

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к изданию на русском языке .....	10
Предисловие к изданию на английском языке .....	11
Авторский коллектив .....	12
Благодарности .....	17
Список сокращений и условных обозначений .....	18
<b>Глава 1. Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы .....</b>	<b>22</b>
Гипоталамо-гипофизарная система (введение) .....	22
Аденомы гипофиза и объемные образования турецкого седла .....	23
Гипопитуитаризм .....	28
Методы визуализации гипоталамо-гипофизарной системы .....	36
Нарушения синтеза и секреции пролактина .....	39
Акромегалия .....	47
Аденомы гипофиза, секретирующие тиреотропный гормон .....	53
Болезнь Кушинга .....	55
Несахарный диабет .....	61
Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона .....	64
Список литературы .....	69
<b>Глава 2. Заболевания щитовидной железы .....</b>	<b>79</b>
Оценка функции щитовидной железы .....	79
Методы визуализации щитовидной железы .....	84
Гипертиреоз .....	87
Гипотиреоз .....	94
Узлы щитовидной железы .....	97
Рак щитовидной железы .....	102
Синдром псевдодисфункции щитовидной железы .....	111
Список литературы .....	113
<b>Глава 3. Заболевания надпочечников .....</b>	<b>124</b>
Оценка показателей функции надпочечников .....	124
Визуализация надпочечников .....	128
Первичный гиперальдостеронизм .....	133
Синдром Кушинга .....	138
Инциденталомы надпочечников .....	145
Надпочечниковая недостаточность .....	150
Феохромоцитома .....	157
Список литературы .....	163

<b>Глава 4.</b> Нарушения костного метаболизма .....	175
Обследование при нарушениях костного метаболизма .....	175
Методы визуализации костной системы .....	179
Остеопороз .....	183
Болезнь Педжета .....	216
Первичный гиперпаратиреоз .....	220
Рак околощитовидных желез .....	227
Гиперкальциемия .....	229
Гипокальциемия .....	234
Остеомаляция .....	238
Дефицит витамина D .....	242
Список литературы .....	247
<b>Глава 5.</b> Нарушения половой функции .....	260
Аменорея .....	260
Преждевременное половое созревание .....	280
Гиперандрогения .....	296
Синдром поликистозных яичников .....	306
Менопауза .....	338
Бесплодие .....	367
Мужской гипогонадизм .....	371
Список литературы .....	379
<b>Глава 6.</b> Сахарный диабет .....	403
Эпидемиология и распространенность .....	403
Типы сахарного диабета .....	403
Клинические проявления .....	405
Скрининг .....	409
Оценка гликемического контроля .....	413
Лечение диабета .....	420
Стационарное ведение диабета .....	433
Макрососудистые осложнения диабета .....	438
Эффект комплексного лечения .....	439
Влияние коррекции гипергликемии на состояние сердечно- сосудистой системы .....	439
Влияние коррекции артериальной гипертензии на сердечно- сосудистую систему .....	442
Влияние коррекции гиперлипидемии на сердечно- сосудистую систему .....	445
Влияние антиагрегантной терапии на сердечно-сосудистую систему .....	449
Микрососудистые осложнения диабета .....	450
Гипогликемия .....	461
Профилактика сахарного диабета .....	463
Список литературы .....	468

<b>Глава 7. Нарушения липидного обмена</b> .....	479
Введение.....	479
Методы снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности.....	490
Данные о клинических исходах при применении ингибиторов пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин типа 9.....	506
Предстоящие исследования ингибиторов пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин типа 9.....	510
Холестерин липопротеинов высокой плотности и триглицериды.....	511
Методы коррекции уровня триглицеридов.....	519
Краткие выводы.....	527
Список литературы.....	528
<b>Глава 8. Ожирение</b> .....	534
Определение.....	534
Эпидемиология.....	536
Этиология.....	537
Патофизиология.....	538
Обследование.....	540
Лечение.....	540
Медикаментозная терапия.....	549
Бариатрическая/метаболическая хирургия.....	556
Список литературы.....	563
<b>Глава 9. Множественные эндокринные неоплазии</b> .....	574
Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа.....	577
Синдром множественной эндокринной неоплазии 2-го типа.....	587
Список литературы.....	596
<b>Глава 10. Карциноиды</b> .....	604
Определение.....	604
Гистопатология.....	605
Биологические основы.....	605
Эпидемиология.....	607
Диагностика.....	607
Лечение.....	609
Краткие выводы.....	611
Список литературы.....	612
<b>Глава 11. Паранеопластические эндокринные синдромы</b> .....	614
Злокачественная гиперкальциемия.....	614
Гипокальциемия.....	622
Опухолевая остеомалация.....	623
Синдром эктопической гиперсекреции адренокортикотропного гормона.....	625

Акромегалия.....	627
Гипертиреоз .....	628
Список литературы.....	628
<b>Глава 12. Генетика.....</b>	<b>632</b>
Определение.....	632
Этиология.....	638
Эпидемиология.....	639
Патофизиология .....	640
Диагностика.....	641
Список литературы.....	649
<b>Глава 13. Трансгендерная терапия .....</b>	<b>653</b>
Введение.....	653
Определения .....	654
Психическое здоровье .....	655
Гендерно-аффирмативная гормональная терапия у взрослых.....	656
Особенности ведения гендерно-неконформных детей и транс- гендерных подростков .....	663
Заключение .....	667
Список литературы.....	668
Предметный указатель.....	670

# Глава 1

## Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы

ШАНИКА САМАРАСИНГХЕ, ДЖЕРАЛЬД А. ЧАРНОГУРСКИ,  
ЭНН МАРГАРЕТ БАКАЛ, АЛАЛЕ МАЖАРИ

### Гипоталамо-гипофизарная система (введение)

Гипоталамо-гипофизарная область головного мозга представляет собой сложную нейроэндокринную систему, отвечающую за секрецию гормонов передней доли гипофиза, играющих важную роль в функционировании репродуктивной системы, процессах роста, метаболическом гомеостазе, реакции на стресс и адаптации к изменениям внешней среды. Каждый из гормонов гипофиза секретируется в специфическом для него «пульсирующем» ритме, отражающем взаимодействие между нейроэндокринными проводящими путями гипоталамуса, эффекты обратной связи от гормонов периферических желез-мишеней и действие внутригипофизарных механизмов.

Первичное обследование должно включать определение уровней гормонов передней доли гипофиза и органов-мишеней (табл. 1.1). Дальнейший план обследования зависит от поставленной диагностической задачи — выявления причин гипофункции или гиперфункции «подозреваемой» железы. Для уточнения причин гипофункции применяют стимулирующие пробы, тогда как при подозрении на гиперфункцию оптимальным является проведение супрессивных проб. Обсуждение конкретных методов исследования для каждого нейроэндокринного гормона, а также патофизиологии, клинической картины, методов визуализации и тактики лечения в каждой из описываемых клинических ситуаций представлено в соответствующих разделах.

**Таблица 1.1.** Гормоны гипофиза и желез-мишеней

Гормоны гипофиза	Органы и ткани-мишени	Гормоны желез
Гормон роста	Печень, костная ткань, адипоциты, другие ткани	Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1)
Лютеинизирующий гормон	Гонады	Тестостерон (мужчины). Эстрадиол (женщины)
Фолликулостимулирующий гормон	Гонады	Тестостерон (мужчины). Эстрадиол (женщины)
Тиреотропный гормон (ТТГ)	Щитовидная железа	T <sub>4</sub> , T <sub>3</sub>

Окончание таблицы 1.1

Гормоны гипофиза	Органы и ткани-мишени	Гормоны желез
Адренкортикотропный гормон (АКТГ)	Надпочечники	Кортизол
Пролактин	Молочные железы	Неизвестно

## Аденомы гипофиза и объемные образования турецкого седла

Распространенность аденом гипофиза оценивается примерно в 14% по данным аутопсии и 22,5% — по данным рентгенологических исследований [1]. Почти все инциденталомы гипофиза, обнаруживаемые при аутопсии, представляют собой микроаденомы (размером <1 см) [2]. В большинстве случаев аденомы гипофиза возникают спорадически. Около 4–5% аденом гипофиза носят наследственный характер, и большинство из них ассоциируются с наличием множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН1) и синдромом Карнея. Тем не менее в конце 1990-х гг. выявлены также случаи изолированных семейных аденом гипофиза (FIPA). У членов семей с изолированными семейными аденомами гипофиза может наблюдаться один и тот же тип опухоли гипофиза (гомогенная клиническая картина) или различные типы опухолей гипофиза (гетерогенная клиническая картина). Возникновение изолированных семейных аденом гипофиза ассоциировано с мутациями в гене, кодирующем белок арил углеводородного рецептора (AIP — Aryl hydrocarbon receptor interacting protein) [3, 4].

Опухоли гипофиза классифицируют в зависимости от размера опухоли и типа клеток. Аденомы гипофиза подразделяются на микроаденомы (размером <1 см) и макроаденомы (размером >1 см). Опухоли гипофиза могут быть гормонально неактивными (не связанными с избыточной секрецией гормонов или клиническими проявлениями избыточной секреции гормонов) или гормонально активными (продуцирующими избыточное количество гормонов). Среди гормонально активных аденом наиболее часто встречаются опухоли, секретирующие пролактин, гормон роста (ГР) или адренкортикотропный гормон (АКТГ). Реже возникают опухоли, секретирующие тиреотропный гормон (ТТГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) или лютеинизирующий гормон (ЛГ). Доля гормонально неактивных аденом гипофиза оценивается в 14–37% [5, 6].

Неактивные аденомы гипофиза не вызывают каких-либо клинических симптомов, связанных с избытком гормонов гипофиза, и, хотя некоторые из таких аденом секретируют гормоны, эти гормоны биологически неактивны [7]. Пациенты с гормонально неактивными аденомами гипофиза небольших размеров обычно остаются бессимптомными, а при больших размерах опухоли возникают симптомы, связанные с так называемым «масс-эффектом» (сдавление окружающих структур опухолью) [8–10]. Рост опухоли наблюдается в 10% случаев гормонально неактивных микроаденом и в 24% гормонально неактивных

макроаденом гипофиза [11]. Кроме того, некоторые опухоли гипофиза отличаются агрессивным течением со склонностью к выраженному росту, рецидивам или резистентностью к лечению. Распространенность агрессивных опухолей гипофиза не выяснена. При гистопатологическом исследовании таких опухолей выявляются высокий индекс Ki-67, повышенная митотическая активность или экспрессия белка p53 [12]. Карциномы гипофиза встречаются редко и составляют примерно 0,2% всех опухолей гипофиза [13]. Сведения о смертности среди пациентов с гормонально неактивными опухолями гипофиза ограничены, но, по-видимому, уровень смертности у таких пациентов выше, чем в общей популяции [14].

Важно убедиться, что образование, выявленное как инциденталом гипофиза, в действительности является аденомой гипофиза. По данным одного из исследований, 29% инциденталом гипофиза на самом деле представляли собой не аденомы гипофиза, а другие опухоли (кисты кармана Ратке, менингиомы, астроцитомы) [15]. Еще один наблюдаемый тип опухоли — краниофарингиома. Это доброкачественная опухоль, которая может быть солидной, кистозной или сочетать оба компонента. Часто наблюдается кальцификация внутри краниофарингиомы, а сама опухоль, как правило, располагается супраселлярно, хотя такие опухоли могут возникать и в пределах турецкого седла (4% случаев). Различают два гистологических варианта краниофарингиом: адамантиноматозные (чаще встречаются у детей) и папиллярные (в основном у взрослых). Круг дифференциальной диагностики при новообразованиях турецкого седла достаточно широк; некоторые варианты их этиологии представлены в табл. 1.2 [16, 17].

**Таблица 1.2.** Опухоли гипофиза и супраселлярные объемные образования

<b>Новообразования гипофиза</b>	<b>Гормонально неактивная аденома. Прولاктинома. ГР-секретирующая аденома. АКТГ-секретирующая аденома. ТТГ-секретирующая аденома. Гонадотропин-секретирующая аденома. Гиперплазия гипофиза</b>
1	2
<b>Сосудистые нарушения</b>	Кровоизлияние в гипофиз. Аневризма сосудов головного мозга
<b>Кисты</b>	Киста кармана Ратке. Арахноидальная киста. Дермоидная киста. Коллоидная киста. Эпидермоидная киста
<b>Доброкачественные опухоли</b>	Питуицитомы. Менингиома. Краниофарингиома

1	2
<b>Злокачественные опухоли</b>	Карцинома гипофиза. Эмбрионально-клеточные опухоли. Лимфома. Хордома. Саркома. Метаастазы
<b>Воспалительные/ инфильтративные процессы</b>	Лимфоцитарный гипофизит. Гранулематозный гипофизит. Туберкулезный гипофизит. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса. Саркоидоз. Абсцесс

## Мониторинг и лечение аденом гипофиза

В этом разделе мы рассмотрим методы лечения гормонально неактивных аденом гипофиза. Лечение гормонально активных аденом гипофиза обсуждается в следующих разделах. Вопрос о необходимости лечения неактивной аденомы гипофиза и выборе предпочтительной тактики лечения решается в зависимости от размера опухоли, степени сдавления окружающих структур и выраженности нарушений секреции гормонов гипофиза. Пациентам с аденомой гипофиза показано обследование для оценки функции гипофиза. При наличии макроаденомы необходима консультация офтальмолога: оценка остроты зрения, состояния зрительного нерва, а также исследование полей зрения [18, 19].

О вероятности роста опухоли можно судить на основе имеющихся данных о поведении гормонально неактивных аденом гипофиза. В 2014 г. в серии наблюдений 648 пациентов у 18,4% отмечался рост опухоли; у 10,5% — уменьшение размеров опухоли, а у 71,1% — отсутствие значимой динамики в течение всего периода наблюдения, длившегося от 1,2 до 8 лет. Важно отметить, что у макроаденом отмечалась бóльшая склонность к росту (рост — 23% случаев, уменьшение — 12%, без динамики — 65%) по сравнению с микроаденомами (рост — 10%, уменьшение — 7%, без динамики — 83%).

Предполагается, что увеличение размера опухоли повышает риск развития гипопитуитаризма. Однако вопрос об оптимальной тактике лечения в этой ситуации остается невыясненным, учитывая крайне ограниченное число данных, полученных в проспективных рандомизированных клинических исследованиях. Нет единого мнения относительно периодичности контрольных визуализирующих исследований после выявления инциденталом. При гормонально неактивной микроаденоме гипофиза повторное визуализирующее исследование может проводиться через год после первичной постановки диагноза, затем — раз в 1–2 года на протяжении последующих 3 лет, а затем — менее часто. Как правило, значимый рост опухоли отмечается лишь в 10% случаев, а скорость роста обычно невелика. Сроки прогрессирования растущей микроаденомы до макроаденомы составляют 6 лет и более. Если в процессе

наблюдения аденомы отмечаются ее значимый интервальный рост, сдавление окружающих структур или развитие гипопитуитаризма, следует рассмотреть вопрос о хирургическом вмешательстве. Хирургическое вмешательство должно рассматриваться также при размере макроаденомы более 2 см или ее локализации вблизи перекреста зрительных нервов. В других случаях возможно проведение повторной магнитно-резонансной томографии (МРТ) через 6 мес после постановки диагноза с последующей ежегодной визуализацией в течение 3 лет, после чего может быть принято решение о менее частом проведении визуализирующих исследований. Если в результате роста опухоль приближается к перекресту зрительных нервов или возникает дефицит полей зрения, следует рассмотреть вопрос о хирургическом вмешательстве [10, 19, 20].

Пациенты с аденомой гипофиза (чаще всего — макроаденомой) имеют повышенный риск апоплексии гипофиза. Апоплексия гипофиза — редкое событие, возникающее в тех случаях, когда происходит быстрое увеличение или расширение гипофиза/турецкого седла вследствие кровотечения или инфаркта аденомы. Точный патофизиологический механизм развития апоплексии гипофиза до сих пор не выяснен, однако предполагается, что нарушение кровоснабжения опухоли ведет к развитию инфаркта и кровотечению. У 40% пациентов могут быть выявлены провоцирующие факторы — артериальная гипертензия, серьезное хирургическое вмешательство, лечение антикоагулянтами, нарушение свертываемости крови или динамические тесты для оценки функции гипофиза. Это осложнение чаще встречается у мужчин, при этом пик выявляемости приходится на пятое или шестое десятилетие жизни. Клиническая картина апоплексии гипофиза может варьировать. У некоторых пациентов апоплексия гипофиза может быть бессимптомной (если площадь поражения мала), у других — сопровождаться головной болью, нарушением зрения, дисфункцией черепных нервов или развитием гемодинамической нестабильности.

Крайне важно установить верный диагноз и провести необходимые визуализирующие исследования с помощью МРТ или компьютерной томографии (КТ) (позволяет быстрее получить результат, но отличается меньшей чувствительностью) для его уточнения. Апоплексия гипофиза выявляется на КТ в виде гиподенсного очага — как и некоторые другие образования, поэтому для уточнения диагноза требуется проведение МРТ гипофиза/турецкого седла. Важное значение имеет также определение уровня гормонов гипофиза для исключения гипопитуитаризма, так как вторичная (центральная) надпочечниковая недостаточность (ВНН) является неотложным состоянием, требующим немедленного назначения заместительной терапии глюкокортикоидами [21]. Двумя основными методами лечения являются консервативная терапия и хирургическое вмешательство. Лечение должно быть основано на междисциплинарном подходе: в ходе консервативной терапии следует рассматривать вопрос о хирургическом вмешательстве при развитии зрительных или неврологических нарушений или ухудшении клинического состояния пациента. Для уточнения показаний к хирургическому вмешательству можно использовать систему баллов, предусмотренную британскими клиническими рекомендациями, и шкалу