

**Л.М. Фархутдинова**

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

# ПАНГИПОПИТУИТАРИЗМ У ВЗРОСЛЫХ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

**L.M. Farkhutdinova**

Bashkir State medical University, Ufa, Russia

## PANHYPOPITUITARISM IN ADULTS: MODERN VIEWS AND CASE ANALYSIS

### Резюме

Статья посвящена проблеме пангипопитуитаризма, диагностика которого представляет определенные сложности в связи с сочетанным поражением нескольких периферических эндокринных желез. Отражена современная классификация, этиопатогенез, диагностика и лечение заболевания. Приобретенный гипопитуитаризм у взрослых наблюдается, как правило, в возрасте 30–60 лет, преимущественно страдают женщины. Пангипопитуитаризм диагностируют при поражении всех гипофизарных тропных функций, что наблюдается в случае повреждения 90% клеток аденогипофиза. Многообразие клинических проявлений болезни определяется различными эффектами гипофизарных гормонов и степенью их дефицита. Диагностика основана на выявлении в анамнезе этиологических факторов, вызвавших повреждение гипофиза, и клинических признаках недостаточности периферических эндокринных органов, которая подтверждается результатами лабораторных исследований. При гипопитуитаризме вследствие, например, роста аденомы гипофиза клиническая картина разворачивается постепенно, и нарушение секреции тропных гормонов гипофиза происходит, как правило, в следующей последовательности: сначала уменьшается продукция соматотропного гормона, гонадотропинов, затем тиреотропного гормона, аденокортикотропного и, в последнюю очередь, пролактина. Нейрохирургическая операция или кровоизлияние в гипофиз обуславливают быструю манифестацию болезни, и тяжесть состояния связана, главным образом, с надпочечниковой недостаточностью. В случае хирургического вмешательства по поводу аденомы гипофиза существует рекомендация определения утреннего кортизола крови на 3-й день после операции. Консервативное лечение направлено на возмещение гормонального дефицита. С учетом клинической значимости эндокринных нарушений их коррекция проводится в следующей последовательности — сначала компенсация недостаточности надпочечников, затем щитовидной железы, половых желез и соматотропина. В случае повреждения задней доли гипофиза с развитием синдрома несахарного диабета, требуется также заместительная терапия дефицита вазопрессина. Представленный в статье клинический пример отражает сложности диагностики и интерпретации данных гормональных исследований при пангипопитуитаризме. Анализ описываемой клинической ситуации показывает важность понимания патогенеза болезни при проведении диагностического поиска. Адекватная заместительная терапия позволяет восстановить нормальное самочувствие у больных гипопитуитаризмом.

**Ключевые слова:** гипопитуитаризм, аденогипофиз, гипокортицизм, гипотиреоз, гипогонадизм

**Для цитирования:** Фархутдинова Л.М. ПАНГИПОПИТУИТАРИЗМ У ВЗРОСЛЫХ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(2): 152-160. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-152-160

### Abstract

The article is devoted to the problem of panhypopituitarism, the diagnosis of which presents certain difficulties in connection with the combined lesion of several peripheral endocrine glands. Modern classification, etiopathogenesis, diagnosis and treatment of the disease are presented. Acquired hypopituitarism in adults develops, as a rule, at the age of 30–60 years, mostly women are affected. Pangypopituitarism is diagnosed when all pituitary tropic functions are affected, which is observed in case of damage to 90% of the adenohypophysis cells. The variety of clinical manifestations of the disease is determined by the different effects of pituitary hormones and the degree of their deficiency. The diagnosis is based on a history of etiological factors causing damage to the pituitary gland, and clinical signs of insufficiency of peripheral endocrine organs, which is confirmed by the results of laboratory studies. In hypopituitarism due to, for example, the growth of pituitary adenoma, the clinical picture develops gradually, and the disorder of the secretion of the pituitary tropic hormones usually occurs in the following sequence: the production of somatotrophic hormone, gonadotropins, then thyrotrophic hormone, adrenocorticotrophic and, lastly, prolactin decreases. Neurosurgery or hemorrhage in the pituitary gland causes a rapid manifestation of the disease, and the severity of the condition is associated mainly with adrenal insufficiency. In the case of surgery for

\*Контакты/Contacts. E-mail: farkhutdinova@gmail.com

pituitary adenoma, there is a recommendation to determine morning blood cortisol on the 3rd day after surgery. Conservative treatment is aimed at compensating for hormone deficiency. According to the clinical significance of endocrine disorders, their correction is carried out in the following sequence — first, compensation for adrenal insufficiency, then thyroid, sex glands and somatotropin. In case of damage to the posterior lobe of the pituitary gland with the development of diabetes insipidus syndrome, replacement therapy for vasopressin deficiency is also required. The clinical example presented in the article reflects the difficulty of diagnosing and interpreting the data of hormonal studies in panhypopituitarism. An analysis of the described clinical situation shows the importance of understanding the pathogenesis of the disease when conducting a diagnostic search. Adequate replacement therapy can restore normal well-being in patients with hypopituitarism.

**Key words:** *hypopituitarism, adenohypophysis, hypocorticism, hypothyroidism, hypogonadism*

**For citation:** Farkhutdinova L.M. PANHYPOPITUITARISM IN ADULTS: MODERN VIEWS AND CASE ANALYSIS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(2): 152-160. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-152-160

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-152-160

АКТГ — аденокортикотропный гормон, ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста, ЛГ — лютеинизирующий гормон, МРТ — магнитно-резонансная томография, сТ4 — свободный тироксин, СТГ — соматотропный гормон, ТТГ — тиреотропный гормон, УЗИ — ультразвуковое исследование ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

*Правильные суждения берутся из опыта,  
а опыт берется из неправильных суждений.*

*Ходжа Насреддин*

Диагностика и лечение гипопитуитаризма, или гипофизарной недостаточности, нередко вызывают сложности. Это обусловлено сочетанным поражением нескольких эндокринных желез, при котором симптоматика и интерпретация результатов гормональных исследований имеют ряд особенностей по сравнению с изолированным повреждением того или иного органа внутренней секреции. Имеет значение также недостаточная осведомленность в отношении проблемы гипопитуитаризма. Автор надеется, что представленная статья с информацией о диагностике и лечении этой болезни и разбором клинического случая будет подспорьем для практикующих врачей.

Гипопитуитаризм — заболевание, обусловленное снижением секреции тропных гормонов аденогипофиза, что проявляется функциональной недостаточностью соответствующих периферических эндокринных органов.

Приобретенный гипопитуитаризм у взрослых наблюдается, как правило, в возрасте 30–60 лет, преимущественно страдают женщины, что объясняется более высокой частотой развития заболеваний, вызывающих данную патологию.

## Этиопатогенез

К причинам синдрома приобретенного гипопитуитаризма относятся опухоли гипофиза и гипоталамической области, сосудистая патология (ишемическое или геморрагическое повреждение гипофиза, тромбоз пещеристого синуса и т.д.), синдром «пустого турецкого седла», травмы головного мозга, нейрохирургические вмешательства, облучение гипоталамо-гипофизарной области, а также поражение воспалительного, инфекционного, инфильтративного, токсического генеза.

Развитие заболевания обусловлено непосредственным повреждением гипофиза или ослаблением стимулирующего воздействия гипоталамуса, релизинг-гормоны которого регулируют как функциональную, так и пролиферативную активность аденогипофиза, подвергающегося атрофии при снижении гипоталамического контроля. Гипопитуитаризм наблюдается при разрушении 70–75% клеток аденогипофиза, пангипопитуитаризм — в случае поражения 90% клеток.

## Классификация

Основана на локализации патологического процесса. При непосредственном поражении гипофиза диагностируют первичный гипопитуитаризм, а в случае нарушения регулирующей функции гипоталамуса — вторичный.

В зависимости от клинических проявлений выделяют изолированный гипопитуитаризм (при выпадении одной тропной функции), частичный, или парциальный (в случае нарушения двух тропных функций и более, но не всех), а также пангипопитуитаризм (при поражении всех тропных функций) [3, 5, 6, 10].

## Клиника

При гипопитуитаризме вследствие, например, роста аденомы гипофиза клиническая картина развивается постепенно и с момента заболевания до диагностики может пройти несколько лет. Нарушение секреции тропных гормонов гипофиза происходит, как правило, в следующей последовательности: сначала уменьшается продукция соматотропного гормона (СТГ), гонадотропинов

(лютеинизирующий гормон, ЛГ, и фолликулостимулирующий гормон, ФСГ), затем тиреотропного гормона (ТТГ), аденокортикотропного (АКТГ) и, в последнюю очередь, пролактина. В связи с этим наиболее ранними признаками гипопитуитаризма являются половые расстройства, а парциальное поражение гипофиза в большинстве случаев характеризуется сомато- и гонадотропной недостаточностью.

Нейрохирургическое вмешательство или кровоизлияние в гипофиз обуславливают быструю манифестацию болезни, нередко в течение нескольких часов, и тяжесть состояния связана, главным образом, с надпочечниковой недостаточностью, требующей незамедлительной заместительной терапии.

Многообразие клинических проявлений гипопитуитаризма определяется различными эффектами тропных гормонов и степенью их дефицита.

Гипопродукция СТГ приводит к снижению интенсивности обменных процессов. В результате количество висцерального жира и уровня холестерина в крови увеличивается, а мышечная масса и минеральная плотность кости уменьшаются, кожа становится сухой и истонченной. Характерна склонность к апатии, депрессии, снижение самооценки и способности к социальной адаптации.

Гонадотропная недостаточность, или гипогонадотропный гипогонадизм, у женщин проявляется нарушением менструального цикла (олиго-, опсоменорея), бесплодием, атрофическими изменениями слизистой оболочки влагалища и урогенитальными расстройствами вплоть до недержания мочи, уменьшением полового оволосения, гипоплазией молочных желез, снижением либидо. Дефицит гонадотропинов у мужчин также вызывает снижение половой функции, атрофию гонад, уменьшение оволосения на лице и теле, возможна гинекомастия. Кроме того, гипоандрогения у лиц мужского пола приводит к развитию анемии. Независимо от половой принадлежности, гипогонадизм способствует формированию остеопороза и раннего атеросклероза, сопровождается потерей интереса к окружающему миру и к себе.

Характерными симптомами тиреотропной недостаточности, обуславливающей вторичный гипотиреоз, являются сонливость, вялость, заторможенность, зябкость, снижение интеллектуальной и физической активности, сухость и бледность кожи, пастозность, выпадение волос на голове, склонность к брадикардии, запоры.

К признакам снижения продукции АКТГ с развитием вторичного гипокортицизма относятся общая слабость, утомляемость, уменьшение аппетита вплоть до тошноты и рвоты, похудание, снижение артериального давления особенно в ортостазе, склонность к гипогликемии, проявляющаяся непереносимостью голода, приступами головокружения натошак, возможно также снижение частоты сердечных сокращений. Самочувствие пациентов

ухудшается в вечернее время, при эмоциональных и физических нагрузках.

Необходимо также иметь в виду, что при заболеваниях гипофиза возможно повреждение его задней доли — нейрогипофиза. В отличие от передней доли, аденогипофиза, задняя доля гипофиза не является гормонпродуцирующей железой. Гормоны задней доли (вазопрессин и окситоцин) синтезируются в телах гипоталамических нейронов, а затем транспортируются по аксонам и накапливаются в их терминальных расширениях, формирующих нейрогипофиз. Главное клиническое значение принадлежит вазопрессину, или антидиуретическому гормону, обеспечивающему реабсорбцию воды в почке и повышающему тонус периферических сосудов. Дефицит этого гормона вызывает развитие синдрома несахарного диабета, проявляющегося полиурией и полидипсией [1, 2, 4, 7, 8].

## Диагностика

В первую очередь основана на выявлении в анамнезе перечисленных выше этиологических факторов — травма, нейрохирургическое вмешательство, облучение, заболевание гипоталамо-гипофизарной области воспалительной, инфильтративной природы и др. Признаком опухоли гипофиза может быть прогрессирующее снижение остроты зрения и/или сужение полей зрения. На ишемию гипофиза, как причину гипофизарной недостаточности, может указывать массивное кровотечение в родах. Кровоизлияние в гипофиз, или апоплексия, характеризуется эпизодом внезапной сильной головной боли с выраженным нарушением самочувствия.

Следует обратить внимание на такие жалобы, как нарушение менструального цикла у женщин и половая дисфункция у мужчин, а также общую слабость, снижение мышечной силы, сонливость, расстройства памяти, ухудшение аппетита, повышенную утомляемость, выраженность которой возрастает к концу дня и при нагрузках.

При осмотре диагностически значимыми являются сухость и бледность кожи, брадикардия, ортостатическая артериальная гипотензия, увеличение висцерального жира и уменьшение мышечной массы, уменьшение полового оволосения, атрофические изменения половых органов, гипоплазия молочных желез у женщин и гинекомастия у мужчин.

Необходимо подчеркнуть, что надпочечниковая недостаточность представляет наибольшую угрозу для пациента, которые могут нуждаться в ургентной терапии. В тяжелых случаях диагностика гипокортицизма в первую очередь основана на клинических проявлениях, среди которых наиболее характерными являются ухудшение аппетита, уменьшение массы тела и снижение артериального давления.

Основными проявлениями несахарного диабета являются жажда и полиурия от 3 до 18 л/сут. При

травмах головного мозга и оперативных вмешательствах синдром несахарного диабета может носить преходящий характер и разрешаться в течение 3–6 месяцев. Сопутствующая надпочечниковая недостаточность маскирует симптомы несахарного диабета, поскольку глюкокортикоиды способствуют выделению почками воды, в то время как компенсация гипокортицизма в таких случаях приводит к усилению полиурии.

Недостаточность тропных гормонов гипофиза подтверждается в ходе лабораторных исследований. Учитывая отмеченную ранее последовательность в поражении тропных функций, в качестве скрининга заболевания рекомендуется определение в крови уровня инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1), ЛГ, ФСГ, свободного тироксина (сТ4), ТТГ, а также тестостерона у мужчин.

Объем лабораторных исследований для подтверждения СТГ-дефицита зависит от уровня ИФР-1 и степени поражения гипоталамо-гипофизарной области. Выявление низкого уровня ИФР-1 на фоне необратимого органического гипоталамо-гипофизарного повреждения с уменьшением секреции трех других тропных гормонов является достаточным основанием для диагностики соматотропной недостаточности. Следует учитывать, что нормальная концентрация ИФР-1 не исключает дефицита СТГ (у 20–30% взрослых данный показатель может быть в пределах референтного диапазона). В этих случаях необходимо исследование уровня СТГ в крови в ходе стимуляционного теста, поскольку секреция соматотропина носит импульсный характер и определение его базального уровня мало информативно.

У пациентов с необратимым органическим повреждением гипоталамо-гипофизарной области и снижением секреции двух других тропных гормонов анализируют секрецию СТГ с использованием одного стимуляционного теста. При подозрении на изолированную недостаточность СТГ или сочетанную с дефицитом одного другого тропного гормона требуется проведение двух стимуляционных тестов.

С этой целью чаще применяют инсулин, развитие гипогликемии при введении которого провоцирует секрецию гипоталамического СТГ-рилизинг-гормона, а также клонидин — адrenomиметик центрального действия. Проба с инсулиновой гипогликемией считается «золотым стандартом», однако она представляет опасность для пациентов с сердечно-сосудистой патологией и склонностью к судорогам. Альтернативой могут быть тесты с аргинином, глюкагоном и соматолиберином. Аргинин подавляет секрецию соматостатина, механизм действия глюкагона обусловлен развитием поздней гипогликемии, а соматолиберин является гипоталамическим рилизинг-фактором, и в отличие от других тестов применение последнего не сопровождается побочными эффектами.

Наиболее физиологичной оценкой соматотропной функции является суточное мониторирование секреции СТГ и определение его ночной продукции, но из-за высокой стоимости подобные исследования осуществляются в научных центрах.

СТГ-недостаточность требует подтверждения как у взрослых пациентов с гипоталамо-гипофизарными заболеваниями, так и в случае дефицита гормона роста с детства или подросткового возраста. Сохранность продукции СТГ следует оценивать после компенсации тиреоидного состояния. При травмах мозга и субарахноидальном кровоизлиянии возможно транзитное нарушение соматотропной функции, поэтому ее исследование проводится через год после этих событий.

Для оценки гонадотропной функции анализируют уровень ЛГ, ФСГ, а также эстрадиола у женщин и тестостерона у мужчин. Гипопитуитаризм характеризуется снижением концентрации периферических половых гормонов в сочетании с низким либо нормальным содержанием гонадотропинов. У женщин репродуктивного возраста изменения в уровне перечисленных гормонов могут быть маловыраженными, в этих случаях диагностика дефицита половых гормонов основана на данных гинекологического осмотра.

Тиреотропная недостаточность подтверждается сниженной концентрацией ТТГ и сТ4 в крови. В части случаев уровень ТТГ может быть в пределах диапазона нормы и даже несколько выше, однако следует обращать внимание на его неадекватность низкому содержанию сТ4.

Для выявления дефицита АКТГ рекомендуется оценивать содержание кортизола крови в ходе стимуляционных проб, поскольку определение базального уровня кортизола не всегда информативно. В качестве стимуляторов применяют инсулин, метопирон и тетракозактид (1–24 АКТГ). Стимулирующее действие инсулина обусловлено развитием гипогликемии (2,2 ммоль/л), на фоне которой содержание кортизола должно превышать 500–550 нмоль/л. Метопирон блокирует фермент стероидогенеза (11β-гидроксилазу), что вызывает снижение продукции кортизола до 140 нмоль/л и менее, и вследствие этого — увеличение секреции АКТГ более 150 пг/мл. Тетракозактид представляет собой синтетический аналог природного кортикотропина, состоящий из первых 24-х аминокислот его молекулы, после введения которого уровень кортизола должен быть выше 750 нмоль/л. К преимуществам последнего теста относится отсутствие побочных эффектов, в то время как проведение инсулинового теста может осложниться развитием тяжелой гипогликемии, судорожного синдрома, острой надпочечниковой недостаточности. К побочным эффектам метопиринового теста относится тошнота.

В случае хирургического вмешательства по поводу аденомы гипофиза существует рекомендация определения утреннего кортизола крови на 3-й день



после операции. Показано, что уровень кортизола выше 15 мкг/дл позволяет исключить надпочечниковую недостаточность.

Для синдрома несахарного диабета характерны гипернатриемия, увеличение осмолярности крови, а также низкие относительная плотность мочи (менее 1005 г/л) и осмолярность мочи (менее 300 мОсм/кг).

Лабораторное исследование при гипопитуитаризме включает также клинический и биохимический анализы крови, в которых следует обратить внимание на показатели красной крови, липидного спектра, глюкозы, электролитов, печеночных ферментов и азотистых шлаков. Кроме того, диагностически ценным является анализ дневных колебаний глюкозы крови, характеризующийся при гипокортицизме монотонными низкими или низконормальными значениями, так называемая «плоская сахарная кривая».

Следует подчеркнуть, что клиническим симптомам заболевания принадлежит первостепенное значение в диагнозе, который либо подтверждается, либо отвергается на основании гормональных исследований.

Основным методом инструментальной диагностики гипопитуитаризма является магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. При длительности болезни более года рекомендуется проведение остеоденситометрии.

В ходе диагностики заболевания необходима консультация офтальмолога при нарушении зрения, а также гинеколога у женщин и андролога у мужчин. В формулировке диагноза поражение периферических эндокринных желез перечисляется в порядке клинической значимости — гипокортицизм, гипотиреоз, гипогонадизм [5, 7, 9, 11].

## Лечение

При выявлении у больных гипопитуитаризмом объемного образования хиазмально-селлярной области может потребоваться оперативное вмешательство. Консервативное лечение направлено на возмещение гормонального дефицита. С учетом клинической значимости эндокринных нарушений их коррекция проводится в следующей последовательности — сначала компенсация недостаточности надпочечников, затем щитовидной железы, половых желез и соматотропина.

Для заместительной терапии надпочечниковой недостаточности используют натуральные препараты глюкокортикоидов — гидрокортизон и кортизона ацетат, а также полусинтетический аналог преднизолон. Препаратом выбора считается гидрокортизон, представляющий собой аналог молекулы кортизола, основного эндогенного глюкокортикоида. Кортизона ацетат является предшественником гидрокортизона и активность его несколько ниже,

поскольку действие проявляется после ряда превращений в печени.

Потребность в глюкокортикоидах при вторичном генезе надпочечниковой недостаточности несколько ниже, чем при первичном гипокортицизме. Так, в дебюте болезни она может составлять 5–10 мг гидрокортизона или 6,25–12,5 мг кортизона ацетата при однократном приеме в утренние часы. В случае необходимости дозу увеличивают и назначают в 2–3 приема с учетом суточного ритма кортизола, согласно которому 2/3 дозы рекомендуют принимать утром, с 8 до 12 ч. Суточная доза гидрокортизона обычно не превышает 20 мг, что соответствует количеству продуцируемого кортизола у здоровых. В стрессовых ситуациях дозу глюкокортикоидов увеличивают в 1,5–2 раза и при необходимости вводят парентерально. Минералокортикоиды при вторичном гипокортицизме, как правило, не требуются, так как секреция альдостерона в большей степени зависит от ренина.

Эффективность лечения оценивается клинически — по отсутствию симптомов гипокортицизма, в то время как исследование уровня кортизола и АКТГ нецелесообразно.

Лечение вторичного гипотиреоза проводят после компенсации надпочечниковой недостаточности, с этой целью применяют препараты левотироксина натрия. Начальная доза обычно составляет 25 мкг, которую постепенно увеличивают под контролем уровня  $\text{сТ4}$  в крови вплоть до его нормализации, что является критерием эффективности лечения. Определение концентрации ТТГ диагностически не информативно. В дальнейшем рекомендуется ежегодное исследование крови на содержание  $\text{сТ4}$ .

Заместительная терапия половыми гормонами показана в большинстве случаев гипопитуитаризма, она проводится после компенсации надпочечниковой и тиреоидной недостаточности. Женщинам рекомендуется применять аналоги натуральных эстрогенов (эстрадиол) и гестагенов (прогестерон, дидрогестерон), режим применения которых и дозы зависят от возраста. До 45 лет препараты назначают в циклическом режиме: в первые две недели менструального цикла эстроген 1–3 мг/сут (в расчете на эстрадиол), а во вторые две недели — в комбинации с гестагеном. После 45–50 лет рекомендуется монофазный режим терапии: ежедневно эстроген 1–2 мг/сут в сочетании с гестагеном, доза которого также уменьшается примерно в 2 раза.

Эстрогенсодержащие препараты существуют как в виде пероральных средств, так и трансдермальных гелей, преимущество последних является возможность применения при патологии печени, нарушениях липидного и углеводного обмена. Кроме того, трансдермальный путь введения обеспечивает более постоянный уровень эстрогенов в крови по сравнению с оральными формами. Гестагены могут назначаться перорально и интравагинально.

В тех случаях, когда у женщины отсутствует матка, назначают только эстрогенсодержащие препараты (0,5–1,5 мг эстрадиола), предпочтение отдают трансдермальным средствам. В постменопаузе, когда для заместительной терапии требуются относительно низкие дозы эстрогенов, рекомендуется использовать пероральные препараты, биодоступность которых сравнительно невысока из-за быстрого разрушения в печени.

Лечение продолжают до достижения возраста естественной менопаузы, средний возраст которой составляет 51 год. В некоторых случаях терапия может продлиться до 55–65 лет, поскольку постменопауза завершается в 65–68 лет.

Андрогенный дефицит у мужчин устраняется препаратами тестостерона для энтерального, парентерального и трансдермального введения. Тестостерона ундеcanoат принимают внутрь по 40 — 80 мг 3 раза в день, смесь эфиров тестостерона — 1 мл в/м каждые 2–4 недели, пролонгированный препарат тестостерона, преимуществом которого является отсутствие супрафизиологических пиков концентрации гормона в крови, — 1000 мг в/м каждые 3 месяца, водно-спиртовой гель тестостерона наносят на кожу в дозе 50 мг ежедневно. Преимуществом короткодействующих препаратов является возможность их отмены при выявлении противопоказаний к терапии андрогенами. Лечение андрогенной недостаточности у мужчин проводится, как правило, пожизненно.

Целью заместительной терапии половыми гормонами является восстановление мочеполювых функций, коррекция обменных нарушений и поддержание нормальной минеральной плотности костной ткани. В тех случаях, когда требуется восстановление фертильности, лечение включает препараты гонадотропинов, стимулирующих овуляцию у женщин и сперматогенез у мужчин.

В отличие от заместительной терапии глюкокортикоидами и тиреоидными препаратами, лечение половыми гормонами имеет противопоказания. Это злокачественные новообразования половой сферы (матки, яичников, молочных желез у женщин; простаты и грудных желез у мужчин), декомпенсация функции печени и почек. Кроме того, противопоказанием к применению препаратов половых гормонов у женщин являются тромботические заболевания и наличие гормонально активной опухоли гипофиза, а у мужчин — доброкачественная гиперплазия предстательной железы с выраженной обструкцией мочеиспускательного канала.

Заместительная терапия половыми гормонами требует динамического наблюдения за состоянием половой системы. С этой целью женщинам проводят ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ) каждые 6–12 месяцев, а также исследование молочных желез: в возрасте до 45 лет УЗИ каждые в 12 месяцев, старше 45 — маммография 1 раз в 12–24 месяца.

У мужчин первое контрольное обследование рекомендуется проводить через 1–3 месяца от начала терапии для оценки ее адекватности и безопасности. Определяют содержание тестостерона в крови (при парентеральном введении — перед очередной инъекцией), уровень гематокрита и гемоглобина (гематокрит выше 55% и/или гемоглобин более 180 г/л являются показанием к снижению дозы тестостерона), а также концентрацию простатспецифического антигена (повышение более 4 нг/мл требует отмены лечения и направления пациента к урологу). Состояние предстательной железы оценивается урологом или андрологом по данным ректального пальцевого исследования и/или УЗИ. В дальнейшем перечисленные исследования рекомендуется проводить каждые 6–12 месяцев.

В некоторых случаях гипопитуитаризма рекомендуется заместительная терапия гормоном роста, которую проводят после компенсации всех других видов гипопитарной недостаточности. Показанием являются клинические симптомы СТГ-дефицита и низкий уровень ИФР-1 в крови. Применяется аналог человеческого гормона роста, его начальная доза составляет 0,03–0,04 МЕ/кг массы тела в неделю (0,4–0,5 МЕ/сут), которую при необходимости ежемесячно увеличивают на 0,2–0,5 МЕ. Средняя поддерживающая доза гормона роста составляет примерно 0,125–0,25 МЕ/кг массы тела в неделю (0,8–2,4 МЕ/сут). С возрастом потребность в гормоне роста снижается, и пожилые пациенты нуждаются в более тщательном контроле лечения.

Главный критерий эффективности — уровень ИФР-1, его определяют через месяц после каждого увеличения дозы препарата, а с достижением физиологических значений этого показателя его контроль проводится 1 раз в 6–12 месяцев. На фоне терапии наблюдается постепенное, в течение 3–6 месяцев, уменьшение жировой массы, увеличение мышечной массы, улучшение психологического статуса, в ряде случаев эти изменения развиваются более медленными темпами.

К противопоказаниям заместительной терапии гормоном роста относятся онкопатология, выраженная внутричерепная гипертензия и пролиферативная диабетическая ретинопатия.

Для заместительной терапии дефицита вазопрессина используется синтетический аналог его молекулы с менее выраженным вазоспастическим действием, а также большей антидиуретической активностью и устойчивостью к ферментативному разрушению — десмопрессин, в сублингвальной, пероральной и интраназальной лекарственных формах. Подбор доз осуществляется клинически — по отсутствию симптомов недостаточности гормона (избыточная жажда, полиурия) или передозировки (отеки, повышенное артериальное давление, уменьшенный диурез). Препарат применяют 2–3 раза в сутки, начиная с минимальных доз — 0,1 мг для

пероральных таблеток, 60 мкг для подъязычных таблеток, 10 мкг (1 доза) для интраназального спрея или 5–10 мкг (1–2 капли) для интраназальных капель. Предпочтение отдается сублингвальным таблеткам, которые в отличие от пероральной формы препарата поступают в кровь, минуя печень, поэтому эффективны в меньшей дозе, а в отличие от интраназальных средств их эффективность не изменяется при катаральных явлениях и хроническом рините.

Дальнейший мониторинг пациентов с гипопитуитаризмом подразумевает обследование каждые 6–12 месяцев, что включает оценку клинического статуса, перечисленных выше данных лабораторного и инструментального исследования. При наличии объемного образования гипоталамо-гипофизарной области МРТ головного мозга проводится 1 раз в 6–18 месяцев для исключения роста патологического очага. Гипопитуитаризм вследствие «пустого» турецкого седла, облучения гипоталамо-гипофизарной области, травмы головного мозга, инфаркта гипофиза или лимфоцитарного гипофизита не требует динамического контроля МРТ головного мозга [3, 6, 9, 12].

## Прогноз

Адекватная заместительная терапия позволяет восстановить нормальное самочувствие у больных гипопитуитаризмом. Вместе с тем имеются сведения о двукратном увеличении смертности по сравнению с общей популяцией, основными причинами которой являются респираторная, цереброваскулярная и сердечно-сосудистая патология. К неблагоприятным факторам прогноза относятся женский пол, развитие болезни вследствие краниофарингеомы и лучевой терапии, молодой возраст дебюта заболевания, а также неадекватное лечение.

## Клинический пример

Пациентка 33 лет в июле 2017 г. обратилась с жалобами на головные боли и снижение остроты зрения. При обследовании выявлена гормонально неактивная макроаденома гипофиза, по поводу которой 02.08.2017 г. выполнена транссфеноидальная аденомэктомия. Практически сразу после операции купировались головные боли, восстановилось зрение, но пропал аппетит, появились тошнота и рвота, жажда и мочеизнурение, слабость, стала худеть, что было расценено как состояние после оперативного вмешательства. Обследование больной на предмет надпочечниковой недостаточности (уровень кортизола крови, консультация эндокринолога) на том этапе не проводилось, по-видимому, в связи с недооценкой таких симптомов, как утрата

аппетита, явления диспепсии, упадок сил. После выписки из стационара тошнота и рвота участились, появились боли в желудке, больная продолжала выделять большое количество мочи и пить много воды, нарастали слабость и потеря веса, отмечался упадок настроения, развилась аменорея. Через 3 недели после операции у больной наблюдалось обморочное состояние, и она по скорой помощи была госпитализирована в отделение паллиативной помощи центральной районной больницы, где находилась с 22.08. по 04.09.2017 г.

По данным обследования, выявлен низкий удельный вес мочи (1005 г/л, (1009–1025)), гипопротейнемия (58 г/л, (65–85)), низконормальный уровень глюкозы натощак (3,87 ммоль/л (3,3–5,5)). Анализ уровня электролитов в крови отклонений не обнаружил: калий — 3,8 ммоль/л (3,5–5,5), натрий — 140 ммоль/л (135–155). Исследование гормонального статуса выявило снижение в крови содержания гонадотропинов (ФСГ — 1,02 мМЕ/мл (2,8–11,3); ЛГ — 0,92 мМЕ/мл (1,1–8,7)), ТТГ — 0,041 мМЕ/мл (0,23–3,5) наряду с незначительным повышением уровня свободного тироксина (сТ4 — 2,01 нг/дл (0,8–1,9)). Концентрация пролактина составила 151 мМЕ/мл (40,3–530), СТГ — 0,4 нг/мл (0,06–5,0). По ЭКГ — синусовая брадикардия 40 в 1 минуту.

Установлен диагноз: «Состояние после удаления макроаденомы гипофиза. Алиментарное истощение. Диффузный токсический зоб. Надпочечниковая недостаточность?». Несмотря на предполагаемый гипокортицизм, уровень кортизола не был исследован.

Назначена симптоматическая (инфузии 10%-го раствора глюкозы, солевых растворов, белковых препаратов, ингибитор протонной помпы, пробиотик), а также тиреостатическая терапия — тиамазол 10 мг 2 раза в день с последующим контролем содержания в крови ТТГ и сТ4 через 2 месяца.

Со слов пациентки, за две недели лечения в стационаре самочувствие несколько улучшилось, но после выписки снова стало прогрессивно ухудшаться — появился постоянный шум в голове, одышка, из-за слабости вынуждена была почти все время лежать, аппетит отсутствовал, продолжала худеть, потеря веса за 4 месяца после операции составила 14 кг.

24 ноября 2017 г. больная была госпитализирована в отделение эндокринологии РКБ им. Г.Г. Куватова. По данным осмотра отмечался выраженный дефицит массы тела (вес 41 кг при росте 164 см, индекс массы тела — 15,5 кг/м<sup>2</sup>), бледность и повышенная сухость кожных покровов, артериальная гипотония — 70 и 50 мм рт.ст., брадикардия — 45 ударов в 1 мин. По результатам лабораторных исследований выявлена железодефицитная анемия (эритроциты — 2,62\*10<sup>12</sup>/л (4,04–5,9), гемоглобин — 69,5 г/л (120–170), железо — 5,1 мкмоль/л (12,5–32,2)); гипопротейнемия (58 г/л (65–85)), гиперферментемия (аспартатаминотрансфераза —

199,3 Ед/л (5,0–38,0), аланинаминотрансфераза — 128,8 Ед/л (5,0–42,0)), отсутствие адекватного повышения уровня глюкозы крови после приема пищи (дневные колебания гликемии составили 5,1–5,2–5,7 ммоль/л). Содержание электролитов крови было в пределах референсных значений (калий — 3,7 ммоль/л, натрий — 142 ммоль/л). Общий анализ мочи показал низкий удельный вес — 1005 г/л, в анализе мочи по Зимницкому не превышавший 1000–1002 г/л (1009–1025). По данным проведенного гормонального анализа кортизол составил 515,8 нмоль/л (101,2–835,7), сТ4 — 7,66 пмоль/л (9,0–19,5). Следует отметить, что тиреостатическая терапия завершилась за месяц до этого исследования, поэтому ее влияние на результат исключалось. Повторного исследования уровня ТТГ не проводилось, поскольку вторичный генез гипотиреоза был очевидным. Электрокардиография обнаружила брадикардию 48 ударов в 1 минуту и значительные диффузные нарушения процессов реполяризации.

Учитывая аденомэктомию в анамнезе по поводу макроаденомы гипофиза, развитие типичных клинических признаков надпочечниковой и тиреоидной недостаточности (значительное снижение массы тела, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, болевой синдром в эпигастрии, выраженная артериальная гипотензия и общая слабость, бледность и сухость кожных покровов, брадикардия) и несахарного диабета (жажда и полиурия), появившихся после оперативного вмешательства, данные гормонального исследования крови (снижение уровня гонадотропинов, ТТГ и сТ4), биохимического анализа крови («плоская сахарная кривая», низкий уровень гемоглобина и железа, гиперферментемия), анализа мочи (низкий удельный вес), установлен диагноз: «Послеоперационный пангипопитуитаризм: вторичные гипокортицизм, гипотиреоз, гипогонадизм. Синдром несахарного диабета. Осложнение: Железодефицитная анемия средней тяжести».

Тяжесть состояния больной требовала безотлагательного назначения глюкокортикоидов, в связи с чем было принято решение о заместительной глюкокортикоидной терапии, положительный эффект которой с первых дней лечения убедительно подтвердил установленный диагноз. Первые 5 дней преднизолон вводился парентерально: в течение 3-х дней 90 мг внутривенно утром, 60 мг внутривенно днем и 30 мг внутримышечно вечером, последующие 2 дня дозы уменьшались и составили 60 мг внутривенно утром и по 30 мг внутримышечно днем и вечером, затем по 30 мг дважды в день — утром внутривенно и днем внутримышечно. Объем инфузионной терапии (5% раствор глюкозы, 0,9% раствор натрия хлорида) составлял 2 л в сутки. Затем пациентка была переведена на пероральный прием гидрокортизона — 10 мг утром и 5 мг после обеда под контролем артериального давления. С це-

лью заместительной терапии дефицита вазопрессина назначен десмопрессин сублингвально 60 мкг 2 раза в день под контролем количества выделенной и выпитой жидкости. На седьмой день лечения глюкокортикоидами терапия была дополнена препаратом левотироксина в дозе 25 мкг утром. Кроме того, в качестве антианемического препарата больная получала железа (III) гидроксид полимальтозат 100 мг 2 раза в день.

На фоне лечения купировались боли в желудке, тошнота и рвота, появился аппетит, уменьшилась слабость, больная стала прибавлять в весе, нормализовались артериальное давление и частота сердечных сокращений. По результатам повторных лабораторных исследований наблюдались нормализация в крови уровня белка, трансфераз, положительная динамика в содержании гемоглобина и железа, а также достижение референсных значений удельного веса мочи.

Пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолжить прием гидрокортизона в дозе 10 мг утром и 5 мг после обеда под контролем артериального давления, массы тела и общего самочувствия, левотироксина в дозе 25 мкг утром с последующим определением уровня сТ4 крови через 1 месяц для коррекции дозы препарата при необходимости, а также десмопрессина 60 мкг 2 раза в день под контролем диуреза.

После компенсации тиреоидного статуса рекомендована консультация гинеколога-эндокринолога для решения вопроса о назначении заместительной терапии половыми гормонами.

Комментируя представленный случай, в первую очередь хотелось бы обратить внимание, что у больной после операции развились типичные симптомы гипопитуитарной недостаточности, из которых наиболее выраженными были симптомы дефицита надпочечниковых гормонов. И хотя этот диагноз предполагался, так как указан под знаком вопроса в выписке из стационара по месту жительства, состояние больной и результаты исследований были расценены как следствие диффузного токсического зоба (ДТЗ). Такое суждение, по-видимому, связано с жалобой пациентки на похудание и данными гормонального анализа, выявившими снижение ТТГ и повышение сТ4, что характерно для тиреотоксикоза. Однако интерпретация результатов гормонального исследования без всестороннего анализа клинической картины стала причиной ошибочного диагноза и, соответственно, неадекватного лечения, что привело к дальнейшему ухудшению состояния и повторной госпитализации.

Что касается ДТЗ, то его клинические проявления обусловлены тиреотоксической гиперсимпатикотонией, поэтому потеря веса происходит за счет усиленного метаболизма, в то время как снижение аппетита не характерно. Клиническая картина ДТЗ разворачиваются постепенно, сначала преобладают неврологические симптомы гиперти-



роксинемии — повышенная возбудимость, потливость, нарушение сна, тахикардия. В описанном же случае наблюдались упадок сил и настроения, отсутствие аппетита и снижение массы тела, брадикардия, при этом перечисленные симптомы развились практически сразу после нейрохирургической операции.

Следует отметить, что сниженный уровень ТТГ сочетался со снижением гонадотропинов и признаками несахарного диабета — мочеизнурением, жаждой и низкой плотностью мочи, что указывает на необходимость поиска единого генеза выявленных изменений. В данном случае это перенесенная операция на гипофизе с развитием гипопитуитаризма. Что касается незначительно повышенного уровня сГТ4, выявлявшегося через 3 недели после аденомэктомии, что это, по-видимому, обусловлено реакцией организма на стрессовую ситуацию.

Проявления глюкокортикоидной недостаточности в первую очередь объясняются их влиянием на углеводный обмен, а именно, уменьшением продукции глюкозы, что обуславливает наиболее характерные признаки болезни, такие как отсутствие аппетита, похудание, астенизация, склонность к гипогликемии, что имело место у нашей пациентки.

Эффективность заместительной терапии глюкокортикоидами убедительно подтвердила диагноз гипокортицизма («ex juvantibus»).

Таким образом, приоритет клинической картины при интерпретации результатов обследования больного является основополагающим принципом, использование которого позволяет прояснить многие сложные, на первый взгляд, диагностические ситуации. В то же время широкая доступность различных диагностических манипуляций в современных условиях имеет оборотную сторону медали, их результаты могут не только не решить проблему диагноза, а напротив, вызвать еще больше вопросов. В связи с этим слова основоположника клинической медицины в России Матвея Яковлевича Мудрова «*Познание болезни — есть половина лечения*» приобретают еще большую актуальность.

### Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

### Список литературы/References:

- Беляева А.В., Ладыгина Д.О., Рыжкова Е.Г., Крючкова О.В. Разнообразие причин гипопитуитаризма: сложный клинический случай. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2017; 1(4): 177–183.  
Belyaeva A.V., Ladygina D.O., Ryzhkova E.G., Kryuchkova O.V. A variety of causes of hypopituitarism: a complex clinical case. Kremlin medicine. Clinical Herald. 2017; 1 (4): 177–183. [in Russian].
- Боброва Е.И., Павлова М.Г., Сотников В.М., Пронин В.С., Фадеев В.В. Гипопитуитаризм после облучения гипоталамо-гипофизарной системы. Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2013; 9(3): 15–20.  
Bobrova E.I., Pavlova M.G., Sotnikov V.M., Pronin V.S., Fadeev V.V. Hypopituitarism after irradiation of the hypothalamic-pituitary system. Clinical and experimental thyroidology. 2013; 9 (3): 15–20. [in Russian].
- Вакс В.В., Герасименко О.А., Дзеранова Л.К. Приобретенная недостаточность гормона роста у взрослых, клинические подходы и возможности коррекции. Ожирение и метаболизм. 2011; 2: 18–23.  
Vaks V.V., Gerasimenko O.A., Dzeranova L.K. Acquired growth hormone deficiency in adults, clinical approaches and possibilities for correction. Obesity and metabolism. 2011; 2: 18–23. [in Russian].
- Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 1 / Пер. с англ. М.: Изд-во БИНОМ. 2017; 464 с.  
Gardner D., Shobek D. Basic and clinical endocrinology. Book 1 / Translation from English. M.: Publishing house BINOM. 2017; 464 p. [in Russian].
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Рожинская Л.Я. и др. Инциденталомы гипофиза: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения. Проблемы эндокринологии. 2015; 3: 57–68. doi: 10.14341/probl201561357-68  
Dedov I.I., Melnichenko G.A., Rozhinskaya L.Ya. Incidentals of the pituitary gland: clinical presentation, diagnosis, differential diagnosis and treatment methods. Endocrinology problems. 2015; 3: 57–68. [in Russian]. doi: 10.14341/probl201561357-68.
- Ворохобина Н.В., Сильницкий П.А. Заболевания надпочечников. СПб.: Изд-во Политехн. Ун-та. 2009; 330 с.  
Vorokhobina N.V., Silnitsky P.A. Diseases of the adrenal glands. SPb.: Publishing house Polytechnic. University. 2009; 330 p. [in Russian].
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016; 722–735.  
Dedov I.I., Melnichenko G.A. Endocrinology: national manual. M.: GEOTAR-Media. 2016; 722–735. [in Russian].
- Пронин В.С., Потемкин В.В. Эндокринология: руководство для врачей. М.: ООО «Изд-во «Медицинское информационное агентство». 2013; 87–100.  
Pronin V.S., Potemkin V.V. Endocrinology: a guide for doctors. M.: LLC Publishing house «Medical Information Agency». 2013; 87–100. [in Russian].
- Dalwadi P.P., Dalwadi P.P., Tayde P.S. et. al. Pituitary dysfunction in traumatic brain injury: Is evaluation in the acute phase worthwhile? Indian J. Endocrinol. Metab. 2017 Jan-Feb; 21(1): 80–84. doi: 10.4103/2230-8210.196018.
- Doknić M., Pekić S., Miljić D. et. al. Etiology of Hypopituitarism in Adult Patients: The Experience of a Single Center Database in the Serbian Population. International Journal of Endocrinology. 2017; Article ID 6969286. Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/6969286>
- Pekić S., Popovic V. Diagnosis of endocrine disease: expanding the cause of hypopituitarism. Eur. J. Endocrinol. 2017 Jun; 176(6): R269–R282. doi: 10.1530/EJE-16-1065.
- Sheehan JP, Starke RM, Mathieu D et al. Gamma Knife radiosurgery for the management of nonfunctioning pituitary adenomas: a multicenter study. JNeurosurg. 2013 Aug;119(2):446–56.

A

Статья получена/Article received 14.01.2019 г.  
Принята к публикации/Adopted for publication 13.02.2019 г.