабет. Эта триада объясняется тем, что вначале остро утрачивается поступление АДГ в заднюю

долю гипофиза, затем происходит ее аутолиз с выделением гормонов в кровоток и, наконец, наступает полное прекращение поступления в кровь АДГ. Степень полиурии тем ниже, чем ниже уровень кортизола. По мере снижения продукции АКТГ (в рамках прогрессирующего гипопитуитаризма) уменьшается и выраженность полиурии (*синдром Ханна*). Это связано с антагонистическим взаимодействием кортизола и АДГ.

- **Гиперпролактинемия.** Обычно протекает бессимптомно, но ряд проявлений (аменорея) может быть обусловлен как повышением продукции пролактина, так и гипогонадотропным гипогонадизмом.
- **Неврологические симптомы:** хиазмальный синдром (при ГНАГ в 75% случаев — битемпоральная гемианопсия, в 15% случаев — квадрианопсия), паралич черепных нервов, головная боль, тошнота, рвота.

Диагностика

МРТ гипофиза у пациентов с соответствующими клиническими проявлениями при отсутствии данных о гиперпродукции гипофизарных гормонов. При ГНАГ, продуцирующих гонадотропины, их уровень в крови повышен лишь в 35% случаев. У мужчин диагноз подтверждается обнаружением повышенного ФСГ в сочетании с аденомой гипофиза, у женщин, особенно в постменопаузе, диагностика затруднена и так повышенным уровнем ФСГ, но характерно повышение уровня ФСГ в сочетании со сниженным ЛГ. Для ГНАГ характерно повышение в крови уровня свободной α -субъединицы гликопротеидных гормонов.

Обычно к моменту установления диагноза ГНАГ имеют значительные размеры и выраженные нейроофтальмологические проявления. При краниофарингиоме в 80% случаев рентгенография выявляет кальцинаты. При гормональном исследовании определяется дефицит тропных гормонов гипофиза (см. табл. 2.1.), гиперпролактинемия (как правило, легкая или умеренная).

Дифференциальная диагностика

При **гиперпролактинемии** необходима дифференциальная диагностика ГНАГ с пролактиномой, что имеет принципиальное клиническое значение, поскольку в последнем случае пациенту показано лишь консервативное лечение дофаминомиметиками. Быстрый рост опухоли и небольшое (до 200 мкг/л) увеличение уровня пролактина более характерны для гормонально-неактивной аденомы. В качестве маркера ГНАГ предлагается исследование уровней хромогранinov и секретогранина, а также β -ХГЧ и свободной α -субъединицы гликопротеидных гормо-

нов. **Краниофарингиому** необходимо дифференцировать от других заболеваний, протекающих с задержкой полового и физического развития и гипопитуитаризмом, а также от других опухолей гипофиза и головного мозга. Опухолевые процессы гипоталамо-гипофизарной области нередко приходится дифференцировать от системных и генетических поражений.

Лечение

Хирургическое лечение (удаление опухоли) при ГНАГ показано при макроаденомах супраселлярной локализации, а также при неврологических симптомах (хиазмальный синдром) и гипофизарной недостаточности, при этом в большинстве случаев возможен трансфеноидальный доступ. Кроме того, хирургическое лечение показано в большинстве случаев краниофарингиом. Большинство ГНАГ и краниофарингиом радиорезистентны, но адъювантная радиотерапия снижает риск рецидива при краниофарингиомах. Медикаментозная терапия при ГНАГ, как правило, не эффективна, хотя описаны случаи замедления роста опухоли при назначении агонистов дофамина и аналогов соматостатина.

При парциальном и тотальном гипопитуитаризме показана заместительная гормонотерапия (см. раздел 2.6). При *случайно выявленных ГНАГ* (инциденталом) и отсутствии данных о гормональной активности показано динамическое наблюдение: при образованиях менее 10 мм МРТ через 1, 2 и 5 лет, при образованиях более 10 мм — через 6 мес, а далее через 1, 2 и 5 лет.

Прогноз

Зрительная функция восстанавливается в большинстве случаев после операций по поводу крупных ГНАГ и краниофарингиом. Полное восстановление функции аденогипофиза после операций по поводу гормонально-неактивных макроаденом и крупных краниофарингиом наблюдается только в 10% случаев, поэтому большая часть пациентов после операции продолжает получать заместительную терапию. Для краниофарингиомы характерны рецидивы после удаления первичной опухоли. Большинство случайно выявленных гормонально-неактивных микроаденом (инциденталом) характеризуются постоянством размеров или очень медленным ростом; они весьма редко приобретают клиническое значение с развитием гипофизарной недостаточности, гиперпролактинемии или неврологических симптомов. Прогностически неблагоприятны при ГНАГ молодой возраст манифестации, инвазия опухоли в кавернозные синусы, послеоперационный супраселлярный рост, а также атипичное гистологическое сравнение (повышенный митотический индекс, макронуклеолы).

2.4. ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКИЙ ГИПОГОНАДИЗМ

Гиперпролактинемический гипогонадизм (ГГ) — клинический синдром, обусловленный избытком продукции пролактина, проявляющийся гипогонадизмом в сочетании с патологическим отделяемым из молочных желез (необязательный признак; табл. 2.3). Понятия (гиперпролактинемия) и «ГГ» — не синонимы. Гиперпролактинемия (повышение сывроточного уровня пролактина) подразделяется на физиологическую (при беременности, лактации, у новорожденных), бессимптомную (биохимическую) и патологическую.

Таблица 2.3. Гиперпролактинемический гипогонадизм

| | |
|---------------------------------|---|
| Этиология | <i>Самостоятельное заболевание:</i> микропролактинома, макропролактинома, идиопатический ГГ В сочетании с <i>другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями</i> гормонально-неактивные аденомы, синдром «пустого» турецкого седла и пр. <i>Симптоматический ГГ:</i> медикаментозный, первичный гипотиреоз, почечная недостаточность |
| Патогенез | Блокада пролактином циклического выделения гонадолиберина, ЛГ, ФСГ, гиполютеиновая дисфункция яичников, ановуляция, гипозстрогения |
| Эпидемиология | Пролактинома — самая частая гормонально-активная аденома гипофиза. Микропролактиномы чаще встречаются у женщин; макропролактиномы — с одинаковой частотой у лиц обоего пола. Гиперпролактинемия встречается не реже чем в 1 случае на 500 человек взрослого населения. Гиперпролактинемия обнаруживается примерно у 8% женщин с олигоменореей |
| Основные клинические проявления | Нарушения менструального цикла, бесплодие, патологическая галакторея, снижение либидо, эректильная дисфункция, при макроаденомах, хиазмальный синдром, легкий гирсутизм, депрессивные расстройства |
| Диагностика | Подтверждение гиперпролактинемии Исключение симптоматических форм ГГ МРТ головного мозга |
| Дифференциальная диагностика | Другие аденомы гипофиза, макропролактинемия, соматическая патология (почечная недостаточность и пр.), физиологическая галакторея, нервно-рефлекторная галакторея |
| Лечение | Агонисты дофамина (бромкриптин, каберголин); в относительно редких случаях резистентности — хирургическое |
| Прогноз | Благоприятный: агонисты дофамина весьма эффективны даже при макропролактиномах с хиазмальным синдромом |

Этиология

Этиологическая классификация ГГ представлена в табл. 2.4. Он может быть самостоятельным заболеванием, а также результатом другой гипоталамо-гипофизарной патологии или носить симптоматический характер.

Таблица 2.4. Этиология гиперпролактинемического гипогонадизма

| | |
|--|---|
| Самостоятельное заболевание | Микропролактинома Макропролактинома Идиопатический ГГ |
| В сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями | Соматопролактиномы, соматотропиномы, кортикотропиномы Синдром «пустого» турецкого седла Гормонально-неактивные аденомы гипофиза Объемные образования супраселлярной области (краниофарингиомы, глиомы, эктопические пинеаломы, менингиомы и т.д.) Инфильтративные процессы в гипоталамо-гипофизарной области (гистиоцитоз X, саркоидоз, лимфоцитарный гипофизит) |
| Симптоматический ГГ | Патология периферических эндокринных желез: – первичный гипотиреоз – поликистоз яичников – врожденная дисфункция коры надпочечников Прием медикаментов с антидофаминомиметической активностью (метоклопрамид, нейролептики, антидепрессанты, метилдофа, омепразол, зидовудин и др.), наркотических веществ Печеночная и почечная недостаточность Внегипофизарная продукция пролактина |

Ранее преобладала концепция, рассматривавшая *идиопатические формы ГГ* (аденома отсутствует), *микропролактиномы* и *макропролактиномы* как стадии единого процесса, при котором снижение или отсутствие ингибирующего влияния гипоталамуса на секрецию пролактина приводит сначала к гиперплазии лактотрофов, а затем к формированию микро- и макроаденом гипофиза. В настоящее время доминирует гипотеза первично-гипофизарного поражения (аденомы), которое возникает вследствие соматической мутации; конкретная мутация до настоящего времени не идентифицирована. Пролактиномы встречаются у 20% пациентов с синдромом МЭН-1 (см. раздел 10.2.1).

Этиология идиопатического ГГ, при котором отсутствует аденома гипофиза и/или другие видимые причины повышения уровня пролактина, неизвестна.

Причиной развития гиперпролактинемии и ГГ *в сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями* обычно бывает нарушение анатомических взаимоотношений гипофиза и гипоталамуса со сдавлением ножки гипофиза, что приводит к нарушению поступления в него дофамина, ингибирующего продукцию пролактина. Снижение продукции дофамина по любым причинам, начиная от приема ряда медикаментов и заканчивая многими соматическими и эндокринными заболеваниями, может обусловить развитие *симптоматического ГГ и гиперпролактинемии*.

Пролактин циркулирует в различных молекулярных формах, при этом пролактин с большей, чем в норме (23 кДа), молекулярной массой (макропролактин, или big-пролактин) не обладает биологической активностью. Это либо комплекс пролактин–антитело к пролактину, либо димер/тетрамер пролактина. *Макропролактинемия*, с которой связано 10% случаев повышения уровня пролактина (псевдогиперпролактинемия, бессимптомная, или биохимическая, гиперпролактинемия), не сопровождается клиническими проявлениями, не требует лечения и обычно выявляется случайно.

Патогенез

В основе патогенеза ГГ лежит гиперсекреция пролактина; он блокирует циклическое выделение гонадолиберина, что приводит к снижению цикличности выделения ЛГ, ФСГ, гиполUTEиновой дисфункции яичников, ановуляции, гипоестрогении. Ряд симптомов обусловлен экстрагенитальным действием пролактина: увеличение конверсии углеводов в жиры способствует ожирению; стимуляция продукции дегидроэпиандростерона надпочечниками ведет к развитию «мягкой» гиперандрогении, и, наконец, гиперпролактинемия способствует формированию синдрома остеопении, влияя на обмен витамина D, углубляемый дефицитом эстрогенов. Пролактин вызывает лактацию и понижает либидо. Развивающийся на фоне гиперпролактинемии дефицит эстрогенов приводит к диспареунии и способствует ожирению.

Эпидемиология

Пролактинома — наиболее частая (40%) гормонально-активная аденома гипофиза. Аутопсийные исследования обнаружили микропролактиномы у 10% умерших. Пролактиномы в 90% случаев — микроаденомы и значительно чаще встречаются у женщин. Макропролактиномы встречаются с одинаковой частотой у лиц обоего пола. Суммарно патологическая и биохимическая гиперпролактинемия встречается не реже чем в 1 случае на 500 человек взрослого населения. Гиперпролактинемия об-

наруживается примерно у 8% женщин с олигоменореей. Средний возраст женщин при дебюте заболевания — 25–30 лет, мужчин — 45–50 лет.

Клинические проявления

Клиническая картина значительно варьирует от бессимптомного течения, даже в случае значительного повышения уровня пролактина, до развернутой картины (аменорея, галакторея, бесплодие). Наиболее частые симптомы ГГ следующие.

- **Нарушения менструального цикла** варьируют от опсоолигоменореи до аменореи, чаще вторичной.
- **Бесплодие** (как первичное, так и вторичное) — одна из основных жалоб при ГГ, а устранение бесплодия для многих женщин бывает основной целью лечения. У заболевших в допубертатном периоде могут отмечаться гипоплазия клитора, малых половых губ и матки.
- **Патологическая галакторея** редко бывает первым симптомом ГГ (не более чем в 20% случаев). Ее выраженность варьирует от обильной и спонтанной до единичных капель при сильном надавливании. Фиброзно-кистозная мастопатия и рак молочной железы у пациенток с ГГ встречаются не чаще, чем в общей популяции. Типична жировая инволюция молочной железы, не соответствующая возрасту.
- **Снижение либидо**, аноргазмия, фригидность, сухость во влагалище есть у большинства пациенток, но эти жалобы редкие.
- **Эректильная дисфункция** — основная жалоба у мужчин; может выявляться олигоспермия; гинекомастия и галакторея встречаются крайне редко.
- **Неврологические симптомы** при макроаденомах: хиазмальный синдром, головные боли, паралич черепных нервов.
- **Прочие возможные симптомы:** избыток массы тела или ожирение (около 80% пациенток), избыточный рост волос на лице, вокруг сосков и по белой линии живота (25% пациенток), депрессивные расстройства.

Диагностика

- **Подтверждение гиперпролактинемии** при гормональном исследовании у пациента с соответствующими клиническими проявлениями. Однократное обнаружение в крови повышенного уровня пролактина еще не позволяет установить диагноз ГГ. Сам по себе уровень пролактина может косвенно свидетельствовать о генезе ГГ.

- При уровне пролактина менее 2000 мЕд/л речь, как правило, идет об идиопатическом или медикаментозном ГГ, о ГНАГ, макропролактинемии, либо о микропролактинеме.
- При уровне пролактина более 4000 мЕд/л чаще всего выявляется макропролактинема.
- **Исключение симптоматических форм ГГ** (определение функционального состояния щитовидной железы, исключение синдрома поликистозных яичников, печеночной и почечной недостаточности, нервно-рефлекторных и медикаментозных влияний).
- **МРТ головного мозга** с целью визуализации аденомы или установления идиопатического характера ГГ.

Дифференциальная диагностика

- Гормонально-неактивные аденомы гипофиза (см. раздел 2.3) и синдром «пустого» турецкого седла (см. раздел 2.8). При ГНАГ уровень пролактина, как правило, повышен лишь умеренно (псевдопролактинема). Кроме того, такие аденомы не уменьшаются на фоне терапии дофаминомиметиками.
- Гормонально-активные опухоли гипофиза (соматотропинома, пролактосоматотропинома).
- Симптоматическая гиперпролактинемия (первичный гипотиреоз, употребление наркотических веществ и пр.).
- Макропролактинемия можно заподозрить по отсутствию специфической клинической картины и подтвердить с помощью определения макропролактина в крови.
- Соматическая патология (почечная недостаточность и пр.).
- Физиологическая галакторея (может сохраняться до 2–3 лет после рождения ребенка и окончания грудного вскармливания).
- Нервно-рефлекторная галакторея и гиперпролактинемия (астено-невротическое расстройство с элементами канцерофобии, при котором пациентки постоянно проверяют наличие отделяемого из молочных желез и самопальпацией рефлекторно поддерживают галакторею).

Лечение

- **Медикаментозная терапия агонистами дофамина** показана при микро- и макропролактинемах, а также при идиопатическом ГГ. Стимулируя гипофизарные дофаминергические рецепторы, они блокируют синтез и выделение пролактина, уменьшают частоту митозов в лактотрофах, ингибируют рост пролактинсе-

кретирующих аденом гипофиза. Нормализация секреции пролактина у большинства пациенток приводит к восстановлению циклической активности гипоталамуса, повышению продукции гонадотропных гормонов, восстановлению двухфазного менструального цикла и фертильности. Кроме того, происходит значительное уменьшение размера истинных пролактином, в связи с чем медикаментозная терапия весьма эффективна и при макропролактиномах даже с хиазмальным синдромом и другими неврологическими симптомами. При лечении бесплодия дофаминомиметики (бромокриптин или каберголин) отменяют после наступления беременности. При отсутствии лечения во время беременности происходит увеличение размера только 2% микропролактином и 25% макропролактином, поэтому показано проведение оценки полей зрения в динамике. Уровень пролактина во время беременности в норме повышается и не отражает состояние опухоли.

Бромокриптин — первый препарат из этой группы, его отличает неселективность действия на рецепторы дофамина и короткий период полувыведения. Применяют, начиная с дозы 1,25 мг 1–3 раза в сутки во время еды с дальнейшим увеличением дозы до 2,5 мг 2–4 раза в сутки. Однократная доза бромокриптина ингибирует секрецию пролактина в среднем на 12 ч. Побочные явления (тошнота, ортостатическая гипотензия, запоры) обычно кратковременны и исчезают при уменьшении дозы.

Каберголин — селективный агонист дофаминовых D_2 -рецепторов; вызывает значительно более длительное и эффективное подавление продукции пролактина, в связи с чем, может приниматься 1–2 раза в неделю в дозе 0,25–2,0 мг (при необходимости до 4,0 мг и более).

- **Хирургическое лечение** показано в редких случаях — при резистентных к дофаминомиметикам макропролактиномах. Зачастую такие аденомы, по данным иммуногистохимического исследования, не истинные пролактиномы, а ГНАГ или смешанные опухоли. Резистентны к лечению бромокриптином около 24%, а каберголином — около 10% пролактином.

Прогноз

При истинных микро- и макропролактиномах терапия дофаминомиметиками эффективна в подавляющем большинстве случаев, как в плане уменьшения размеров опухоли, так и в плане нормализации уровня пролактина и фертильности. Более 90% микропролактином

даже без лечения со временем не увеличиваются в размере. Длительные (более 5 лет) ремиссии после прекращения лечения наблюдаются у 5–10% пациенток. После наступления менопаузы самопроизвольная ремиссия гиперпролактинемии наступает у трети пациенток. Нередко ремиссия развивается после родов.

2.5. АКРОМЕГАЛИЯ И ГИГАНТИЗМ

Акромегалия и гигантизм — тяжелые хронические нейроэндокринные заболевания, возникающие вследствие избыточной продукции ГР аденомой гипофиза (соматотропиномой). Эти два заболевания — возрастные вариации одного патологического процесса, клинические проявления которого определяются степенью завершенности остеогенеза (табл. 2.5).

Этиология

При акромегалии секретирующие ГР аденомы гипофиза выявляются в 98% случаев, при этом более чем в 65% случаев речь идет о макроаденомах. Большая часть аденом при акромегалии продуцирует только ГР, в то время как в 25–30% случаев помимо ГР еще и пролактин (пролактосоматотропинома). Эктопическая продукция ГР опухолями островков поджелудочной железы или лимфомами встречается очень редко — менее чем в 1% случаев акромегалии. Казуистически редко встречается гиперпродукция рилизинг-гормона ГР опухолями гипоталамуса (ганглионейрома) или периферическими нейроэндокринными опухолями.

По своему происхождению соматотропиномы — моноклональные опухоли, развивающиеся в результате соматической мутации соматотрофов. В 40% случаев соматотропиномой может быть выявлена мутация Gsp-белка, обеспечивающего димеризацию α - и β -субъединиц G-белков, результат которой — активация рецепторов соматолиберина [рилизинг-гормон (ГР, ГР-РГ)]. Такие опухоли чаще бывают микроаденомами. Соматотропинома может быть составной частью синдрома **множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1)** (см. раздел 9.2.1).

Патогенез

Изменения в органах при акромегалии сводятся к их истинной гипертрофии и гиперплазии (спланхномегалии), что связано с преимущественным разрастанием мезенхимальных тканей. Увеличены паренхима и строма всех внутренних органов: легких, сердца, печени, поджелу-

Таблица 2.5. Акромегалия

| | |
|---------------------------------|--|
| Этиология | Аденома гипофиза, в 98% случаев секретирующая ГР |
| Патогенез | Гипертрофия и гиперплазия внутренних органов, связанные с преимущественным разрастанием мезенхимальных тканей и последующими дистрофическими изменениями. Диспропорциональный периостальный рост костей скелета. Нарушение углеводного обмена |
| Эпидемиология | Распространенность — 40–60 случаев на 1 млн населения, частота новых случаев — 3–4 на 1 млн населения в год. Встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин, как правило, в возрасте 40–60 лет |
| Основные клинические проявления | Характерные изменения внешности, потливость, артралгии, спланхномегалия с органной недостаточностью, головные боли, синдром ночного апноэ, гипофизарная недостаточность, хиазмальный синдром, сахарный диабет, доброкачественные и злокачественные опухоли (полипоз кишечника), многоузловой зоб и др. |
| Диагностика | Базальный уровень ГР, уровень ГР в оральном глюкозотолерантном тесте, уровень ИФР-1 |
| Дифференциальная диагностика | Тяжелый гипотиреоз, болезнь Педжета, индивидуальные особенности внешности |
| Лечение | Хирургическое (аденомэктомия), аналоги соматостатина, блокаторы рецепторов ГР, лучевая терапия |
| Прогноз | Смертность при акромегалии в 2–4 раза выше, чем среди населения в целом |

дочной железы, кишечника, селезенки и т.д. С прогрессированием заболевания и пролиферацией соединительной ткани во всех органах происходят склеротические изменения, сопровождаемые прогрессирующим развитием их недостаточности. Параллельно повышается риск развития доброкачественных и злокачественных новообразований во всех тканях и органах, включая и эндокринные. У детей и подростков с незакончившимся ростом хроническая гиперпродукция ГР проявляется **гигантизмом**, характеризующимся чрезмерным, превышающим физиологические границы, сравнительно пропорциональным эпифизарным и периостальным ростом костей, увеличением мягких тканей и органов. У взрослых, поскольку после окостенения эпифизарных хрящей дальнейший рост невозможен, развивается **акромегалия** (от греч. *akron* — конечность и *megas, megalu* — высокий, длинный). При этом также отмечается ускоренный рост тела, но не в длину, а в ширину за счет мягких тканей, что проявляется диспропорциональным периостальным ростом костей скелета, увеличением массы внутренних органов и характерным нарушением обмена веществ.

Эпидемиология

Распространенность акромегалии составляет около 40–60 случаев на 1 млн населения, частота новых случаев — 3–4 на 1 млн населения в год. Встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин, как правило, в возрасте 40–60 лет. Гигантизм — казуистически редкая патология.

Клинические проявления

Акромегалия характеризуется постепенным началом и торпидным течением с медленным нарастанием клинических проявлений и изменением внешности. При анализе динамики внешности по фотографиям было показано, что диагноз акромегалии обычно устанавливается через 7–10 лет после появления у пациента акромегалоидных черт. Основные симптомы следующие.

- **Изменения внешности** весьма характерны и в подавляющем большинстве случаев позволяют заподозрить акромегалию. Огрубение черт лица связано с увеличением надбровных дуг, скуловых костей, нижней челюсти. Отмечается гипертрофия мягких тканей лица: носа, губ, ушей. Увеличение нижней челюсти ведет к изменению прикуса (прогнатизм) за счет расхождения межзубных промежутков (диастема). Язык увеличен (макроглоссия), на нем часто видны отпечатки зубов. Изменение внешности развивается медленно, так что пациент сам этого не замечает (рис. 2.6). Кроме того, происходит увеличение кистей и стоп (пациенты часто указывают на увеличение размера обуви, порой значительное) (рис. 2.7). При гигантизме, в отличие от акромегалии, происходит увеличение линейного роста.
- Выраженная гипертрофия хрящевой ткани суставов обуславливает **артралгии**. Увеличение количества и повышение функциональной активности потовых желез ведут к значительной **потливости** (при осмотре можно иногда видеть ручейки пота, стекающие по телу больного), которая отмечается у 80% пациентов. Активация и гипертрофия сальных желез, утолщение кожи приводят к ее характерному виду (плотная, утолщенная, с глубокими складками, более выраженными на волосистой части головы).
- **Спланхномегалия с последующим развитием органной недостаточности**. Влияние ГР на мышцы и внутренние органы на начальных этапах заболевания малозаметно, а порой, особенно у спортсменов и лиц физического труда, воспринимается позитивно, поскольку

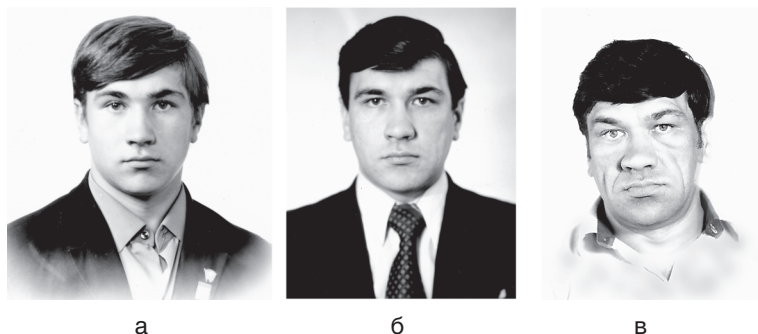


Рис. 2.6. Динамика изменения внешности пациента с акромегалией (а — 1972 г.; б — 1979 г.; в — 1991 г.)



Рис. 2.7. Увеличение кисти, утолщение пальцев при акромегалии (слева кисть здорового человека)

ку увеличиваются работоспособность и физическая активность, но по мере прогрессирования заболевания мышечные волокна дегенерируют, обуславливая нарастающую слабость, прогрессирующее снижение работоспособности. Некомпенсированная длительная гиперпродукция ГР ведет к развитию концентрической гипертрофии миокарда, которая сменяется гипертрофической миокардиодистрофией. В запущенных случаях заболевания она переходит в дилатационную, что ведет к прогрессирующей сердечной недостаточности и гибели больных. У 40% пациентов с акромегалией выявляется артериальная гипертензия.

- **Головные боли**, связанные с деструкцией турецкого седла и его диафрагмы, а также с внутричерепной гипертензией.

- **Синдром ночного апноэ** развивается более чем у 50% пациентов с акромегалией. Это вызвано разрастанием мягких тканей верхних дыхательных путей и поражением дыхательных центров.
- **Гипофизарная недостаточность**, вызванная разрушением и сдавлением гипофиза опухолью. Репродуктивные расстройства (нарушения менструального цикла, эректильная дисфункция) помимо нарушения продукции гонадотропинов часто связаны с гиперпролактинемией, которая, в свою очередь, может быть связана с сопутствующей гиперпродукцией пролактина опухолью (пролактосоматотропинома) либо со сдавлением ножки гипофиза.
- **Хиазмальный синдром.**
- **Симптоматический сахарный диабет** — 20%, нарушенная толерантность к глюкозе — 40%.
- **Развитие доброкачественных и злокачественных опухолей** различной локализации вследствие хронической гиперпродукции ростовых факторов (ИФР-1 и др.). При акромегалии часто выявляются узловый или диффузный зоб, аденоматозная гиперплазия надпочечников, фиброзно-кистозная мастопатия, миома матки, поликистоз яичников, полипоз кишечника. Полипы кишечника встречаются в 20–50% случаев, кишечные аденокарциномы — в 7% случаев акромегалии.

Диагностика

- Тестом 1-го уровня служит определение уровня **ИФР-1**. У взрослых единственная причина (за исключением беременности) повышения уровня ИФР-1 — акромегалия, а выявление нормального уровня ИФР-1 практически исключает этот диагноз. ИФР-1 (в отличие от ГР) имеет более длительный период полужизни в плазме крови и отражает уровень ГР на протяжении длительного времени. Референсный диапазон для ИФР-1 зависит от возраста и пола пациента, при этом он не до конца разработан.
- **Оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ)** проводится у пациентов с повышенным уровнем ИФР-1 или уже на первом этапе обследования. Он подразумевает исследование уровня ГР исходно и через 2 ч после приема внутрь 75 г глюкозы. В норме при нагрузке глюкозой уровень ГР снижается. В активной фазе акромегалии уровень ГР не уменьшается ниже 1,0 мг/л при использовании стандартных тест-систем или ниже 0,4 мг/л при использовании ультрачувствительных тестов. Кроме того, при акромегалии может

выявляться парадоксальное повышение уровня ГР. Помимо первичной диагностики акромегалии тест используется для оценки эффективности лечения.

- У подавляющего большинства пациентов с развернутой клинической картиной акромегалии определяется повышение и **базального уровня ГР**, но в силу короткого (около 20 мин) времени полужизни гормона в крови и пульсаторного характера секреции его нормальный уровень при соответствующих клинических данных не исключает акромегалию. В связи с этим тест обладает меньшей чувствительностью, чем определение ИФР-1 и определение ГР в ОГТТ.
- **МРТ гипофиза** для визуализации аденомы.
- Обследование на предмет **возможных осложнений** (определение полей зрения, полипоз кишечника, сахарный диабет, многоузловой зоб и др.).

Дифференциальная диагностика

Гигантизм дифференцируют от других форм высокорослости (конституционально высокий рост, синдромы Клайнфелтера и Марфана, первичный гипогонадизм различной этиологии). Акромегалию дифференцируют от тяжелого гипотиреоза, болезни Педжета, индивидуальных особенностей внешности. Макроглоссию при акромегалии дифференцируют от гипотиреоза, амилоидоза языка, синдрома Беквита–Видеманна.

Лечение

Лечение акромегалии подразумевает комбинированное использование трансфеноидальной аденомэктомии, лекарственных препаратов и радиотерапии. Цель лечения (критерии полной ремиссии) акромегалии — нормализация уровня ИФР-1 (с учетом возрастного референсного диапазона), снижение уровня ГР в ОГТТ менее 1,0 мг/л при использовании стандартных тест-систем или ниже 0,4 мг/л при использовании ультрачувствительных тестов, а также ликвидация компрессии опухолью гипофиза окружающих структур. Достижение указанных целей приводит к регрессу клинических симптомов акромегалии, обратному развитию изменений внешности, снижению риска сердечно-сосудистых и прочих осложнений, а также уменьшению смертности. Общий алгоритм лечения акромегалии представлен на рис. 2.8.

- **Трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза** — лечение первого выбора в случае микроаденом и макроаденом, при которых нет инвазии в костные стенки турецкого седла, а также при макро-

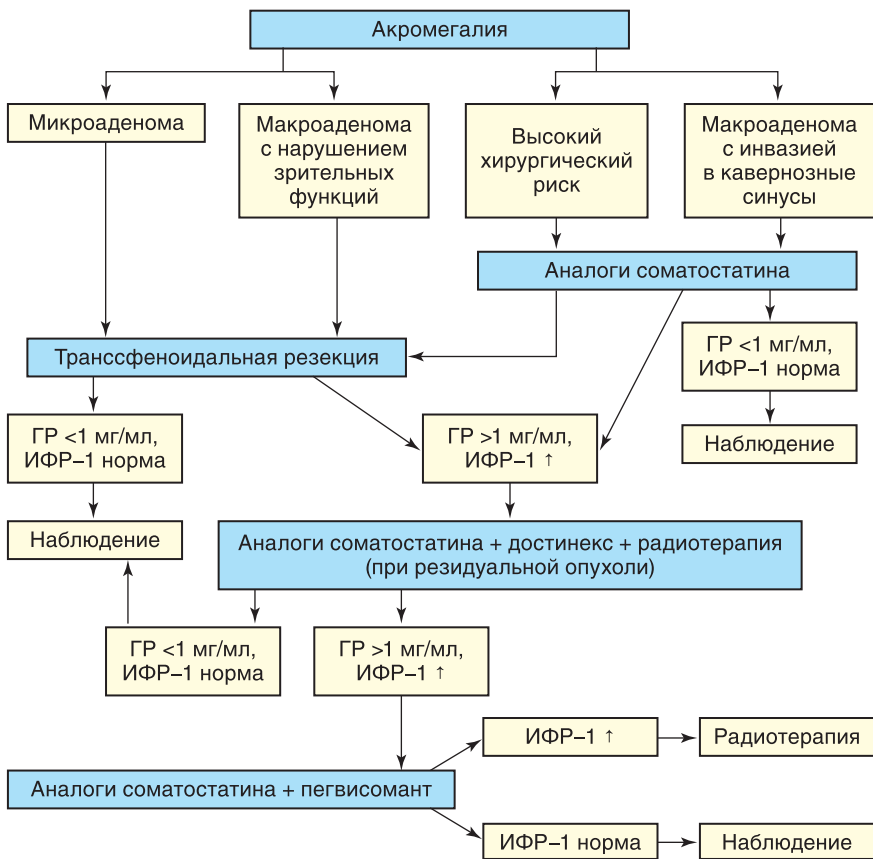


Рис. 2.8. Алгоритм лечения акромегалии

аденомах со зрительными симптомами. При микроаденомах вероятность ремиссии акромегалии после оперативного лечения варьирует от 70 до 90%, тогда как при макроаденомах с экстраселлярным ростом — не превышает 30–50%.

- **Аналоги соматостатина (АС)** подавляют продукцию ГР за счет связывания с подтипами 2 и 5 рецепторов соматостатина. Могут использоваться короткодействующие препараты (октреотид), но для длительной терапии наиболее эффективны длительно действующие АС [октреотид-лонг ФС, ланреотид, сандостатин-ЛАР* (октреотид)]. Последние позволяют нормализовать уров-

ни ГР и ИФР-1 примерно у 70% пациентов с акромегалией, как после транссфеноидальной аденомэктомии, так и в случае их назначения в качестве первичного лечения. При назначении длительнодействующих АС до операции в 35% случаев можно добиться уменьшения размеров аденомы в среднем на 20% от ее исходного объема. С этой целью АС уже исходно перед операцией назначаются при макросоматотропиномах, особенно инвазивных.

- Среди методов **лучевой терапия** наиболее эффективна стереотаксическая радиохирургия [гамма-нож, протонный пучок, линейный ускоритель (LINAC)]. При применении этих методов у пациентов с персистирующей после удаления аденомы гипофиза акромегалией нормализации уровня ИФР-1 удается достигнуть более чем у 50% пациентов (эффект может развиваться спустя несколько лет). Осложнения в виде выпадения тропных функций гипофиза встречаются у 40% пациентов. Минимум за 3 мес до использования методов стереотаксической радиохирургии рекомендуется отмена терапии АС для максимального повышения чувствительности опухоли к лучевому воздействию.
- **Блокатор рецепторов ГР** пегвисомант[®] — аналог ГР, который связывается с его рецептором и препятствует воздействию на него самого ГР. Пегвисомант[®] нормализует уровень ИФР-1 почти у 90% пациентов с акромегалией, при этом зачастую происходит компенсаторное увеличение уровня ГР в крови; увеличения размера соматотропиномы на этом фоне, как правило, не наблюдается. Пегвисомант[®] рассматривается как резервный препарат, который показан пациентам с персистенцией акромегалии, несмотря на назначение АС, или при непереносимости последних.
- **Агонисты дофамина** малоэффективны для лечения акромегалии. Исключение в этом плане могут составлять смешанные опухоли, продуцирующие ГР и пролактин.

Прогноз

Смертность при акромегалии в 2–4 раза выше, чем в общей популяции, преимущественно за счет сердечно-сосудистых заболеваний. При нормализации уровня ИФР-1 и устранении гиперсекреции ГР смертность снижается практически до популяционного показателя.

2.6. ГИПОПИТУИТАРИЗМ

Гипоталамо-гипофизарная недостаточность (**гипопитуитаризм**) — клинический синдром, развивающийся вследствие деструкции или врожденных аномалий развития аденогипофиза с последующим снижением продукции тропных гормонов и нарушением деятельности периферических эндокринных желез (табл. 2.6). Выделяют **пангипопитуитаризм** — дефицит всех гормонов аденогипофиза и, значительно чаще встречающийся, **парциальный гипопитуитаризм**.

Таблица 2.6. Гипоталамо-гипофизарная недостаточность

| | |
|---------------------------------|---|
| Этиология | Опухоли, оперативные вмешательства и облучение гипоталамо-гипофизарной области, апоплексия гипофиза (синдром Шиена—Симмондса), инфильтративные заболевания, тяжелая черепно-мозговая травма, синдром «пустого» турецкого седла, врожденные и наследственные синдромы с пороками развития гипоталамо-гипофизарной системы |
| Патогенез | Вследствие дефицита тропных гормонов гипофиза наступает вторичная гипофункция коры надпочечников, щитовидной и половых желез, а также дефицит ГР |
| Эпидемиология | Гипофизарный нанизм встречается с частотой 1:15 000 детей; дефицит ГР, впервые возникший у взрослых — с частотой 1:10 000 |
| Основные клинические проявления | Определяются возрастом, набором и тяжестью дефицита гормонов гипофиза Парциальный гипопитуитаризм — проявления вторичных гипотиреоза, гипогонадизма, гипокортицизма и дефицита ГР в различных сочетаниях Пангипопитуитаризм при синдроме Шиена—Симмондса (синдром «7А») Аменорея, Агалактия, потеря Аксиллярного оволосения, депигментация Ареол, Алябастровая бледность и гипотрофия кожи, Апатия, Адинамия) При врожденном дефиците ГР — гипофизарный нанизм |
| Диагностика | Анамнез (оперативные вмешательства и пр.) Вторичный гипокортицизм: АКТГ↓, кортизол↓, тест с инсулиновой гипогликемией Вторичный гипотиреоз: ТТГ↓ или в норме, T ₄ ↓ Вторичный гипогонадизм: ЛГ и ФСГ↓, E ₂ и T ₄ ↓ Дефицит ГР: ГР↓, тест с инсулиновой гипогликемией |
| Дифференциальная диагностика | <i>У взрослых:</i> заболевания, сопровождающиеся выраженной потерей массы тела (опухоли, туберкулез и др.), нервная анорексия, аутоиммунные полигландулярные синдромы <i>У детей:</i> семейная низкорослость, тяжелая соматическая патология, редкие наследственные синдромы |
| Лечение | Заместительная терапия |
| Прогноз | Определяется этиологией |

Этиология

- **Опухоли гипофиза**, приводящие к его деструкции с выпадением продукции тропных гормонов. При макроаденомах гипофиза гипопитуитаризм (чаще всего дефицит ГР) наблюдается в 30% случаев, при микроаденомах — крайне редко.
- **Парагипофизарные опухоли** (краниофарингиома, менингиома, метастазы различных опухолей и др.).
- **Оперативные вмешательства** в гипоталамо-гипофизарной области, чаще всего по поводу аденом гипофиза.
- **Радиотерапия** области гипофиза по поводу его опухолей, а также облучение головы и назофарингеальной области.
- **Апоплексия гипофиза** (септико-эмболический или ишемический инфаркт) или **синдром Шиена—Симмондса** (СШС). Классический СШС описан у женщин после родов, осложненных сепсисом, тромбоэмболией и массивной кровопотерей. В последние десятилетия встречается крайне редко. Описан при кровопотерях другого генеза, в том числе и у мужчин. Апоплексия гипофиза — практически единственная причина дефицита пролактина.
- **Инфильтративные заболевания** (саркоидоз, лимфоцитарный гипопитuitarизм, гемохроматоз, гистиоцитоз, туберкулез, гипофизарный абсцесс).
- **Тяжелая черепно-мозговая травма.**
- **Синдром «пустого» турецкого седла** (см. раздел 2.8). Редко (менее 10%) может развиваться легкий парциальный гипопитуитаризм, часто в сочетании с гиперпролактинемией.
- **Врожденные и наследственные синдромы.**
 - Наследственный дефицит ГР и ряда тропных гормонов (мутация генов ГР, гена *Prop-1*, гена транскрипционного фактора *Pit-1*).
 - Дефекты развития гипоталамо-гипофизарной системы (голопрозэнцефалия, септооптическая дисплазия, врожденная аплазия и гипоплазия гипофиза и др.).
 - Идиопатический дефицит ГР и тропных гормонов гипофиза. Сюда же можно отнести изолированный дефицит гонадотропин-рилизинг-гормона при синдроме Каллмана (см. разделы 5.3, 6.3, табл. 6.5).

Патогенез

В основе патогенеза гипопитуитаризма лежит дефицит тропных гормонов гипофиза и ГР. Вследствие этого развивается дефицит гормонов щитовидной железы, коры надпочечников и половых желез и, соот-

ответственно, вторичный гипотиреоз, гипокортицизм и гипогонадизм. Некротические процессы в гипофизе составляют 1–8% всех аутопсий, но частичная гормональная недостаточность развивается при поражении не менее 60–70% объема передней доли, а пангипопитуитаризм — при поражении более чем 90% ее объема. В редких случаях одновременного вовлечения в патологический процесс задней доли или ножки гипофиза возможно снижение уровня вазопрессина с развитием несахарного диабета. При вторичном гипокортицизме снижение содержания антагониста кортизола вазопрессина может нивелировать или смягчить проявления несахарного диабета (феномен Хуссея). Выпадение продукции пролактина при СШС приводит к агалактии. При парциальном гипопитуитаризме наиболее часто страдают гонадотропная и соматотропная функции, значительно реже нарушается продукция АКТГ и ТТГ.

У взрослых **снижение продукции ГР** приводит к прогрессирующей атрофии гладкой и скелетной мускулатуры и внутренних органов, а также к развитию висцерального ожирения. Врожденный дефицит ГР в наиболее яркой форме проявляется синдромом **нанизма** (от греч. *nanos* — карлик), проявляющимся резким отставанием в росте и физическом развитии. **Гипофизарный нанизм** неоднороден по этиологии и патогенезу: у большинства больных возникает патология регуляции и секреции сразу нескольких гипофизарных гормонов, как правило, нарушается продукция ФСГ, ЛГ и ТТГ, что сопровождается различными сочетаниями эндокринных и обменных нарушений. Наследственные варианты дефицита ГР, сочетающегося с недостаточностью тропных гормонов, в части случаев вызваны дефицитом фактора Prop-1 или фактора Pit-1. **Фактор Pit-1** уже в ранних стадиях эмбриогенеза присутствует в соматотрофах, лактотрофах и тиротрофах, где играет важную роль в инициации экспрессии генов, ответственных за синтез гормонов этими клетками. **Фактор Prop-1** (предшественник Pit-1) определяет первоначальную закладку сомато-, пролакто- и тиреотрофов, дифференциация которых происходит при участии активатора транскрипции Pit-1. Мутации в указанных генах вызывают комбинированный дефицит ГР, пролактина и ТТГ. Большинство случаев гипофизарного нанизма приходится на идиопатический дефицит ГР, т.е. его патогенез остается неизвестным.

Эпидемиология

Точные данные о распространенности различных форм гипопитуитаризма отсутствуют. Классический СШС следует рассматривать как казуистически редкое заболевание; в большинстве случаев он описывается у женщин в возрасте 20–40 лет. **Гипофизарный нанизм** встре-

чается с частотой 1:15 000 детей; разница в заболеваемости у лиц обоего пола отсутствует. Дефицит ГР, впервые возникший у взрослых, встречается с частотой 1:10 000, а его дефицит у взрослых независимо от этиологии составляет 3:10 000.

Клинические проявления

- **Парциальный гипопитуитаризм** клинически проявляется вторичными гипотиреозом, гипогонадизмом и гипокортицизмом в различных сочетаниях, а также весьма неспецифическими симптомами дефицита ГР (табл. 2.7). В целом клинические проявления сходны с таковыми при дефиците периферических эндокринных желез (первичные гипотиреоз, гипогонадизм, гипокортицизм), хотя **значительно менее выражены** и имеют некоторые особенности. Так, при вторичном гипокортицизме, в отличие от первичного, **отсутствуют гиперпигментация кожи** и признаки дефицита минералокортикоидов (гипотония, желудочно-кишечные симптомы, тяга к соленому).

Таблица 2.7. Клиническая картина гипопитуитаризма

| Дефицитный гормон | Клинические проявления |
|-------------------|---|
| ГР | Снижение работоспособности и толерантности к физическим нагрузкам, снижение общей массы тела, ожирение, атеросклероз и повышение сердечно-сосудистого риска, депрессивные расстройства |
| ЛГ/ФСГ | <i>У женщин:</i> ановуляция, аменорея, диспареуния <i>У мужчин:</i> эректильная дисфункция, атрофия яичек <i>Оба пола:</i> снижение либидо, потеря полового оволосения, бесплодие |
| АКТГ | Аналогичны таковым при первичном гипокортицизме (см. раздел 4.5), за исключением отсутствия гиперпигментации и проявлений дефицита альдостерона (гиперкалиемия, гипотония) |
| ТТГ | Аналогичны таковым при первичном гипотиреозе (см. раздел 3.6), но менее выражены |
| Пролактин | Агалактия |

- **Пангипопитуитаризм** при классическом течении СШС в большинстве случаев развивается медленно, в течение нескольких лет. Характерна неуклонно нарастающая потеря массы тела, при тяжелом течении достигающая 25–30 кг. Истощение обычно равномерное, мышцы атрофируются, внутренние органы уменьшаются в объеме. Характерны изменения кожных покровов: истончение и сухость

придают коже вид папиросной бумаги, отмечаются сморщивание, шелушение в сочетании с бледно-желтушной, восковидной окраской. Исчезают волосы в подмышечных впадинах и на лобке, депигментируются соски и кожа в области промежности. Характерны аменорея, снижение либидо, эректильная дисфункция, постепенная атрофия половых органов и молочных желез. При развитии заболевания после родов характерна агалактия. При классическом СШС обнаруживается синдром «7А» (Аменорея, Агалактия, потеря Аксиллярного оволосения, депигментация Ареол, Алебастровая бледность и гипотрофия кожи, Апатия, Адинамия). Для поздних стадий характерны резкая общая слабость, апатия, адинамия, вплоть до полной обездвиженности, гипотермия, ортостатический коллапс и коматозное состояние, которые без лечения приводят к смерти.

- **Острая аденогипофизарная недостаточность** (гипофизарная кома) — сочетание острой надпочечниковой недостаточности (см. раздел 4.5) с тяжелым гипотиреозом (см. раздел 3.6).
- **Гипофизарный нанизм** проявляется резким отставанием в росте и физическом развитии. К людям **карликового роста** относят мужчин, имеющих рост ниже 130 см, и женщин ниже 120 см. Наименьший описанный рост карлика составил 38 см. Дети с врожденной недостаточностью ГР чаще рождаются с нормальной массой и длиной тела и начинают заметно отставать в развитии с 2–4-летнего возраста. Для детей с органическим генезом дефицита ГР (краниофарингиома, черепно-мозговая травма и т.п.) характерны более поздние сроки проявления дефицита роста, после 5–6-летнего возраста. При врожденном дефиците ГР на фоне отставания в росте отмечаются нормальные пропорции тела ребенка; у нелеченых взрослых отмечаются детские пропорции тела, черты лица мелкие (кукольное лицо), переносица западает, кожа бледная, с желтоватым оттенком, сухая, иногда наблюдаются цианоз, мраморность кожи. У нелеченых больных рано появляются черты старообразности, истончение и морщинистость кожи (геродерма). Распределение подкожной жировой клетчатки колеблется от истощения до ожирения с преимущественно верхним (кушингоидным) отложением, мышечная система развита слабо. Вторичное оволосение чаще отсутствует. Половое развитие задерживается и наступает в сроки, когда костный возраст ребенка достигает пубертатного.

Диагностика

- **Данные анамнеза** (операции и облучение гипофиза, осложненные массивным кровотечением роды и пр.) имеют большое значение для диагностики приобретенного гипопитуитаризма у взрослых.
- При задержке роста у детей основной метод клинической диагностики — **антропометрия** и сопоставление ее результатов с перцентильными таблицами. Для исключения скелетных дисплазий (ахондроплазия, гипохондроплазия) оцениваются **пропорции тела**.
- При **рентгенографии** кистей и лучезапястных суставов определяется костный (рентгенологический) возраст, при этом для гипофизарного нанизма характерна значительная задержка окостенения.
- При гормональном исследовании выявляются характерные признаки вторичных гипогонадизма, гипотиреоза, гипокортицизма и дефицита ГР (см. табл. 2.1): сочетание низких уровней гормонов периферических эндокринных желез (T_4 , тестостерон, эстрадиол, кортизол) со сниженными уровнями тропных гормонов и ГР. В большинстве случаев необходимо подтверждение дефицита тропных гормонов гипофиза и ГР в стимуляционных пробах (см. табл. 2.1), основная из которых — проба с инсулиновой гипогликемией с определением уровней кортизола, АКТГ и ГР. Нормальный уровень **ИФР-1** не исключает дефицит ГР (в норме у 50% пациентов).
- Если гипопитуитаризм вызван крупной **гормонально-активной опухолью** гипофиза, может быть выявлен избыток одного гормона (например, ГР при акромегалии) в сочетании с дефицитом других. Большинству гипоталамо-гипофизарных заболеваний, в том числе приводящих к гипопитуитаризму, может сопутствовать **гиперпролактинемия**.
- **МРТ гипофиза** позволяет выявить изменения, характерные для его заболеваний (аденома, параселлярные опухоли, гипо- или аплазия, признаки кровоизлияния в гипофиз и пр.).

Дифференциальная диагностика

- У взрослых гипоталамо-гипофизарную недостаточность необходимо дифференцировать от целого ряда заболеваний, приводящих к **похудению** (злокачественные опухоли, туберкулез, мальабсорбция, порфирия и пр.), в том числе от **нервной анорексии** (см. раздел 11.4). Сочетание первичной недостаточности нескольких перифе-

рических эндокринных желез встречается в рамках **аутоиммунных полигландулярных синдромов** (см. раздел 9.1).

- **Гипофизарный нанизм** дифференцируют от других заболеваний, сопровождающихся низкорослостью: врожденного гипотиреоза, преждевременного полового созревания, врожденной дисфункции коры надпочечников, сахарного диабета 1 типа (синдромы Мориака и Нобекур), тяжелых соматических заболеваний, остеопортопатии, а также от так называемой **семейной (конституциональной) низкорослости**. В последнем случае, как правило, удается выявить аналогичные случаи относительно низкого роста у родителей.
- **Гипофизарный нанизм** необходимо дифференцировать от ряда редких генетических синдромов, таких как **прогерия** (синдром Гетчинсона–Гилфорда), **синдром Ларона** (периферическая нечувствительность к ГР в результате дефекта гена его рецептора), **синдром Рассела–Сильвера** (внутриутробная задержка роста с асимметрией туловища), **синдром Секкеля** (птицеголовые карлики), **синдром Прадера–Вилли** (задержка роста с рождения, ожирение, крипторхизм, гипоспадия, олигофрения), **синдром Лоуренса–Муна–Барде–Бидля** (низкорослость, пигментная дегенерации сетчатки, атрофия дисков зрительных нервов, гипогонадизм, задержка умственного развития), **ахондроплазия** (задержка роста за счет диспропорционального укорочения конечностей).

Лечение

- При возможности — **устранение причины заболевания** (удаление опухоли гипофиза или гипоталамуса).
- **Заместительную терапию** начинают с компенсации вторичного гипокортицизма препаратами кортикостероидов, при этом ее принципы не отличаются от таковых при лечении первичной надпочечниковой недостаточности (см. раздел 4.5), за исключением того, что при дефиците АКТГ не развивается недостаточность альдостерона, а потому не требуется назначения минералокортикоидов (флудрокортизон). *Вторичный гипотиреоз* компенсируется препаратами L-тироксина, но последние не следует назначать до компенсации гипокортицизма, что может привести к декомпенсации надпочечниковой недостаточности. L-тироксин назначается в тех же дозах (около 1,6 мкг/кг), что и при первичном гипотиреозе (см. раздел 3.6.1), но контроль терапии осуществля-

ется не по уровню ТТГ, а по уровню T_4 . Вторичный гипогонадизм компенсируется препаратами эстрогенов, прогестинов (см. разделы 5.3, 5.4) и тестостерона (см. раздел 6.3). При *дефиците ГР* у детей назначается соматропин человеческий генно-инженерный (в дозе 0,07–0,1 МЕ/кг ежедневно подкожно на ночь). Для лечения дефицита ГР у взрослых рекомендуемые дозы ГР существенно меньше (0,125–0,25 МЕ/кг).

- Лечение при **гипопитуитарной коме** аналогично таковому при острой надпочечниковой недостаточности (см. раздел 4.5.3).

Прогноз

Определяется этиологией заболевания. При апоплексии гипофиза гипопитуитаризм необратим в 90% случаев. При крупных аденомах гипофиза, по поводу которых предпринималось оперативное вмешательство, а также при инфильтративных заболеваниях он тоже, как правило, необратим. При гипофизарном нанизме вовремя начатая заместительная терапия позволяет достичь приемлемого для социальной адаптации пациента роста.

2.7. НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Несахарный диабет (НД; *diabetes insipidus*) — клинический синдром, обусловленный снижением способности почек концентрировать мочу, связанный с дефицитом антидиуретического гормона (центральный НД) или с нарушением чувствительности почечных канальцев к его действию (почечный НД) (табл. 2.8).

Таблица 2.8. Несахарный диабет

| | |
|---------------------------------|--|
| Этиология | <i>Центральный НД</i> (гипоталамо-гипофизарный): идиопатический, симптоматический (опухоли), врожденный <i>Почечный НД</i> : врожденный, приобретенный (токсический, патология почек) |
| Патогенез | <i>Центральный НД</i> : дефицит вазопрессина приводит к нарушению концентрации мочи на уровне дистальных канальцев нефрона <i>Почечный НД</i> : нечувствительность почек к эндогенному вазопрессину |
| Эпидемиология | Распространенность — 0,004–0,01%, одинаково часто встречается у мужчин и женщин, чаще в возрасте 20–40 лет; каждый пятый случай обусловлен нейрохирургическим вмешательством. Врожденные формы и почечный НД — казуистически редки |
| Основные клинические проявления | Полиурия (>3 л/сут; до 20 л/сут и более), полидипсия, никтурия, энурез у детей |

Окончание табл. 2.8

| | |
|------------------------------|--|
| Диагностика | Полиурия (>3 л/сут) Нормогликемия (исключение сахарного диабета) Низкая относительная плотность мочи (не более 1005) Гипоосмоляльность мочи (<300 мОсм/кг) <i>Тест с сухоядением</i> : воздержание от жидкости на протяжении 8 ч; при НД — снижение веса, осмоляльность мочи <300 мОсм/кг, осмоляльность сыворотки >300 мОсм/кг, нет повышения относительной плотности мочи МРТ гипофиза (исключения опухоли гипофиза или гипоталамуса) |
| Дифференциальная диагностика | Психогенная полидипсия (тест с сухоядением) Почечный НД. <i>Тест с десмопрессином</i> : при центральном НД после введения десмопрессина (по 2 мкг внутримышечно или подкожно или 10 мкг назально) осмоляльность мочи повышается — >50%, при почечном НД — <50% Причины центрального НД (идиопатический или симптоматический) |
| Лечение | Десмопрессин : по 0,1–0,4 мг/сут <i>per os</i> или по 10–40 мкг/сут назально |
| Прогноз | При отсутствии ограничения в жидкости пациенту, как правило, ничего не угрожает. Данных об ухудшении прогноза для пациентов с идиопатическим НД на фоне лечения нет Послеоперационный НД в большинстве случаев транзиторный |

Этиология

В подавляющем большинстве случаев речь идет о центральном НД, который в $\frac{1}{5}$ случаев связан с деструктивными процессами в области гипофиза (первично-гипофизарные или метастатические опухоли, оперативные вмешательства, травмы и др.) (табл. 2.9). НД, развившийся в результате оперативных вмешательств на гипофизе и тяжелых черепно-мозговых травм, в 50–75% случаев обратим. Несколько реже НД развивается спонтанно, и при визуализации гипофиза органической патологии не выявляется (*идиопатический НД*). В последнем случае у части пациентов выявлялись антитела к вазопрессинпродуцирующим клеткам аденогипофиза. В редких случаях НД бывает наследственным заболеванием; наиболее известен аутосомно-рецессивно наследуемый синдром Вольфрама (DIDMOAD), который может быть полным (имеются все проявления) и неполным (например, сочетание сахарного и несахарного диабета).

Таблица 2.9. Классификация и причины несахарного диабета

| |
|---|
| <p>1. Центральный (гипоталамо-гипофизарный) НД</p> <p>1.1. Идиопатический (1/3 всех случаев НД)</p> <p>1.2. Симптоматический (2/3 всех случаев НД)</p> <p>1.2.1. Приобретенный (черепно-мозговые травмы, опухоли и инфильтративные процессы в гипоталамо-гипофизарной области, менингит, энцефалит, метастазы злокачественных опухолей, синдром Шиена)</p> <p>1.2.2. Врожденный: аутосомно-доминантный (мутация гена вазопрессина), синдром Вольфрама [DIDMOAD: <i>Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic</i> атрофия, глухота (англ. Deafness)]</p> |
| <p>2. Почечный НД</p> <p>2.1. Приобретенный: лекарственные препараты (литий), метаболический (гиперкальциемия, почечная недостаточность другого генеза, постобструктивная уропатия)</p> <p>2.2. Врожденный: X-сцепленный рецессивный (мутация гена рецептора вазопрессина), аутосомно-рецессивный (мутация гена аквапорина 2)</p> |

Патогенез

При **центральном НД** дефицит вазопрессина приводит к нарушению концентрации мочи на уровне дистальных канальцев нефрона, в результате чего выделяется значительный объем мочи с низкой относительной плотностью. Стимуляция центра жажды приводит к полидипсии. Если пациенту с НД доступно неограниченное количество жидкости, его жизни ничего не угрожает. При воздержании от приема жидкости развивается гиперосмолярная дегидратация. Для того чтобы объем вторичной мочи не превысил 4 л в сутки, достаточно 10% нормально работающих вазопрессинпродуцирующих клеток нейрогипофиза. При длительно существующем центральном НД и отсутствии лечения возможно развитие вторичной нечувствительности почек к экзогенно вводимому вазопрессину. Кроме того, постоянная перегрузка жидкостью может привести к опущению желудка, дискинезии желчных путей, синдрому раздраженного кишечника. НД, развившийся после нейрохирургического вмешательства, может быть как постоянным, так и транзиторным со спонтанной ремиссией в сроки от нескольких дней до нескольких лет. Течение НД, развившегося после черепно-мозговой травмы, непредсказуемо: спонтанные выздоровления описаны и через несколько лет после травмы.

Почечный НД — редкое заболевание, чаще наблюдается у детей; обусловлен либо анатомической неполноценностью нефрона, либо ферментативным или рецепторным дефектом, который препятствует реализации действия вазопрессина на проницаемость клеточной мембраны для воды. Возможно развитие нефрогенного НД при хронических заболеваниях почек и медикаментозных тубулопатиях.

Эпидемиология

НД — редкое заболевание с распространенностью 0,004–0,01%, которое возникает с одинаковой частотой у лиц обоего пола, чаще в возрасте 20–40 лет; известны случаи заболевания в любом возрасте. Каждый пятый случай НД обусловлен нейрохирургическим вмешательством. Врожденные формы, как и почечный НД, — казуистически редкие заболевания, которые чаще встречаются у детей, но иногда выявляются значительно позднее. Синдром DIDMOAD обычно диагностируют в детском возрасте, но известны случаи установления этого диагноза и в возрасте 20–30 лет.

Клинические проявления

- Постоянные и обязательные симптомы — **полиурия и полидипсия**. Количество выпиваемой жидкости колеблется от 3 до 18 л в день, в отдельных тяжелых случаях выпивается более 20 л в день. При идиопатическом НД начало заболевания обычно острое, внезапное, реже симптомы появляются постепенно и нарастают.
- У детей с начальным признаком болезни может быть **никтурия**. У маленьких детей вместо выраженной полиурии НД может проявляться диареей.
- При длительном нелеченом НД может быть обнаружено расширение мочевого пузыря, мочеточников и лоханок. В связи с хронической водной перегрузкой желудок нередко растягивается и опускается.
- Клинические проявления заболевания, вызвавшего НД (гипофизарная недостаточность, битемпоральная гемианопсия и т. д.).
- При недостаточном восполнении теряемой жидкости (отсутствие воды, проведение теста с сухоядением) возникают симптомы обезвоживания: резкая общая слабость, тахикардия, артериальная гипотензия, коллапс.

Диагностика

- Полиурия (не <3 л в день). Моча обесцвечена, не содержит никаких патологических элементов.
- Нормогликемия (исключение сахарного диабета).
- Гипоосмоляльность мочи (<300 мОсм/кг).
- Низкая относительная плотность мочи (при показателе >1005 диагноз может быть надежно исключен).
- **Тест с сухоядением.** Пациенту не разрешается пить на протяжении 8–12 ч, ограничивается прием пищи. Взвешивание, оценка пульса

и АД, сбор мочи для определения ее объема и осмоляльности, забор крови для оценки показателей, определяющих осмоляльность, проводятся каждые 1–2 ч. НД устанавливается при сохранении осмоляльности мочи (<300 мОсм/кг) и/или повышении осмоляльности сыворотки (>300 мОсм/кг). Кроме того, при НД в тесте не происходит повышения относительной плотности мочи и происходит снижение массы тела пациента.

- **МРТ** для исключения объемного образования гипоталамо-гипофизарной области. Для центрального НД характерно исчезновение нормального гиперинтенсивного МР-сигнала от задней доли гипофиза.

Дифференциальная диагностика

- **Психогенная полидипсия** обусловлена чрезмерным приемом жидкости при невротических и психических расстройствах, а иногда при органической патологии головного мозга. Диурез при психогенной полидипсии может существенно превышать диурез при НД. Дифференциальную диагностику позволяет провести тест с сухоядением.
- Дифференцировать почечный НД от центрального позволяет **тест с десмопрессинном**: при центральном НД после введения десмопрессина (по 2 мкг внутримышечно или подкожно или 10 мкг назально) осмоляльность мочи повышается более 50%, при почечном НД — менее 50%.
- **Дифференциальная диагностика причин НД**. Прежде всего необходимо исключить первичную, или метастатическую, опухоль гипоталамо-гипофизарной области. О последней в первую очередь нужно думать в случае развития НД в пожилом возрасте.

Лечение

Синтетический аналог вазопрессина — десмопрессин (адиуретин^а) используется в двух формах: в виде таблеток и спрея в нос. Таблетированный десмопрессин назначается в дозе 0,1–0,4 мг 3 раза в сутки. Интраназально спрей назначается по 1–2 ингаляции (10 мкг) в сутки. Лечение нефрогенного НД не разработано. Делаются попытки назначения высоких доз десмопрессина, тиазидных диуретиков (парадоксальный антидиуретический эффект), нестероидных противовоспалительных препаратов, препаратов лития и пр.

Прогноз

Послеоперационный НД в большинстве случаев транзиторный; идиопатический НД, наоборот, как правило, стойкий. Данные об ухудше-

нии прогноза для пациентов с НД, получающих адекватную терапию, отсутствуют. Если НД развивается в рамках гипоталамо-гипофизарной недостаточности, прогноз определяется аденогипофизарной недостаточностью, а не НД.

2.8. СИНДРОМ «ПУСТОГО» ТУРЕЦКОГО СЕДЛА

Синдром «пустого» турецкого седла (ПТС) — первичная или развившаяся после нейрохирургического вмешательства недостаточность диафрагмы турецкого седла, приводящая к внедрению в его полость мягкой мозговой оболочки, сдавлению и уменьшению гипофиза, что клинически в ряде случаев проявляется некоторыми локальными и эндокринными симптомами (табл. 2.10).

Таблица 2.10. «Пустое» турецкое седло

| | |
|---------------------------------|---|
| Этиология | Симптом ПТС — инвагинация субарахноидального пространства в интраселлярную область. При патологических симптомах — синдром ПТС. Спонтанные изменения — первичное ПТС. Следствие гипоталамо-гипофизарных заболеваний — вторичное ПТС |
| Патогенез | На фоне ряда предрасполагающих факторов вследствие анатомического дефекта или неполного формирования диафрагмы турецкого седла происходит выбухание мягкой мозговой оболочки под воздействием давления цереброспинальной жидкости, что сопровождается постепенным сдавлением гипофиза |
| Эпидемиология | Симптом ПТС наблюдается у 10% населения (80% — женщины), имеет патологическое значение менее чем в 10% случаев |
| Основные клинические проявления | Чаще всего отсутствуют. Могут быть головные боли, гиперпролактинемия (редко с симптомами). Крайне редко — легкий парциальный гипопитуитаризм |
| Диагностика | МРТ: зона низкоинтенсивного сигнала, гипофиз часто почти не виден («пустое» седло) или серпообразно распластан по стенке турецкого седла |
| Лечение и прогноз | Симптом ПТС какого-либо лечения не требует. В остальных случаях лечение и прогноз определяются основным заболеванием, приведшим к формированию ПТС (опухоль гипофиза и др.) |

Этиология

Термином **симптом «пустого» турецкого седла** обозначается инвагинация субарахноидального пространства в интраселлярную область. В тех достаточно редких случаях, когда появляются патологические

симптомы, говорят о **синдроме «пустого» турецкого седла**. Для обозначения спонтанных изменений используют термин **первично «пустое» седло**. Термином **вторично «пустое»** или **«опустевшее» седло** обозначаются случаи, когда изменения развиваются после гипоталамо-гипофизарных заболеваний или в результате их лечения, например: после нейрохирургических вмешательств на гипофизе, при синдроме Шиена, на фоне медикаментозного лечения аденом гипофиза (пролактинóm — дофаминомиметиками, соматотропинóm — аналогами соматостатина), на фоне заместительной терапии первичного гипотиреоза, приведшего к развитию вторичной аденомы гипофиза, и т.п.

Патогенез

В основе патогенеза первичного синдрома ПТС лежит недоразвитие диафрагмы турецкого седла, как правило, в сочетании с факторами, приводящими к его недостаточности, к которым можно отнести:

- повышение внутричерепного давления (легочная, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия и т.д.);
- физиологическая или патологическая гиперплазия гипофиза или его стебля (многочисленные беременности, длительный прием оральных контрацептивов, длительная неадекватная заместительная терапия недостаточности периферических эндокринных желез);
- спонтанные некрозы опухолей, появление и изменение размера кист гипофиза.

В случаях **первично «пустого» седла** из-за анатомического дефекта не полностью сформированной диафрагмы турецкого седла создается возможность выбухания мягкой мозговой оболочки под воздействием давления цереброспинальной жидкости, что сопровождается постепенным уплощением гипофиза и увеличением турецкого седла (рис. 2.9).

Полная форма ПТС встречается примерно в 75% случаев, тогда как в 25% случаев отмечается лишь частичное заполнение полости турецкого седла цереброспинальной жидкостью. Патогенез эндокринных симптомов чаще связан со сдавлением не самого гипофиза, а его ножки.

Эпидемиология

Симптом «пустого» турецкого седла наблюдается у 10% населения и в 9 случаях из 10 не сопровождается симптомами гипоталамо-гипофизарной дисфункции. В 80% случаев ПТС встречается у женщин, при этом 75% пациентов страдают ожирением.

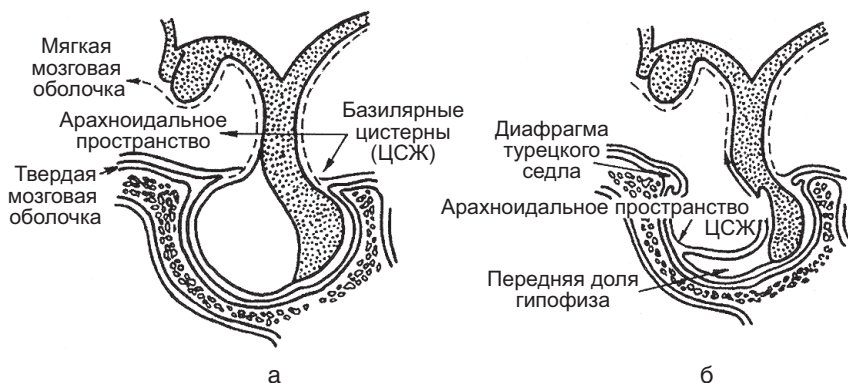


Рис. 2.9. Формирование «пустого» турецкого седла: а — нормальные анатомические взаимоотношения; б — «пустое» турецкое седло; его расширение обусловлено выпячиванием арахноидального пространства через дефект диафрагмы седла

Клинические проявления

- Отсутствуют более чем в 90% случаев.
- **Неврологические симптомы:** наиболее часто (70%) встречаются головная боль и головокружение, повышенная утомляемость, снижение работоспособности. Сосудистая компрессионная нейропатия зрительных нервов, хиазмальные симптомы, ликворея бывают крайне редко, при этом обусловлены не собственно «пустым» турецким седлом, а опухолью гипофиза или предшествовавшим оперативным вмешательством.
- **Эндокринные нарушения:** чаще всего встречается умеренная гиперпролактинемия (25%), которая обычно не проявляется клинически. Весьма редко встречается легкий парциальный гипопитуитаризм, чаще умеренный дефицит ГР.

Диагностика

Симптом ПТС не требует активного выявления и обнаруживается при проведении МРТ по всевозможным поводам, чаще всего при обнаружении гиперпролактинемии. При этом в полости турецкого седла определяется зона низкоинтенсивного сигнала, что свидетельствует о цереброспинальной жидкости в интраселлярной области; гипофиз при этом деформирован, имеет форму серпа или полулуния, распластан по дну турецкого седла (рис. 2.10).



Рис. 2.10. Магнитно-резонансная томограмма «пустого» турецкого седла. Гипофиз практически не виден. Полость седла заполнена цереброспинальной жидкостью (стрелка)

Лечение и прогноз

Определяются основным заболеванием (гиперпролактинемический гипогонадизм, вторичная микроаденома гипофиза при первичном гипотиреозе и др.). Собственно ПТС как МРТ-феномен лечения не требует.