**Заболевания передней доли гипофиза и гипоталамуса**

Передняя доля гипофиза вырабатывает шесть основных гормонов: гормон роста (ГР), пролактин (ПРЛ), лютеинизирующий (ЛГ), фолликулостимулирующий (ФСГ), тиреотропный (ТТГ) и адренокортикотропный (АКТГ) гормоны. Их продукция связана с железамимишенями по типу обратной связи и, следовательно, содержание гормонов в крови повышается при угнетении железмишеней (например, повышение концентрации ТТГ при первичном гипотиреозе). Гипофиз находится также под контролем гипоталамуса посредством химических медиаторов, синтезируемых в гипоталамусе и транспортируемых в гипофиз через портальные сосуды гипофизарной ножки. С удалением гипоталамуса уровни ГР, ЛГ, ФСГ, ТТГ и АКТГ падают, одновременно концентрация пролактина растет вследствие того, что гипоталамус его ингибирует. Патология передней доли гипофиза может вызывать значительные эффекты и эндокринные нарушения с симптомами гипер - или гипофункции.

**Увеличение турецкого седла и супраселлярные опухоли**

Увеличение турецкого седла может быть случайной находкой при исследовании черепа, может вызывать головную боль или расстройства зрения (битемпоральная гемианопсия). Дифференциальный диагноз включает опухоли (гипофизарные аденомы, краниофарингиомы, менингиомы, метастатические повреждения), гранулемы и синдром «пустого» турецкого седла (неопухолевое образование, результат протрузии арахноидальной полости и спинномозговой жидкости в турецкое седло. Продукция гормонов передней доли гипофиза обычно не нарушена). МРТ с гадолиниевым контрастом и контрастная сканирующая КТ являются самыми реальными из доступного визуализирующего оборудования. Исследование функции гипофиза должно быть проведено всем больным, у которых обнаружена опухоль гипофиза.

Новообразование может повреждать гипоталамус, который продуцирует различные регуляторные гормоны и контролирует многие неэндокринные функции (прием пищи, пищевое поведение, регуляция температуры тела, цикл сон - бодрствование, кратковременная память, регуляция жажды и функция вегетативной нервной системы).

Краниофарингиомы возникают из культи гипофизарного кармана Ратке и обычно проявляются в детстве. У детей отмечают признаки повышения внутричерепного давления, которое ведет к гидроцефалии (80 %), характеризующейся головной болью, рвотой, отеком соска зрительного нерва, расстройствами зрения (60 %), включающими сужение полей зрения и потерю зрения; также характерны низкий рост (740 %) и задержка полового развития (20 %). У взрослых отмечают изменения личности (26 %), гипогонадизм (35 %), головную боль (40 %). Могут развиться несахарный диабет и пангипопитуитаризм. Изменения, обнаруженные при рентгенографии черепа, включают кальцификацию, увеличение турецкого седла и признаки повышения внутричерепного давления. Сканирующая КТ и МРТ также являются информативными диагностическими методами. Распространенный и предпочтительный лечебный подход - биопсия и частичная резекция с последующим традиционным облучением.

**Гиперсекреция гормонов гипофиза**

Избыточная продукция одного или более гормонов гипофиза может быть обусловлена микроаденомами (менее 1 см) и (или) макроаденомами, вызывающими увеличение турецкого седла.

**Пролактин**

Секрецию пролактина, гормона, способствующего лактации, тормозит дофамин и стимулирует тиреотропинрилизинг гормон (ТРГ). Гиперсекреция пролактина обусловлена многими причинами (табл. 1461).

Аденомы, секретирующие пролактин, - как правило, функционирующие опухоли гипофиза (50 %), вызывающие галакторею, олигоменорею, аменорею (первичную или вторичную) и бесплодие у женщин. Мужчины страдают импотенцией и бесплодием, иногда отмечается гинекомастия или галакторея. Необходимо определять уровень пролактина в сыворотке крови у всех больных с гипогонадизмом или галактореей. Уровень пролактина выше 300 мкг/л является определяющим в установлении диагноза аденомы гипофиза. Незначительное повышение содержания пролактина может быть результатом компрессии ножки гипофиза и нарушенной доставки дофамина в железу. Гипогонадизм обусловлен ингибирующим действием пролактина на высвобождение рилизинггормона лютеинизирующего гормона (ЛГРГ) из гипоталамуса и последующим уменьшением уровня гонадотропина. Дофаминовые агонисты (бромокриптин) понижают уровень пролактина у всех больных с гиперпролактинемией. Лечение начинают с 1,25 мг внутрь, постепенно увеличивая дозу до максимальной (25 мг/сут) или до нормализации уровня пролактина в сыворотке крови. Обычная доза - 2,5 мг внутрь 2 раза в день, максимальная - 25 мг в день. Размеры опухоли обычно сокращаются, но остаточная опухоль или опухоли, не реагирующие на терапию, могут потребовать хирургического иссечения или лучевой терапии. Частота рецидивов после хирургического вмешательства составляет около 17 %.

Дефицит пролактина проявляется в агалактии (отсутствие лактации), которая может быть первым признаком пангипопитуитаризма. Назначение тиреотропинрилизинг гормона обычно ведет к повышению уровня пролактина в сыворотке крови > 200 % от исходного. Выявление недостаточности пролактина делает необходимым определение других гормонов гипофиза.

Таблица 1461 Причины гиперпролактинемии

Физиологические состояния

А. Беременность

Б. Кормление ребенка грудью (раннее)

В. «Стресс»

Г. Сон

Д. Стимуляция сосков молочной железы

Лекарственные средства

А. Антагонисты дофаминовых рецепторов

1. Фенотиазины

2. Бутирофеноны

3. Тиоксантены

4. Метоклопрамид

Б. Препараты, вызывающие снижение уровня дофамина

1. Метилдофа

2. Резерпин

В. Эстрогены

Г. Опиаты

Патологические состояния

А. Опухоли гипофиза

1. Пролактиномы

2. Аденомы, секретирующие ГР и пролактин

3. Аденомы, секретирующие АКТГ и пролактин (синдром Нельсона и болезнь Кушинга)

4. Нефункционирующие хромофобные аденомы с компрессией гипофизарной ножки

Б. Заболевания гипоталамуса и ножки гипофиза

1. Гранулематозные заболевания, особенно саркоидоз

2. Краниофарингиомы и другие опухоли

3. Облучение черепа

4. Перерезка ножки гипофиза

5. « Пустое» турецкое седло

6. Патология сосудов, включая аневризму

7. Лимфоцитарная инфильтрация аденогипофиза

В. Первичныйгипотиреоз

Г. Хроническая почечная недостаточность

Д. Цирроз печени

Е. Травма грудной стенки (включая хирургическое вмешательство, herpes zoster)

Ж. Судороги

Источник: Daniels G. H., Martin J. В.: HPIM13, р.1894.

**Гормон роста**

Гормон роста (ГР, соматотропин) регулирует линейный рост опосредованно, через инсулиноподобные факторы роста, или соматомедины (ЮР1/8МС)[ИФРI/CMC]. Гипоталамическое торможение выделения ГР опосредуется соматостатином, а гипоталамическая стимуляция высвобождения ГР - посредством соматотропинрилизинг гормона. Дефицит ГР у детей ведет к карликовому росту, а у взрослых вызывает минимальные изменения (тонкие складки кожи лица и повышение чувствительности к инсулину у больных с сахарным диабетом). Диагностика дефицита и избытка гипофизарных гормонов представлена в табл. 1462.

Избыток приводит к гигантизму у детей и акромегалии у взрослых. Чрезмерный рост мягких тканей и костей проявляется в увеличении кистей рук, стоп, челюсти и черепа, языка, в больших промежутках между зубами и грубых чертах лица. Характерные признаки: утолщение ладоней, увеличение папиллом, acanthosis nigricans, маслянистая кожа и обструктивное ночное апноэ. Неврологические симптомы включают головные боли, парестезии (включая синдром канала запястья), мышечную слабость и артралгии. Инсулинорезистентность служит причиной сахарного диабета у '/6 части больных. Базальные или рандомизированные уровни ГР могут быть повышены у здоровых людей и не должны использоваться в качестве скринингового теста. Стандартным диагностическим тестом служит определение уровня ГР спустя 60120 мин после приема внутрь 100 г глюкозы. Уровень ГР в сыворотке крови менее 5 мкг/л считают нормальным (по более строгому критерию, менее 2 мкг/л), тогда как уровень ГР в сыворотке крови у больных акромегалией обычно превышает 10 мкг/л. Базальные или рандомизированные концентрации ИФР1/СМС коррелируют с активностью заболевания. МРТ или сканирующая компьютерная томография с контрастом позволяют определить размеры опухоли. С помощью транссфеноидального вмешательства достигают частоты излечения от 35 до 75 %. Также проводят облучение гипофиза. Бромокриптин применяют как дополнение к другим методам лечения в дозах 2060 мг в день. Октреотид, аналог соматостатина длительного действия (50250 мкг каждые 68 ч подкожно), снижает уровень ГР до нормального у 2/3 больных акромегалией и особенно полезен в связи с хирургическим и (или) лучевым лечением.

Гонадотропины

ФСГ регулирует сперматогенез и рост фолликулов в яичниках, а ЛГ контролирует продукцию тестостерона в клетках Лейдига и стероидогенез в яичниках. ЛГРГ - гипоталамический гормон, регулирующий выделение гопадотропина. Врожденный изолированный дефицит называют синдромом Каллмена. У женщин в постклимактерическом периоде и у мужчин с первичным гипогонадизмом уровни ФСГ и ЛГ значительно повышены. Карциномы легкого, гепатомы и другие опухоли могут продуцировать эктопический гонадотропин (ХГТ). Гипофизарные аденомы, секретирующие ФСГ, - большие опухоли, которые чаще диагностируют у мужчин с пониженным либидо, уменьшением уровня тестостерона и нормальным содержанием пролактина в сыворотке крови. У женщин этот синдром клинически не проявляется. Провокационная проба с ТРГ у таких больных может повысить выделение ФСГ.

Таблица 1462 Диагностика нарушений секреции гипофизарных гормонов

|  |  |
| --- | --- |
| Избыток  | Дефицит  |
| ГОРМОН РОСТА (ГР)  |
| 1. Определение ИФР1/СМС. 2 . Определение ГР в плазме крови через 1 ч после приема внутрь 100 г глюкозы.  | 1. Определение ИФР1/СМС. 2 . Определение ГР в плазме крови через 30, 60 и 120 мин после одной из следующих процедур: а) простой инсулин внутривенно отО,1доО,15ЕД/кг; б) леводопа 1 0 мг/кг внутрь; в ) Lаргинин 0,5 мг/кг внутривенно до 30 мин.  |
| ПРОЛАКТИН  |
| 1 . Определение базального уровня пролактина в сыворотке крови.  | 1. Определение уровня пролактина в сыворотке крови, от 10 до 20 мин, после одной из следующих процедур: а) ТРГ 200500 мкг внутривенно; б) хлорпромазин 25 мг внутримышечно.  |
| ТТГ  |
| 1 . Определение Т4, свободный тироксиновый индекс, Т3, ТТГ.  | 1 . Определение Т4, свободной фракции Т4, свободного тироксинового индекса, ТТГ.  |
| ГОНАДОТРОПИНЫ  |
| 1 . Определение ФСГ, Л Г, тестостерона, бета ФСГ, реакция ФСГ на ТРГ.  | 1. Определение базального уровня Л Г, ФСГ у женщин в постклимактерическом периоде; не следует определять у менструирующих женщин, в период овуляции. 2. Тестостерон, ФСГ и ЛГ у мужчин.  |
| АКТГ  |
| 1 . Определение свободной фракции кортизола в моче\*.  | 1 . Определение уровня кортизола в сыворотке крови, на 30 и 60 мин после внутривенного введения инсулина отО,05доО,15ЕД/кг.  |
| Избыток  | Дефицит  |
| 2. Супрессия дексаметазоном с помощью одной из следующих процедур: а) определение уровня кортизола в плазме крови в 8 ч утра, после приема 1 мг дексаметазона в полночь; б) определение уровня кортизола в плазме крови в 8 ч утра или суточной экскреции 17гидроксистероидов с мочой или свободной фракции кортизола, после приема 0,5 мг дексаметазона внутрь каждые 6 ч (8 доз на протяжении пробы).  | 2 . Реакция на метирапон посредством одной из следующих процедур: а) определение 11дезоксикортизола в плазме крови в 8 ч утра, после приема 30 мг/кг метирапона, в полночь (максимальная доза 2 г); б) определение суточной экскреции 17гидроксикортикоидов или уровня 11дезоксикортизола в плазме крови за день до и в день после приема 750 мг метирапона, каждые 4 ч (6 доз на протяжении пробы); в) определение суточной экскреции 17гидроксикортикоидов, за день до и в день после приема, 500 мг метирапона, каждые 2 ч (12 доз на протяжении пробы).  |
| 3. Супрессия посредством высокой дозы дексаметазона с помощью одной из следующих процедур: а) определение уровня кортизола в плазме крови, после приема внутрь 8 мг дексаметазона, в полночь; б) определение уровня кортизола в плазме крови в 8 ч утра или суточной экскреции 17гидроксистероидов с мочой или свободной фракции кортизола, после приема 2 мг дексаметазона каждые 6 ч (8 доз на протяжении пробы).  | 3. АКТГстимулирующий тест: определение уровней кортизола и альдостерона в плазме крови, сразу же спустя 60 мин, внутримышечно или внутривенно, введения 0,25 мг кортикотропина.  |
| 4. Реакция на метирапон (та же схема, что и при тесте на дефицит гормона).  |   |
| 5. Реакция АКТГ плазмы крови на овечий кортикотропинрилизинг гормон (1 мкг/кг массы тела).  |   |

Таблица 1462 Диагностика нарушений секреции гипофизарных гормонов (продолжение)

|  |  |
| --- | --- |
| Избыток  | Дефицит  |
| АРГИНИН ВАЗОПРЕССИН (АДГ)  |
| 1 . Определение натрия в сыворотке крови и осмоляльности, а также мочевой осмоляльности, при наличии нормальной функции почек, надпочечников и щитовидной железы.  | 1 . Сравнение осмоляльности мочи и осмоляльности сыворотки крови при увеличенной секреции АДГ\*\*.  |
| 2. Одновременное определение осмоляльности и уровня АДГ в сыворотке крови.  | 2. Одновременное определение осмоляльности и уровня АДГ в сыворотке крови.  |

\* Пробы 1 и 2 являются определяющими в диагностике синдрома Кушинга. Пробы 3,4 и 5 устанавливают гипофизарную локализацию болезни Кушинга. Иногда необходима двусторонняя катетеризация нижнего каменистого синуса.

\* \* Может быть достигнуто посредством лишения воды или приема солевого раствора. Источник: Daniels L. H., Martin J. В.: HPIM13, р.1909.

Для аденом гипофиза, секретирующих ЛГ, характерны повышение уровня тестостерона, ЛГ, нормальная или низкая концентрации ФСГ и (часто) частичный гипопитуитаризм. Тестикулярная реакция на ХГТ сохранена у больных с гонадотропинсекретирующими аденомами и может помочь в дифференциальной диагностике между этими опухолями и первичным гипогонадизмом.

**Тиреотропный гормон (ТТГ)**

Недостаточность щитовидной железы вызывает компенсаторную гипертрофию тиреотрофов (увеличение ТТГ) и умеренное повышение уровня пролактина в сыворотке крови. Диагноз гипотиреоза, вызванного недостаточностью ТТГ, устанавливают с помощью сверхчувствительного ТТГметода. Гипофизарный (ТТГиндуцированный) тиреотоксикоз может быть вызван аденомами, секретирующими ТТГ (критерий - гиперпродукция ТТГ альфаподгрупп с соотношением альфа: интактный ТТГ выше, чем 1:1). Продукция ТТГ и ТТГальфа уменьшается при назначении октреотида. Резистентность гипофиза к гормону щитовидной железы может вести к вторичному тиреотоксикозу с избыточной продукцией ТТГ. См. гл. 148 для обсуждения заболеваний щитовидной железы.

**Адренокортикотропный гормон (АКТГ)**

Кортикотропинрилизинг гормон является главным регулятором выделения АКТГ, а АКТГ у здоровых лиц, подвергнутых эмоциональному стрессу, высвобождает кортизол из коры надпочечников. Самый высокий уровень АКТГ отмечается в 4 ч утра, а самый низкий - в позднее вечернее время. Гипофизарная гиперсекреция АКТГ (болезнь Кушинга) в 90 % случаев обусловлена микроаденомой. Клинические проявления чрезмерной продукции кортизола описаны в гл. 149. При выявлении избытка кортизола назначают высокую ночную дозу дексаметазона (8 мг в полночь) или 2дневный дексаметазонсупрессирующий тест (8 приемов дексаметазона по 2 мг каждые 6 ч), что сопровождается уменьшением выделения 17гидроксикортикоидов с мочой и свободной фракции кортизола, а также уровня кортизола в плазме крови, обычно более 50 % при аденомах, секретирующих АКТГ. Транссфеноидальная операция успешна приблизительно у 75 % больных. После двусторонней адреналэктомии у 1030 % больных развивается синдром Нельсона, или АКТГпродуцирующая аденома гипофиза, которая вызывает гиперпигментацию кожи. Эктопическая продукция АКТГ обсуждена в гл. 149. Недостаточность АКТГ может быть изолированной или сочетается с дефицитом других гормонов гипофиза. Временную недостаточность АКТГ обычно отмечают после длительного применения глюкокортикоидов. У больных с дефицитом АКТГ нет гиперкалиемии, так как экскреция калия не нуждается в действии кортизола. Для диагностики заболеваний, сопровождающихся недостаточностью АКТГ, см. табл. 1462.

**Гипопитуитаризм**

Дефицит одного или более гормонов гипофиза может иметь различную этиологию (табл. 1463).

При наличии несахарного диабета первичный дефект всегда не изменен и локализуется в гипоталамусе или ножке гипофиза, часто сопровождаясь легкой гиперпролактинемией и гипофункцией передней доли гипофиза.

Диагноз определяют на основании различных гормональных тестов (см. табл. 1462) и назначают заместительную терапию.

Глюкокортикоиды составляют основу лечения, обычно назначают кортизона ацетат (2037,5 мг/сут) или преднизон (57,5 мг/сут). В неотложных ситуациях применяют гидрокортизона гемисукцинат 75 мг внутримышечно или внутривенно каждые 6 ч или таким же путем метилпреднизолон натрия сукцинат 15 мг каждые 6 ч. Недостаточность тиреоидного гормона возмещают посредством левотироксина (0,1 - 0,2 мг/сут); заместительное лечение глюкокортикоидами всегда должно предшествовать применению левотироксина во избежание возникновения адреналового криза. При гипогонадизме у женщин применяют комбинации эстрогенпрогестогенов, а у мужчин - сложные эфиры тестостерона в инъекциях (см. гл. 152). Недостаточность ГР у взрослых не подлежит лечению. См. гл. 147 о лечении несахарного диабета.

Скрининговые исследования для диагностики патологии, сопровождающейся низкорослостью, представлены в табл. 1464.

Таблица 1463 Причины гипопитуитаризма

А. Изолированный дефицит гормонов.

1. Врожденный или приобретенный дефицит.

Б. Опухоли.

1. Большие аденомы гипофиза.

2. Кровоизлияние в гипофиз.

3. Опухоли гипоталамуса (краниофарингиомы, герминомы, хордомы, менингиомы, глиомы и др.).

В. Воспалительные заболевания.

1. Гранулематозные заболевания (саркоидоз, туберкулез, сифилис, гранулематозный гипофизит).

2. Эозинофильная гранулема.

3. Лимфоцитарный гипофизит (аутоиммунный).

Г. Заболевания сосудов.

1. Послеродовой некроз Шиена.

2. Диабетический послеродовой некроз.

3. Аневризма каротидной артерии.

Д. Деструктивнотравматические эпизоды.

1. Оперативные вмешательства.

2. Рассечение ножки гипофиза.

3. Облучение (стандартное - гипоталамус; тяжелыми частицами - гипофиз).

4. Травма.

Е. Аномалии развития.

1. Аплазия гипофиза.

2. Базальная энцефалоцеле.

Ж. Инфильтрация.

1. Гемохроматоз

2. Амилоидоз.

3. «Идиопатические» причины: аутоиммунное поражение.

Источник: Daniels G. H., Martin J. В.: HPIM13, р.1911.

Таблица 1464 Скрининговые лабораторные исследования при отставании в росте

|  |  |
| --- | --- |
| Тест или рентгенограмма  | Патология  |
| Уровень тироксина в сыворотке снижен  | Гипотиреоз  |
| ИФР1/СМС снижен  | Дефицит ГР  |
| Костный возраст отстает  | Задержка развития, гипотиреоз, дефицит ГР  |
| Рентгенограмма черепа в боковой проекции  | Краниофарингиома или другие повреждения ЦНС  |
| Уровень кальция в сыворотке крови снижен  | Псевдогипопаратиреоз  |
| Уровень фосфата в сыворотке крови снижен  | Витамин Dрезистентный рахит  |
| Уровень гидрокарбоната в сыворотке крови снижен  | Почечный канальцевый ацидоз  |
| Уровень азота мочевины в крови снижен  | Почечная недостаточность  |
| Общее количество клеток крови снижено  | Анемия, нарушение питания  |
| СОЭ повышена  | Воспалительное заболевание кишечника  |
| Хромосомный кариотип  | Дисгенезия гонад или другая аномалия  |

Источник: Воспроизведено из Daniels G. H., Martin J. В.: HPIM13, р. 1920.