

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие от авторов с обеих сторон океана.....	4
Авторский коллектив.....	6
Список сокращений и условных обозначений.....	8
<b>Глава 1. Анатомия гипоталамо-гипофизарной области и методы ее визуализации.....</b>	<b>10</b>
<b>Глава 2. Гипоталамо-гипофизарная система: общие принципы функционирования.....</b>	<b>41</b>
<b>Глава 3. Аденомы гипофиза.....</b>	<b>59</b>
<b>3.1. Пролактинома.....</b>	<b>59</b>
<b>3.2. Акромегалия.....</b>	<b>82</b>
<b>3.3. Кортикотропинома.....</b>	<b>121</b>
<b>3.4. Тиреотропинома.....</b>	<b>144</b>
<b>3.5. Гонадотропинома.....</b>	<b>156</b>
<b>3.6. «Немые» и «шепчущие» гормонально-неактивные аденомы, инсиденталомы.....</b>	<b>168</b>
<b>Глава 4. Гиперплазия гипофиза.....</b>	<b>192</b>
<b>Глава 5. Гипофизиты и инфильтративные поражения аденогипофиза и гипофизарной ножки.....</b>	<b>206</b>
<b>Глава 6. Злокачественные и агрессивные опухоли гипофиза.....</b>	<b>219</b>
<b>Глава 7. Краниофарингиома.....</b>	<b>235</b>
<b>Глава 8. Гипофизарные кисты и кисты кармана Ратке.....</b>	<b>256</b>
<b>Глава 9. Синдром пустого турецкого седла.....</b>	<b>265</b>
<b>Глава 10. Заболевания нейрогипофиза.....</b>	<b>271</b>
<b>10.1. Несахарный диабет.....</b>	<b>271</b>
<b>10.2. Синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона.....</b>	<b>280</b>
<b>10.3. Электролитные нарушения после трансназальных нейрохирургических вмешательств.....</b>	<b>288</b>
<b>Глава 11. Основные принципы нейрохирургического лечения и лучевой терапии.....</b>	<b>295</b>
<b>Глава 12. Лабораторные исследования в эндокринологии и ошибки в интерпретации лабораторных данных.....</b>	<b>308</b>
<b>Глава 13. Принципы лечения синдромов гипоталамо-гипофизарной недостаточности.....</b>	<b>321</b>

# ПРЕДИСЛОВИЕ ОТ АВТОРОВ С ОБЕИХ СТОРОН ОКЕАНА

*А. Баркан, Г.А. Мельниченко*

Самый ранний период развития эндокринологии как науки, а также клинических ее аспектов чем-то напоминает эпоху великих географических открытий: описывались яркие клинические проявления, закладывались основы знаний о патофизиологии эндокринной системы, удаляли ту или иную «беспротоковую» железу (так в ту пору именовали эндокринные железы), вводили вытяжку какой-то железы тем или иным экспериментальным животным или разрушали у них током ту или иную зону гипоталамуса, изучая полученные эффекты. Гипофиз всегда считался самой важной и таинственной железой («дирижер эндокринного оркестра») и издавна был предметом сюжетов фантастической литературы: профессор Преображенский пересадил его дворняге, превратив ее в человека («Собачье сердце» Михаила Булгакова), Тонио Престо мстит своим врагам, превращая их в акромегалических гигантов («Человек, потерявший свое лицо» Александра Беляева). Библейское описание Голиафа послужило основой множества полусуштливых статей эндокринологов, находящих все новые и новые доказательства первого описания гигантизма с большой опухолью, продуцирующей гормон роста (ГР).

Только в 1886 г. французский врач Pierre Marie дал этой болезни название, применяющееся до сих пор, — акромегалия. А годом позже Oscar Minkowski показал, что опухоль гипофиза имеется у всех подобных больных. В 1909 г. американский хирург Harvey Cushing частично удалил эозинофильную опухоль у одного больного и описал улучшение клинических черт. На основании этого он выдвинул гипотезу, что опухоль гипофиза выделяла что-то, что стимулировало соматический рост. А в 1932 г. он постулировал, что не эозинофильные, а базофильные опухоли гипофиза выделяют что-то, что стимулирует рост и активность надпочечников, — описал болезнь Кушинга, иными словами. Так было положено начало изучению различных гормон-продуцирующих опухолей.

Наше поколение пришло работать в эндокринологическую клинику в романтические 70-е гг. прошлого века, когда одновременно появились методы радиоиммунного анализа для оценки уровня гормонов, компьютерная томография и новые возможности медикаментозных методов лечения некоторых опухолей гипофиза.

У нас было ощущение, что с тогдашними новшествами мы стоим на вершине горы и можем понять все о болезнях гипофиза. Но мы ошибались, последующие годы дали нам на несколько порядков больше знаний и умений.

Изобретение магнитно-резонансной томографии (МРТ) открыло нам до сих пор невиданные возможности не только точно визуализировать патологические процессы в сельлярной области, но и устанавливать патоморфоло-

гические диагнозы еще до операции, мы получили новые анализы для определения гормонов с пикограммовой точностью, расшифровали структуру всех (всех ли?) гипоталамических гормонов и на их базе создали новые лекарства для эффективного лечения эндокринных болезней, а молекулярно-биологические техники раскрыли патогенез множественных эндокринных болезней.

Внедрение эндоскопической хирургии гипоталамо-гипофизарной области позволило осуществлять удаление опухолей, прежде считавшихся хирургически неизлечимыми.

Эндокринология, пожалуй, самый яркий пример физиологии в действии. Только понимание физиологических процессов, ведущих к болезни, позволяет нам успешно заподозрить, диагностировать и лечить гормональные заболевания в общем, и особенно нейроэндокринные болезни в частности. Современная нейроэндокринология — это прекрасно структурированная медицинская дисциплина, при этом обучение принципам этой дисциплины в целом достаточно разработано, а красота и яркость клинической картины и четкие диагностические критерии позволяют иметь достаточно полное представление о болезни уже в студенческие годы. Но каждодневная практика работы общего эндокринолога на 99% заполнена больными с диабетом, болезнями щитовидной железы и остеопорозом. Вследствие этого обучение эндокринологов не акцентирует их внимание на нейроэндокринных заболеваниях. В практической деятельности общего эндокринолога шансов встретить и заподозрить нейроэндокринное заболевание не так много, и больные с эндокринопатиями теряют необходимое для наиболее эффективного лечения время в бесплодных поисках банальных заболеваний.

Авторы надеются познакомить читателя, аспиранта или ординатора, готовящегося стать эндокринологом, а также врачей общей практики, терапевтов и нейрохирургов с современными взглядами на клиническую эндокринологию, используя конкретные клинические примеры, с возможностями диагностики и лечения, показав важность физиологического подхода, строгого следования методам доказательной медицины в раннем выявлении этих заболеваний и обеспечении необходимой поддержки после специфического лечения.

Если мы смогли это сделать, то наша задача выполнена. А если вдобавок эта книга попадет в руки любопытных студентов-медиков, и они решат, что нейроэндокринология — это самая интересная часть медицины и то самое, чему они хотят посвятить свою профессиональную жизнь, то наша задача будет перевыполнена с лихвой.

У нас нет иллюзий: последующие годы дадут нам еще больше знаний о гормональных системах, и они транслируются в новые клинические подходы. Мы можем только по-хорошему завидовать нашим нынешним студентам, которые поднимут экспериментальную и клиническую эндокринологию на более высокий уровень и на долю которых выпадет написание совершенно нового учебника. Попутного вам ветра, коллеги!

# ГИПОФИЗИТЫ И ИНФИЛЬТРАТИВНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ АДЕНОГИПОФИЗА И ГИПОФИЗАРНОЙ НОЖКИ

Мазурина Н.В., Глибка А.А., Пизарова Е.А.

*У пациентки И., 62 лет, при ежегодном профосмотре было выявлено образование нижней доли правого легкого, в специализированном онкологическом учреждении диагноз был уточнен: периферический рак нижней доли правого легкого с метастатическим поражением средней доли и плевры справа, T4NxM1a, IV стадия.*

*В течение 8 мес проводилось 11 циклов лечения (химио- и иммунотерапии) первой линии, на фоне чего развился гипотиреоз, требующий приема левотироксина натрия 125 мкг. Стоит отметить, что в проводимом многокомпонентном противоопухолевом лечении использовалась комбинация ингибиторов контрольных точек иммунного ответа: ниволумаб (анти-PD-1 моноклональное тело) и ипилимумаб (анти-CTLA-4 моноклональное тело). Эффект проведенной терапии — стабилизация.*

*Ввиду прогрессирования основного онкологического заболевания в дальнейшем проводилась химиотерапия I курс второй линии, на фоне которой появился зуд, кожная сыпь на руках и туловище. Прием антигистаминных препаратов не дал положительного эффекта, кожные проявления были расценены как отсроченное нежелательное явление ранее проведенной иммунотерапии: осуществлялся прием преднизолона 30 мг в сутки с постепенным разрешением данного побочного эффекта через 2 нед. В это же время пациентка самостоятельно прекратила прием левотироксина натрия.*

*Спустя 1,5 мес проводилась монокимиотерапия третьей линии. На фоне лечения появились жалобы на общую слабость, тошноту. Несмотря на проводимую симптоматическую терапию, стали возникать эпизоды кратковременной потери сознания при переходе в ортостатическое положение, рвота, снижение артериального давления (АД) до 80/60 мм рт.ст., была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где при поступлении выявлены тяжелые электролитные нарушения: натрий 120 ммоль/л, калий 2,5 ммоль/л, хлор 97 ммоль/л. Несмотря на возмещение электролитных потерь, состояние стремительно ухудшалось, уровень натрия снизился до 107 ммоль/л. Заподозрена надпочечниковая недостаточность как результат тяжелой отсроченной токсической реакции на проведенную ранее иммунотерапию. В анализе крови выявлен низкий уровень кортизола 42,1 нмоль/л, АКГГ менее 0,2 пмоль/л, повышенный уровень ТТГ — 52,2 мЕд/л. Таким образом, была верифицирована вторичная надпочеч-*

никовая недостаточность, которая привела к развитию жизнеугрожающего состояния. Назначение терапии гидрокортизоном сопровождалось положительной динамикой. В дальнейшем была подобрана заместительная терапия таблетированным гидрокортизоном, возобновлена заместительная терапия левотироксиксом по поводу первичного гипотиреоза.

С учетом прогрессирования основного онкологического заболевания (в виде роста узлов на плевре справа, появления очагов в левом легком, увеличении лимфоузлов), невзирая на наличие двух эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений, проведено 4 курса реиндукции иммунотерапии ниволумабом в течение 1,5 мес.

В дальнейшем с целью увеличения интервала пребывания вне стационара произведена замена препарата ниволумаб на атезолизумаб (анти-PD-L1 моноклональное антитело). Таким образом, пациентка в течение еще 2 лет находится на лечении с хорошим эффектом, несмотря на развившиеся серьезные нежелательные явления.

Представленный клинический случай подчеркивает ряд особенностей, характерных для лиц, получающих терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Прежде всего следует помнить, что аутоиммунные эндокринопатии могут развиваться отсроченно. Другим важным моментом является низкая специфичность клинических проявлений: жалобы на слабость, гипотонию и тошноту, предъявляемые пациентом с онкологическим заболеванием IV стадии, могут восприниматься врачами как закономерное проявление заболевания или нежелательные явления на фоне химиотерапии. Кроме того, хочется отметить значение определения уровня электролитов крови, поскольку определение уровней кортизола и АКТГ далеко не всегда доступно в рутинной клинической практике врачей-онкологов.

В данном конкретном случае гипофизит мог стать причиной гибели пациентки. Но, к счастью, медицинская помощь была оказана своевременно: женщина в этот момент находилась на стационарном лечении в химиотерапевтическом отделении онкологического учреждения федерального уровня, была незамедлительно госпитализирована в ОРИТ, диагноз вторичной надпочечниковой недостаточности был подтвержден результатами гормонального исследования. Для онкологических пациентов, получающих лечение в амбулаторном режиме, развитие гипофизита и вторичной надпочечниковой недостаточности является крайне опасным по той причине, что данное осложнение может остаться нераспознанным. При этом своевременное назначение глюкокортикоидов позволяет не только купировать острую надпочечниковую недостаточность, но и продолжать в дальнейшем химиотерапевтическое лечение.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Гипофизит — очень редкое заболевание. О частоте гипофизита можно судить на основании опубликованных серий случаев из крупных нейрохирургических клиник: согласно этим данным, гипофизит составляет 0,4% среди всех вмешательств на гипофизе [1]. В настоящее время представления о рас-

пространенности гипофизита меняются в связи с возможностью диагностировать IgG4-ассоциированное заболевание и использованием терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (immune check-point inhibitors) [2–4].

В целом гипофизит чаще встречается у женщин: соотношение женщин и мужчин составляет 3:1. Заболевание манифестирует преимущественно после 40 лет. Исключение составляет гипофизит на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа: в этом случае факторами риска являются мужской пол и возраст старше 60 лет.

В зависимости от вовлечения в воспалительный процесс отделов гипофиза, выделяют аденогипофизит, инфундибулогипофизит и пангипофизит. Гистологическими подтипами гипофизита являются лимфоцитарный гипофизит, гранулематозный гипофизит, ксантоматозный и плазмоцитарный гипофизит (IgG4-ассоциированный) [5–12].

Лимфоцитарный гипофизит — аутоиммунное заболевание, возникающее преимущественно у женщин в III триместре беременности и в течение первых 6 мес после родов. Однако эта форма гипофизита была идентифицирована у небеременных женщин и даже у мужчин. Но все же лимфоцитарный гипофизит гораздо чаще поражает женщин (соотношение женщин и мужчин составляет 8:1). В 20–50% случаев лимфоцитарный гипофизит сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями [4].

IgG4-ассоциированный (плазмоцитарный гипофизит) чаще развивается у мужчин старше 60 лет, при этом практически у всех пациентов отмечается поражение других органов [10–12].

*IgG4-ассоциированное заболевание было выделено в качестве самостоятельной нозологической формы в 2003 г., когда у пациентов с аутоиммунным панкреатитом 1-го типа были обнаружены признаки системного поражения (вовлечение желчных путей, слюнных желез, абдоминального пространства), а в 2012 г. была предложена первая международная номенклатура заболевания.*

*IgG4-ассоциированное заболевание (IgG4-C3) объединяет фиброзно-воспалительные изменения различных органов, многие из которых в течение длительного времени считались самостоятельными болезнями: болезнь Микулитца, опухоль Кюттнера, болезнь Ормонда, зоб Риделя, аутоиммунный панкреатит и др.*

*IgG4-ассоциированное заболевание характеризуется лимфоплазмоцитарной инфильтрацией тканей с преобладанием IgG4-позитивных клеток и последующим формированием фиброза. Примерно у половины пациентов наблюдаются облитерирующий флебит и эозинофильная инфильтрация, в то время как некроз, гранулематозное воспаление и наличие многоядерных гигантских клеток и нейтрофилов в составе инфильтратов не характерно для этого заболевания. Тем не менее классические проявления IgG4-ассоциированного заболевания, в частности поражение гепатобилиарной системы в сочетании с ретроперитонеальным фиброзом и тиреоидитом Риделя (характеризующимся распространенным фиброзом и часто поражающим, помимо щитовидной железы, окружающие структуры), были описаны еще в 60-х гг. прошлого века. Другие частые проявления IgG4-ассоциированного заболевания — поражение слезных и слюнных желез, которое называют синдро-*



мом Микуллица (двустороннее симметричное поражение слюнных и слезных желез, сопровождающееся снижением их секреторной функции) или опухолью Кюттнера (хронический склерозирующий сиалоаденит).

Поражение гипофиза вследствие инфильтрации IgG4-плазмоцитами встречается достаточно редко. В настоящее время описано 46 случаев, большинство из них в Японии: средний возраст манифестации 63 года; у большинства пациентов развивается (60%) пангипопитуитаризм.

Уточнение морфологической формы гипофизита подразумевает проведение биопсии или резекции ткани гипофиза, что, безусловно, выполняется лишь в крайне редких случаях, требующих нейрохирургического вмешательства из-за масс-эффекта с угрозой потери зрения.

## ПАТОГЕНЕЗ

О первичном гипофизите, т.е. изолированном воспалительном процессе в гипофизе, можно говорить, если этиологически гипофизит не связан с приемом лекарственных препаратов, наличием системных воспалительных, инфекционных или других заболеваний.

Вторичный гипофизит ассоциирован с применением препаратов, активирующих иммунный ответ, таких как интерлейкин-2, интерфероны, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа [13–18]. Кроме того, описаны случаи гипофизита на фоне разрыва кист кармана Ратке или краниофарингиом [19–27]. Вовлечение гипофиза в системный воспалительный процесс в рамках таких заболеваний, как саркоидоз, гранулематоз Вегенера, болезнь Крона, артериит Такаясу, на фоне ряда инфекционных заболеваний (туберкулез, сифилис, микозы) также может рассматриваться как вторичный гипофизит.

В последние годы наиболее распространенной формой вторичного процесса стал гипофизит, индуцированный терапией ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (immune check-point inhibitors). Почти у 15% пациентов, получающих моноклональные антитела к CTLA-4, развивается гипофизит. Чаще всего это происходит спустя 2–3 мес от начала терапии, однако риск сохраняется в течение более длительного периода. В то же время на фоне терапии анти-PD-1 препаратами гипофизит развивается гораздо реже [28].

Механизмы развития гипофизита неизвестны. В отличие от других аутоиммунных эндокринных заболеваний, гипофизарные аутоантигены, являющиеся мишенями аутоагрессии, не идентифицированы. В качестве возможных кандидатов рассматриваются гормон роста, гипофизарные факторы 1а и 2,  $\alpha$ - и  $\gamma$ -енолаза, секретогранин II, хорионический соматомаммотропин, CGI-99 и специфический транскрипторный фактор кортикотрофов. Попытки определения антител к вышеперечисленным антигенам не оказались успешными в связи с низкой чувствительностью и специфичностью.

В последние годы терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа широко применяется для лечения ряда злокачественных опухолей на поздних стадиях (меланома, мелкоклеточный рак легкого, рак почки и гепатоцел-

люлярная карцинома). Ипилимумаб первым из этой группы препаратов был использован в клинической практике. Моноклональные антитела, блокируя цитотоксический антиген Т-лимфоцитов-4 (CTLA-4), активируют противоопухолевый иммунитет пациента. Деструкция опухолевых клеток Т-лимфоцитами сопровождается повышением общей и безрецидивной выживаемости онкологических пациентов.

Механизм действия терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа подразумевает, что активация аутоиммунных процессов является ожидаемым нежелательным явлением терапии. CTLA-4 экспрессируется в гипофизе, поэтому Ипилимумаб может оказывать прямое повреждающее действие на клетки через активацию системы комплемента и антителозависимую клеточную цитотоксичность. Экспрессия CTLA-4 в гипофизе широко варьирует, что может определять риск развития гипофизита. Эту гипотеза подтверждается тем, что гипофизит не наблюдается у лиц с герминативными мутациями CTLA-4.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Развитие гипофизита сопровождается двумя группами симптомов. С одной стороны, это симптомы, обусловленные увеличением размеров гипофиза. Самая частая жалоба — головная боль, редко наблюдаются зрительные нарушения за счет сдавления зрительных нервов и нарушения со стороны III, IV и VI черепно-мозговых нервов за счет сдавления в кавернозном синусе. С другой стороны, это симптомы нарушения функции передней доли гипофиза, представленные в первую очередь вторичной надпочечниковой недостаточностью. Примерно у 50% пациентов развивается несахарный диабет [29–32]. При гипофизите, ассоциированном с терапией ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, увеличение гипофиза, как правило, незначительно, а несахарный диабет наблюдается крайне редко [28].

## ДИАГНОСТИКА

Поражения, затрагивающие гипоталамус, гипофиз и ножку гипофиза, включают преимущественно кисты и первичные опухоли, которые, как правило, визуально отделены от ткани гипофиза, смещают его или его ножку. Но в ряде случаев эта область изменяется диффузно с изменением объема самих структур ее составляющих. Это могут быть как истинные инфильтративные и воспалительные образования, так и инфильтративно растущие опухоли, которые на первых этапах не визуализируются как отдельные структуры. Варианты инфильтративных образований гипофиза, с которыми требуется дифференцировать гипофизит, представлены в табл. 5.1. Проведение дифференциального диагноза гипофизита с данными инфильтративными образованиями гипофиза крайне важна для определения прогноза и тактики лечения.



**Таблица 5.1.** Варианты инфильтративных образований гипофиза

НАИМЕНОВАНИЕ	ОПИСАНИЕ
<b>Воспалительные заболевания</b>	
Саркоидоз	<p>Саркоидоз (болезнь Бенье–Бека–Шаумана) — воспалительное заболевание, при котором могут поражаться многие органы и системы, характеризующееся образованием в пораженных тканях гранулем. Наиболее часто поражаются лимфатические узлы, легкие, печень, селезенка, реже — кожа, кости, глаза и др. Причина заболевания неизвестна [33]. Поражение ЦНС наблюдается у порядка 10% пациентов с саркоидозом, но многие из них являются субклиническими [34]. Нейросаркоидоз имеет широкий спектр проявлений при визуализации, включая поражения с высокой интенсивностью T2 сигнала в белом веществе, менингиомаподобные образования твердой мозговой оболочки, поражение зрительного нерва и лептоменингеальное усиление. Поражение ножки гипофиза/гипоталамуса является одним из проявлений нейросаркоидоза, которое также может быть изолированным [35]. При контрастировании гиперинтенсивность сигнала сопоставима с таковой от аденогипофиза [34, 35]. Дифференциальная диагностика саркоидоза возможна при наличии характерных поражений л/у средостеня и легких, при других проявлениях, как правило, не специфических, затруднительна. У пациентов с саркоидозом может выявляться паратгормон-независимая гиперкальциемия/гиперкальциурия как следствие повышенной активности 1-<math>\alpha</math>-гидроксилазы в макрофагах саркоидных гранулем и гиперпродукцией активной формы витамина D (1,25(OH)2D). Лечение саркоидоза проводится иммуносупрессантами, преимущественно преднизолоном, гидроксихлорохином, хлорохином, азатиоприном и метотрексатом [35]</p>
Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера)	<p>Гранулематоз Вегенера представляет собой аутоиммунное гранулематозное воспаление стенок мелких и средних сосудов (васкулит), ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Поражение гипофиза при гранулематозе Вегенера встречается достаточно редко. Изолированное поражение гипофиза при отсутствии легочных или почечных осложнений при гранулематозе Вегенера практически не встречается. Вовлечение в патологический процесс гипофиза обычно связано с поражением других органов (96% случаев) — обычно верхних дыхательных путей (93%), легких (73%) и почек (67%) [36, 37]. При МРТ выявляется утолщение ножки, в части случаев увеличение задней доли гипофиза с исчезновением ее гиперинтенсивности на T1-взвешенных изображениях [38]. Для дифференциальной диагностики заболевания исследуется кровь на наличие антинейтрофильных цитоплазматических антител, биопсия патологических участков. Лечение проводится с помощью иммуносупрессивных препаратов (кортикостероиды, циклофосфамид, метотрексат) как в виде монотерапии, так и в комбинации, а также ритуксимабом (генно-инженерные антитела к антигену CD20 на поверхности лимфоцитов) [37]</p>

Продолжение табл. 5.1

НАИМЕНОВАНИЕ	ОПИСАНИЕ
Гистиоцитоз Лангерганса (гистиоцитоз Х, Болезнь Хенда-Шюллера-Крисчена)	Гистиоцитоз Лангерганса — это аномальная клональная пролиферация клеток Лангерганса, происходящих из костного мозга. Заболевание часто встречается в педиатрической популяции. Поражение ЦНС встречается часто, но редко бывает единственным поражением, наиболее частым является поражение скелета [39]. Из всех внутричерепных патологий при гистиоцитозе Лангерганса наиболее распространено поражение гипоталамо-гипофизарной оси. МРТ обычно выявляет утолщение ножки гипофиза с исчезновением гиперинтенсивного сигнала на Т1-взвешенных изображениях от задней доли гипофиза. Часто выявляются также экстрааксиальные/костные внутричерепные образования и дегенеративные изменения мозжечка и базальных ганглиев [40]. С целью дифференциальной диагностики проводят КТ легких и брюшной полости, остеосцинтиграфию или ПЭТ/КТ с фторглюкозой для оценки вовлечения костной системы, биопсию клинически патологических участков. Лечение включает кортикостероиды и алкилирующие противоопухолевые препараты [39, 40]
<b>Инфекционные заболевания</b>	
Туберкулез	Туберкулез — широко распространенное в мире инфекционное заболевание, вызываемое бактерией <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . Туберкулез обычно поражает легкие, реже затрагивая другие органы и системы. Туберкулезное поражение гипофиза встречается крайне редко и обычно не подозревается при выявлении патологии гипоталамо-гипофизарной области, даже у пациентов с системным туберкулезом в анамнезе. По данным МРТ может выявляться расширение ножки гипофиза с повышенным контрастированием, потеря гиперинтенсивного сигнала на Т1-взвешенных изображениях от задней доли гипофиза, а также как объемное образование — туберкулема [41, 42]. Для лечения применяются несколько схем противотуберкулезной терапии, как правило, многокомпонентной [41, 42]
Сифилис	Сифилис — системное венерическое инфекционное заболевание с поражением кожи, слизистых оболочек, внутренних органов, костей, нервной системы, вызываемое бактериями вида <i>Treponema pallidum</i> . Поражение гипофиза при сифилисе очень необычно, но может встречаться при иммунодефицитных состояниях или нераспознанной системной инфекции. МРТ выявляет неоднородное образование в области гипофиза, иногда с вовлечением в патологический процесс всей ножки, которые сопровождаются повышенным накоплением контраста. Диагностика основана на хорошо разработанных серологических подходах, подтверждение вовлечения гипофиза без системных проявлений возможно только при условии биопсии образования или по эффективности лечения, которое проводится высокими дозами длительно действующих препаратов бензилпенициллина [43]

Окончание табл. 5.1

НАИМЕНОВАНИЕ	ОПИСАНИЕ
Грибковые инфекции	Грибковое поражение гипофиза встречается редко, и составляет лишь 1% всех инфекционных заболеваний гипофиза. Большая часть грибковых абсцессов гипофиза вызывается <i>Aspergillus sp.</i> , меньше описано случаев, вызванных <i>Candida sp.</i> На начальных этапах инфекции может появляться расширение ножки гипофиза, вовлечением нижнего гипоталамуса. Точная диагностика возможна только с получением биопсийного материала, лечение — специфическими противогрибковыми средствами [44, 45]

Дифференциальная диагностика первичного гипофизита проводится с целым рядом заболеваний и состояний, таких как гиперплазия гипофиза, аденомы гипофиза, киста кармана Ратке, краниофарингиома, гамартома, дермоидная киста, злокачественные опухоли и системные воспалительные заболевания, и должна основываться на патоморфологическом исследовании. Кроме того, может возникнуть необходимость исключать такие заболевания, как лимфома гипофиза (частный случай поражения гипофиза при диссеминации злокачественных новообразований крови, которые развиваются из лимфоцитов). Клинические проявления включают безболезненное увеличение лимфатических узлов, лихорадку, повышенную потливость, непреднамеренную потерю веса, зуд и постоянное чувство усталости. Известно много подтипов лимфом: самый частый вариант неходжкинская лимфома, реже встречаются ходжкинская лимфома, множественная миелома и иммунопролиферативные заболевания. Лимфома гипофиза может быть как изолированной, так и встречаться в рамках системного процесса, что в обоих случаях является редким явлением [46].

На МРТ на некоторых этапах болезни она может выглядеть как инфильтративный процесс. Дифференциальная диагностика проводится с помощью ПЭТ/КТ с фторглюкозой, при которой лимфома обладает высоким стандартизированным уровнем захвата (SUV) индексом в отличие от воспалительных заболеваний [47]. В качестве лечения применяются комбинации различных химиотерапевтических препаратов, ритуксимаб, высокодозная химиотерапия с трансплантацией стволовых клеток, стереотаксическая лучевая терапия [47].

МРТ на сегодняшний день является наиболее доступным и информативным диагностическим методом. При гипофизите отмечают симметричное увеличение гипофиза, изоинтенсивное на T1 без контраста и ярко-гиперинтенсивное с контрастом, утолщение ножки гипофиза, отсутствие «яркого пятна» задней доли гипофиза, утолщение твердой мозговой оболочки, параселлярный гипоинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях [49].

Для диагностики лимфоцитарного гипофизита, прежде всего во избежание неоправданных хирургических вмешательств, была разработана шкала Гутен-

берга, учитывающая МР-признаки в совокупности с данными анамнеза. Данная шкала включает следующие пункты [49]:

Возраст $\leq 30$	-1
Беременности или роды менее 6 мес назад	-4
Утолщение ножки гипофиза	-5
Повышенное накопление гадолиния	-1
Отсутствие «яркого пятна» задней доли	-2
Увеличение объема гипофиза более 6 см <sup>3</sup>	+2
Утолщение сфеноидальной слизистой оболочки	+2
Неравномерное накопление гадолиния	+1
Асимметричное увеличение гипофиза	+3

Сумма баллов выше 1 позволяет предполагать наличие аденомы гипофиза, сумма баллов, равная 0 и ниже, характерна для лимфоцитарного гипофизита (специфичность 99%, чувствительность 92 %, прогностическая ценность 97%).

## ЛЕЧЕНИЕ

Положительный эффект от назначения глюкокортикостероидов нельзя считать фактом, подтверждающим диагноз «гипофизит». В результате терапии глюкокортикостероидами будет происходить уменьшение лимфоидной инфильтрации опухоли или снижение активности воспаления при системных заболеваниях, что также будет сопровождаться клиническим улучшением [52–56].

Таким образом, первостепенное значение приобретают анамнестические данные: терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, взаимосвязь с беременностью и родами при лимфоцитарном гипофизите, сопутствующие системные и инфекционные заболевания.

Наличие симптомов гипопитуитаризма требует оценки тропных функций гипофиза. Рекомендуется определение уровней АКТГ, кортизола, СТГ, ИФР-1, ТТГ, ЛГ, ФСГ и ПРЛ. Диагностика несахарного диабета, как и в других случаях, базируется на оценке уровня электролитов крови, осмоляльности крови и мочи.

Рекомендации по лечению гипофизита основываются на описаниях ограниченного числа клинических случаев и данных о естественном течении заболевания в отсутствие лечения. Спонтанная регрессия, сопровождающаяся улучшением МР-картины, наблюдается по крайней мере в половине случаев [5, 31]. Хирургическое лечение, проводившееся в связи с развитием симптомов сдавления зрительного нерва, сопровождалось улучшением, но закономерно приводило к выпадению тропных функций аденогипофиза. Наиболее часто в качестве патогенетической терапии применяются глюкокортикостероиды (продолжительность лечения и дозы препаратов существенно варьируют), однако убедительных данных об их положительном влиянии на исход заболевания влияния нет [31]. По данным наблюдения за пациентами с гипофизитом,

развившимся на фоне лечения ипилимумабом, доза преднизолона практически не влияла на клиническую картину, сроки нормализации размеров гипофиза по данным МРТ и восстановление функций аденогипофиза [52]. Тревожны, однако, данные о том, что при высокой дозе глюкокортикоидов (выше 7,5 мг преднизона в день) у больных с меланомой и гипофизитом, вызванным ипилимумабом, наблюдалось значительное снижение выживания (от медианы в 28,2 до 9,5 мес,  $P = 0,0003$ ) [51]. Это заставляет подумать об эффективности и безопасности глюкокортикоидной терапии в группах больных с другими злокачественными процессами, лечеными ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. В лечении пациентов с гипофизитом первостепенную роль играет коррекция вторичной надпочечниковой недостаточности и несахарного диабета. По мере разрешения заболевания восстанавливается продукция гормонов гипофиза: тиреотропная и гонадотропная функция восстанавливаются достаточно часто, секреция АКТГ в большинстве случаев снижается стойко.

## Список литературы

1. Faje A. Hypophysitis: evaluation and management // *Clin. Diabetes Endocrinol.* 2016. Vol. 2. P. 15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40842-016-0034-8> PMID: 28702249; PMCID: PMC5471685.
2. Honegger J., Schläpfer S., Menzel C., Droste M., Werner S., Elbelt U. et al.; Pituitary Working Group of the German Society of Endocrinology. Diagnosis of primary hypophysitis in Germany // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100, N 10. P. 3841–3849.
3. Joshi M.N., Whitelaw B.C., Carroll P.V. Mechanisms in endocrinology: hypophysitis: diagnosis and treatment // *Eur. J. Endocrinol.* 2018. Vol. 179, N 3. P. R151–R163.
4. Molitch M.E., Gillam M.P. Lymphocytic hypophysitis // *Horm Res.* 2007. Vol. 68, suppl. 5. P. 145–150.
5. Beressi N., Beressi J.P., Cohen R., Modigliani E. Lymphocytic hypophysitis. A review of 145 cases // *Ann. Med. Interne (Paris)*. 1999. Vol. 150. P. 327–341.
6. Hunn B.H., Martin W.G., Simpson S. Jr, McLean C.A. Idiopathic granulomatous hypophysitis: a systematic review of 82 cases in the literature // *Pituitary.* 2014. Vol. 17. P. 357–365. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0510-4>
7. Doniach I., Wright E.A. Two cases of giant-cell granuloma of the pituitary gland // *J. Pathol. Bacteriol.* 1951. Vol. 63. P. 69–79. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.1700630109>
8. Folkerth R.D., Price D.L. Jr, Schwartz M., Black P.M., De Girolami U. Xanthomatous hypophysitis // *Am. J. Surg. Pathol.* 1998. Vol. 22. P. 736–741. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000478-199806000-00011>
9. Hanna B., Li Y.M., Beutler T., Goyal P., Hall W.A. Xanthomatous hypophysitis // *J. Clin. Neurosci.* 2015. Vol. 22. P. 1091–1097. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.01.019>
10. Leporati P., Landek-Salgado M.A., Lupi I., Chiovato L., Caturegli P. IgG4-related hypophysitis: a new addition to the hypophysitis spectrum // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. P. 1971–1980. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2970>
11. Caturegli P., Iwama S. From Japan with love: another tessera in the hypophysitis mosaic // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. P. 1865–1868. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1912>
12. Shimatsu A., Oki Y., Fujisawa I., Sano T. Pituitary and stalk lesions (infundibulo-hypophysitis) associated with immunoglobulin G4-related systemic disease: an emerging clinical entity // *Endocr. J.* 2009. Vol. 56. P. 1033–1041. DOI: <https://doi.org/10.1507/endocrj.K09E-277>

13. Chan W.B., Cockram C.S. Panhypopituitarism in association with interferon-alpha treatment // *Singapore Med. J.* 2004. Vol. 45. P. 93–94.
14. Concha L.B., Carlson H.E., Heimann A., Lake-Bakaar G.V., Paal A.F. Interferon-induced hypopituitarism // *Am. J. Med.* 2003. Vol. 114. P. 161–163. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01323-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01323-2)
15. Ridruejo E., Christensen A.F., Mando O.G. Central hypothyroidism and hypophysitis during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon alpha and ribavirin // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 18. P. 693–694. DOI: <https://doi.org/10.1097/00042737-200606000-00019>
16. Sakane N., Yoshida T., Yoshioka K., Umekawa T., Kondo M., Shimatsu A. Reversible hypopituitarism after interferon-alfa therapy // *Lancet.* 1995. Vol. 345. P. 1305. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)90950-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)90950-8)
17. Tebben P.J., Atkinson J.L., Scheithauer B.W., Erickson D. Granulomatous adenohypophysitis after interferon and ribavirin therapy // *Endocr. Pract.* 2007. Vol. 13. P. 169–175. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP.13.2.169>
18. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights // *Pituitary.* 2016. Vol. 19. P. 82–92. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0671-4>
19. Albini C.H., MacGillivray M.H., Fisher J.E., Voorhess M.L., Klein D.M. Triad of hypopituitarism, granulomatous hypophysitis, and ruptured Rathke's cleft cyst // *Neurosurgery.* 1988. Vol. 22. P. 133–136.
20. Daikokuya H., Inoue Y., Nemoto Y., Tashiro T., Shakudo M., Ohata K. Rathke's cleft cyst associated with hypophysitis: MRI // *Neuroradiology.* 2000. Vol. 42. P. 532–534. DOI: <https://doi.org/10.1007/s002340000311>
21. Wearne M.J., Barber P.C., Johnson A.P. Symptomatic Rathke's cleft cyst with hypophysitis // *Br. J. Neurosurg.* 1995. Vol. 9. P. 799–803. DOI: <https://doi.org/10.1080/02688699550040800>
22. Hama S., Arita K., Tominaga A., Yoshikawa M., Eguchi K., Sumida M. et al. Symptomatic Rathke's cleft cyst coexisting with central diabetes insipidus and hypophysitis: case report // *Endocr. J.* 1999. Vol. 46. P. 187–192. DOI: <https://doi.org/10.1507/endocrj.46.187>
23. Puchner M.J., Ludecke D.K., Saeger W. The anterior pituitary lobe in patients with cystic craniopharyngiomas: three cases of associated lymphocytic hypophysitis // *Acta Neurochir. (Wien).* 1994. Vol. 126. P. 38–43. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01476492>
24. McConnon J.K., Smyth H.S., Horvath E. A case of sparsely granulated growth hormone cell adenoma associated with lymphocytic hypophysitis // *J. Endocrinol. Invest.* 1991. Vol. 14. P. 691–696. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03347896>
25. Jenkins P.J., Chew S.L., Lowe D.G., Afshart F., Charlesworth M., Besser G.M. et al. Lymphocytic hypophysitis: unusual features of a rare disorder // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 1995. Vol. 42. P. 529–534. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb02673.x>
26. Moskowitz S.I., Hamrahan A., Prayson R.A., Pineyro M., Lorenz R.R., Weil R.J. Concurrent lymphocytic hypophysitis and pituitary adenoma. Case report and review of the literature // *J. Neurosurg.* 2006. Vol. 105. P. 309–314. DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.2006.105.2.309>
27. Holck S., Laursen H. Prolactinoma coexistent with granulomatous hypophysitis // *Acta Neuropathol.* 1983. Vol. 61. P. 253–257. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00691994>
28. Garon-Czmil J., Petitpain N., Rouby F., Sassier M., Babai S., Yéléhé-Okouma M. et al. Immune check point inhibitors-induced hypophysitis: a retrospective analysis of the French Pharmacovigilance database // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, N 1. Article ID 19419. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56026-5> PMID: 31857638; PMCID: PMC6923385.



29. Caturegli P., Newschaffer C., Olivi A., Pomper M.G., Burger P.C., Rose N.R. Autoimmune hypophysitis // *Endocr. Rev.* 2005. Vol. 26. P. 599–614. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2004-0011>
30. Honegger J., Schlaffer S., Menzel C., Droste M., Werner S., Elbelt U. et al. Diagnosis of primary hypophysitis in Germany // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100. P. 3841–3849. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2152>
31. Khare S., Jagtap V.S., Budyal S.R., Kasaliwal R., Kakade H.R., Bukan A. et al. Primary (autoimmune) hypophysitis: a single centre experience // *Pituitary.* 2015. Vol. 18. P. 16–22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0550-9>
32. Turcu A.F., Erickson B.J., Lin E., Guadalix S., Schwartz K., Scheithauer B.W. et al. Pituitary stalk lesions: the Mayo Clinic experience // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. P. 1812–1818. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4171>
33. Gerke A.K. Treatment of sarcoidosis: a multidisciplinary approach // *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. Article ID 545413. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.545413> PMID: 33329511; PMCID: PMC7732561.
34. Voortman M., Drent M., Baughman R.P. Management of neurosarcoidosis: a clinical challenge // *Curr. Opin. Neurol.* 2019. Vol. 32, N 3. P. 475–483. DOI: <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000684> PMID: 30865007; PMCID: PMC6522203.
35. Ibitoye R.T., Wilkins A., Scolding N.J. Neurosarcoidosis: a clinical approach to diagnosis and management // *J. Neurol.* 2017. Vol. 264, N 5. P. 1023–1028. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8336-4> Epub 2016 Nov 22. PMID: 27878437; PMCID: PMC5413520.
36. Garlapati P., Qurie A. Granulomatosis with polyangiitis // *StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL : StatPearls Publishing, 2022 Jan.* PMID: 32491759.
37. Lutalo P.M., D’Cruz D.P. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener’s granulomatosis) // *J. Autoimmun.* 2014. Vol. 48–49. P. 94–98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.028> Epub 2014 Jan 29. PMID: 24485158.
38. Liu S., Xu Y., Li N. et al. Pituitary involvement in granulomatosis with polyangiitis: a retrospective analysis in a single Chinese hospital and a literature review // *Int. J. Endocrinol.* 2019. Vol. 2019. Article ID 2176878. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/2176878> Epub 2019 Nov 6.
39. Allen C.E., Merad M., McClain K.L. Langerhans-cell histiocytosis // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 379, N 9. P. 856–868. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1607548>
40. Di Iorgi N., Napoli F., Allegri A.E., Olivieri I., Bertelli E., Gallizia A. et al. Diabetes insipidus-diagnosis and management // *Horm. Res. Paediatr.* 2012. Vol. 77, N 2. P. 69–84. DOI: <https://doi.org/10.1159/000336333> Epub 2012 Mar 16. PMID: 22433947.
41. Singh S. Pituitary tuberculoma: magnetic resonance imaging // *Neurol. India.* 2003. Vol. 51, N 4. P. 548–550. PMID: 14742947.
42. Hána V., Salenave S., Chanson P. Pituitary stalk enlargement in adults // *Neuroendocrinology.* 2020. Vol. 110, N 9–10. P. 809–821. DOI: <https://doi.org/10.1159/000506641> Epub 2020 Feb 20. PMID: 32074610.
43. Bricaire L., Van Haecke C., Laurent-Roussel S., Jrad G., Bertherat J., Bernier M. et al. The great imitator in endocrinology: a painful hypophysitis mimicking a pituitary tumor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100, N 8. P. 2837–2840. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2049> Epub 2015 Jun 1. PMID: 26030326.
44. Catarino D., Ribeiro C., Gomes L., Paiva I. Corticotroph adenoma and pituitary fungal infection: a rare association // *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.* 2020. Vol. 2020. Article ID 20-0010. DOI: <https://doi.org/10.1530/EDM-20-0010> PMID: 32213650; PMCID: PMC7159253.
45. Chin Y.H., Yap Y.L., Chin H.H., Lau B.K. Hypothalamic-pituitary fungal infection causing panhypopituitarism // *Med. J. Malaysia.* 2021. Vol. 76, N 4. P. 606–609. PMID: 34305132.

46. Jaiswal P.A., Nair P., Jacob P.M., Abraham M., Gohil J. Metastatic pituitary lymphoma: report and literature review // *Neurol. India*. 2019. Vol. 67, N 3. P. 911–915. DOI: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.263197> PMID: 31347588.
47. Hayasaka K., Koyama M., Yamashita T. Primary pituitary lymphoma diagnosis by FDG-PET/CT // *Clin. Nucl. Med.* 2010. Vol. 35, N 3. P. 205. DOI: <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e3181cc64a2> PMID: 20173461.
48. Monsereenusorn C., Rodriguez-Galindo C. Clinical characteristics and treatment of langerhans cell histiocytosis // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2015. Vol. 29. P. 853–873.
49. Gutenberg A., Larsen J., Lupi I., Rohde V., Caturegli P. A radiologic score to distinguish autoimmune hypophysitis from nonsecreting pituitary adenoma preoperatively // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2009. Vol. 30. P. 1766–1772. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1714>
50. Honegger J., Buchfelder M., Schlaffer S., Droste M., Werner S., Strasburger C. et al. Treatment of primary hypophysitis in Germany // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100. P. 3460–3469. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2146>
51. Faje A.T., Lawrence D., Flaherty K., Freedman C., Fadden R., Rubin K. et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma // *Cancer*. 2018. Vol. 124, N 18. P. 3706–3714. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.31629> Epub 2018 Jul 5. PMID: 29975414.
52. Faje A.T., Sullivan R., Lawrence D., Tritos N.A., Fadden R., Klibanski A. et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. P. 4078–4085. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2306>