

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-10-01>

Послеоперационный гипопитуитаризм

Л. Фархутдинова¹, доктор медицинских наук, профессор,
Г. Валишина²

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

²Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Уфа

E-mail: farkhutdinova@gmail.com

В статье изложены современные представления об этиологии и патогенезе, клинике, диагностике и лечении послеоперационного гипопитуитаризма; представлено также клиническое наблюдение.

Ключевые слова: эндокринология, гипопитуитаризм, вторичный гипокортицизм, вторичный гипотиреоз.

Для цитирования: Фархутдинова Л., Валишина Г. Послеоперационный гипопитуитаризм // Врач. – 2019; 30 (10): 3–6. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-10-01>

В настоящее время методом выбора при лечении аденом гипофиза является трансназальная аденомэктомия, совершенствование технологии которой позволяет в большинстве случаев достигать радикального удаления опухоли. Вместе с тем частым осложнением после манипуляций в гипоталамо-гипофизарной области является развитие гипофизарной недостаточности. Диагностика гипопитуитаризма нередко вызывает определенные сложности, обусловленные одновременным поражением нескольких эндокринных органов, что может затруднять интерпретацию клинических симптомов и результатов гормональных исследований. Имеет значение также недостаточная осведомленность врачей. Целью представленной публикации является освещение проблемы послеоперационного гипопитуитаризма на примере клинического наблюдения.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Гипопитуитаризм обусловлен снижением продукции тропных гормонов аденогипофиза, что приводит к функциональной недостаточности соответствующих периферических органов эндокринной системы. Развитие заболевания связано с непосредственным повреждением гипофиза или ослаблением стимулирующего воздействия гипоталамуса, релизинг-гормоны которого регулируют как функциональную, так и пролиферативную активность аденогипофиза, подвергнувшегося атрофии при снижении гипоталамического контроля. Гипопитуитаризм наблюдается при разрушении 70–75% клеток аденогипофиза, пангипопитуитаризм —

в случае поражения 90% клеток. Заболеваемость составляет 42,1 случая в год на 1 млн взрослого населения. У взрослых данная патология наблюдается в возрасте 30–60 лет, преимущественно у женщин.

В структуре причин приобретенного гипопитуитаризма основное значение принадлежит аденомам, частота выявления которых среди взрослого населения составляет от 10 до 30%. Риск впервые возникшего послеоперационного гипопитуитаризма составляет 9% и зависит от размера опухоли (3% — при микро- и 19% — при макроаденомах) [1–6].

КЛИНИКА

При нейрохирургической операции гипопитуитаризм проявляется быстро, нередко в течение нескольких часов. Наибольшую клиническую значимость имеет надпочечниковая недостаточность, которая может потребовать ургентной терапии. Характерными признаками дефицита адренокортикотропного гормона (АКТГ) с развитием вторичного гипокортицизма являются общая слабость, быстрая утомляемость, ухудшение аппетита вплоть до тошноты и рвоты, снижение массы тела, АД, особенно в ортостазе, склонность к гипогликемии. Кроме того, выраженность перечисленных симптомов возрастает в вечернее время, когда продукция кортизола снижается в соответствии с суточным циркадным ритмом, а также при эмоциональных и физических нагрузках, что связано с увеличением потребности в глюкокортикостероидах (ГКС).

К симптомам недостаточности тиреотропного гормона (ТТГ) с развитием вторичного гипотиреоза относятся вялость, сонливость, плохая переносимость низких температур, нарушение памяти, сухость и бледность кожи и слизистых оболочек, пастозность, склонность к брадикардии и запору.

Недостаточность гонадотропинов (фолликулирующего — ФСГ и лютеинизирующего — ЛГ гормонов) у женщин вызывает нарушение менструального цикла (олиго-, опсоменорея), бесплодие, атрофию слизистой оболочки влагалища и урогенитальные расстройства вплоть до недержания мочи, уменьшение полового оволосения, гипоплазию молочных желез, снижение либидо. У мужчин также наблюдаются снижение половой функции, атрофия гонад, уменьшение оволосения на лице и теле, в ряде случаев — гинекомастия. Для мужского пола характерна анемия. У лиц обоих полов гипогонадизм способствует развитию остеопороза и раннего атеросклероза, потере интереса к окружающему миру и к себе.

Дефицит соматотропного гормона (СТГ) обуславливает уменьшение активности обменных процессов, что приводит к увеличению количества висцерального жира и уровня холестерина в крови, а также уменьшению мышечной массы и минеральной плотности кости, сухости и истончению кожи, склонности к депрессии [7–11].

ДИАГНОСТИКА

Основана на выявлении описанных клинических признаков, связанных с нейрохирургическим вмешательством. При нейрохирургической операции гипопитуитаризм, как отмечалось выше, во многих случаях развивается в течение нескольких часов. Недостаточность тропных гормонов гипофиза подтверждается в ходе лабораторных исследований. В тяжелых случаях диагностика гипокортицизма в первую очередь опирается на клинические проявления, среди которых наиболее характерны ухудшение аппетита, уменьшение массы тела, общая слабость и снижение АД. Для лабораторного подтверждения гипокортицизма существует рекомендация определения утреннего уровня кортизола крови на 3-й день после операции, уровень >15 мкг/дл позволяет исключить надпочечниковую недостаточность. Поскольку определение базального уровня кортизола не всегда информативно, рекомендуется оценивать содержание кортизола крови в ходе стимуляционных проб с применением инсулина, метопирона или тетракозактида (1–24 АКТГ), преимущество последнего является отсутствие побочных эффектов. Кроме того, диагностически ценным является анализ дневных колебаний глюкозы крови (натошак, через 2 ч после завтрака и перед обедом), характеризующийся при гипокортицизме монотонными низкими или низконормальными значениями (так называемая «плоская сахарная кривая»).

Тиреотропная недостаточность подтверждается пониженной концентрацией ТТГ и свободного тироксина ($T_{4_{св.}}$) 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 $T_{4_{св.}}$.

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.

Лабораторные исследования по оценке продукции СТГ проводятся после компенсации тиреоидного состояния. Объем лабораторных исследований для подтверждения СТГ-дефицита зависит от уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР1) и степени поражения гипоталамо-гипофизарной области. Выявление низкого уровня ИФР1 на фоне снижения секреции 3 других тропных гормонов является достаточным основанием для диагностики соматотропной недостаточности. При снижении секреции 2 других тропных гормонов анализируют секрецию СТГ с использованием одного стимуляционного теста. При подозрении на изолированную недостаточность СТГ или сочетанную

с дефицитом другого тропного гормона требуется проведение 2 стимуляционных тестов. С этой целью чаще применяют инсулиновую пробу, которая считается «золотым стандартом», однако она представляет опасность для пациентов с сердечно-сосудистой патологией и склонностью к судорогам. Альтернативой являются тесты с аргинином, глюкагоном и соматолиберином. Соматолибериновый тест, в отличие от других, не сопровождается развитием побочных эффектов. Наиболее физиологичной оценкой соматотропной функции являются суточное мониторирование секреции СТГ и определение его ночной продукции, но из-за высокой стоимости подобные исследования осуществляются в научных центрах.

Гипофизарная недостаточность в абсолютном большинстве случаев диагностируется в первые 7 дней после операции, но динамическое наблюдение за пациентами необходимо проводить через 1, 3, 6 и 12 мес, так как они продолжают оставаться в группе риска независимо от размера аденомы. Отсутствие снижения пролактина считается косвенным свидетельством достаточного объема неповрежденного гипофиза [1, 9, 11–13].

ЛЕЧЕНИЕ

Консервативное лечение направлено на возмещение гормонального дефицита. С учетом клинической значимости эндокринных нарушений их коррекция проводится следующим образом — сначала компенсация недостаточности надпочечников, затем щитовидной железы, половых желез и соматотропина.

Для заместительной терапии надпочечниковой недостаточности препаратом выбора считается гидрокортизон, представляющий собой аналог молекулы кортизола, основного эндогенного ГКС. Суточная доза гидрокортизона обычно не превышает 20 мг, что соответствует количеству продуцируемого кортизола у здоровых. В стрессовых ситуациях дозу ГКС 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, постепенно ее увеличивают под контролем уровня $T_{4_{св.}}$ в крови вплоть до его нормализации, что является критерием эффективности лечения. Определение концентрации ТТГ диагностически неинформативно. В дальнейшем рекомендуется ежегодное исследование крови на содержание $T_{4_{св.}}$.

Заместительная терапия половыми гормонами показана в большинстве случаев гипопитуитаризма, она

проводится после компенсации надпочечниковой и тиреоидной недостаточности. Целью терапии являются восстановление мочеполовых функций, коррекция обменных нарушений и поддержание нормальной минеральной плотности костной ткани. Женщинам рекомендуются аналоги натуральных эстрогенов и гестагенов, режим применения которых и дозы зависят от возраста. До 45 лет препараты назначают в циклическом режиме: в первые 2 нед менструального цикла — эстроген 1–3 мг/сут (в расчете на эстрадиол), а во вторые 2 нед — в комбинации с гестагеном. После 45–50 лет рекомендуется монофазный режим терапии: ежедневно эстроген 1–2 мг/сут (эстрадиол) в сочетании с гестагеном, доза которого также уменьшается примерно в 2 раза. Лечение продолжают до достижения возраста естественной менопаузы (в среднем это происходит в 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. В случаях, когда требуется восстановление фертильности, лечение включает препараты гонадотропинов, стимулирующих овуляцию у женщин и сперматогенез у мужчин.

В отличие от заместительной терапии ГКС и тиреоидными препаратами, лечение половыми гормонами имеет противопоказания. Это — злокачественные новообразования половой сферы (матки, яичников, молочных желез у женщин; предстательной железы 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.

Лечение половыми гормонами требует динамического контроля. С этой целью женщинам проводят УЗИ органов малого таза каждые 6–12 мес, а также исследование молочных желез: в возрасте до 45 лет УЗИ — каждые 12 мес, старше 45 — маммография 1 раз в 12–24 мес.

У мужчин первое контрольное обследование рекомендуется проводить через 1–3 мес после начала терапии. Определяют содержание тестостерона в крови, уровень гематокрита и гемоглобина ($Ht > 55\%$ и/или $Hb > 180$ г/л являются показанием к снижению дозы тестостерона), а также концентрацию простатспецифического антигена (повышение > 4 нг/мл требует отмены лечения и направления пациента к урологу). Состояние предстательной железы оценивают уролог или андролог по данным ректального пальцевого исследования и (или) УЗИ. В дальнейшем перечисленные исследования рекомендуется проводить каждые 6–12 мес.

В некоторых случаях гипопитуитаризма рекомендуется заместительная терапия гормоном роста, которую проводят после компенсации всех других видов гипо-

физарной недостаточности. Показанием являются клинические симптомы дефицита СТГ и низкий уровень ИФР1 в крови. К противопоказаниям заместительной терапии гормоном роста относятся онкопатология, выраженная внутричерепная гипертензия и пролиферативная диабетическая ретинопатия.

Дальнейший мониторинг пациентов с гипопитуитаризмом подразумевает обследование каждые 6–12 мес, что включает оценку клинического статуса, перечисленных данных лабораторного и инструментального исследования. При наличии объемного образования гипоталамо-гипофизарной области магнитно-резонансную томографию головного мозга проводят 1 раз в 6–18 мес для исключения роста патологического очага [4, 8, 9, 11].

ПРОГНОЗ

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

Приводим клиническое наблюдение

Пациентка, 26 лет, в июне 2017 г. обратилась с жалобами на ухудшение аппетита, общую слабость, сонливость, зябкость, головокружение при вставании, снижение АД до 90/60 мм рт. ст., головную боль, подавленность настроения.

Как выяснилось из анамнеза, в июле 2016 г. больной было проведено транссептотранссфеноидальное удаление аденомы гипофиза (соматотропиномы), после чего появились перечисленные жалобы, выраженность которых постепенно нарастала.

При осмотре отмечались сухость кожных покровов и слизистых оболочек, брадикардия — 58 в минуту, АД — на нижней границе нормы — 90/60 мм рт. ст. По данным гормонального исследования уровень кортизола крови составил 188 нмоль/л (референсный интервал — 150–660), кортизола мочи — 10,9 нмоль/сут (28,5–213,7), АКТГ — 16,1 пг/мл (9–46), T_4 — 0,643 нг/дл (0,8–1,9), ТТГ — 9,48 мкМЕ/мл (0,23–3,5), СТГ — 1,83 нг/мл (0,06–5,0), ИФР — 362 нг/мл (231–550), ФСГ — 3,11 мМЕ/мл (2,8–11,3), ЛГ — 1,98 мМЕ/мл (1,1–8,7), пролактин — 204 мкМЕ/мл (40,3–530), эстрадиола — 97,6 пмоль/л (68–1269). Дневные кривые гликемии — в пределах 4,0–3,9–3,4 ммоль/л.

С учетом оперативного вмешательства на гипофизе в анамнезе по поводу аденомы, после которого развились клинические признаки надпочечниковой и тиреоидной недостаточности (снижение аппетита, склонность к артериальной гипотензии, головокружение в ортостазе, общая слабость, подавленность настроения, сухость кожных покровов и зябкость), а также данных осмотра (сухость кожи и слизистых оболочек, брадикардия) и результатов гормонального исследования крови (снижение уровня кортизола и $T_4_{св.}$, «плоская сахарная кривая») установлен диагноз: «послеоперационный гипопитуитаризм (транссептотранссфеноидальная аденомэктомия в 2016 г.): вторичные гипокортицизм, гипотиреоз. Рекомендована госпитализация в отделение эндокринологии с целью подбора доз препаратов для заместительной терапии. Однако пациентка прибыла в стационар для лечения только через 3 мес, объяснив это семейными обстоятельствами. На момент осмотра в октябре 2017 г. у женщины была беременность 8 нед. Со слов пациентки, с наступлением беременности появилась тошнота, но одновременно наблюдалось улучшение самочувствия — прошла головная боль, уменьшилась слабость, улучшилось настроение, АД повысилось до 120 и 80 мм рт. ст. По данным повторного гормонального исследования от 17.10.19 уровень кортизола мочи составил 15,2 нмоль/сут (28,5–213,7), АКТГ — 6,7 нг/мл (9–46), $T_4_{св.}$ — 0,837 нг/дл (0,8–1,9), ТТГ — 4,27 мкМЕ/мл (0,23–3,5).

Назначен гидрокортизон (10 мг утром и 5 мг после обеда) под контролем АД, а также левотироксин (75 мкг утром) с последующим анализом крови на содержание $T_4_{св.}$ через 1 мес для коррекции дозы при необходимости. Беременность протекала без особенностей. В мае 2018 г. пациентка в срок родила здоровую девочку массой 3,4 кг.

В представленном клиническом случае женщина обратилась за помощью через 11 мес после проведенной операции на гипофизе, что указывает на необходимость динамического наблюдения пациентов в течение 1 года после аденомэктомии (для своевременной диагностики гипопитуитаризма). Вместе с тем тот факт, что пациентке потребовалась медицинская помощь почти через 1 год после операции, свидетельствует о достаточном объеме неповрежденного гипофиза, с чем связана сохранность репродуктивной функции в данном случае. Улучшение самочувствия с наступлением беременности обусловлено физиологическим повышением уровня гормонов надпочечников в этот период.

* * *

Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Литература/Reference

1. Насыбуллина Ф.А., Вагапова Г.Р., Пашаев Б.Ю. Риск развития послеоперационного гипопитуитаризма у больных, перенесших трансназальную аденомэктомию // Практическая медицина. — 2013; 7 (76): 123–5 [Nasybullina F.A., Vagapova G.R., Pashaev B.Yu. Postoperative hypopituitarism risk in patients after transnasal adenomectomy // Prakticheskaya meditsina. — 2013; 7 (76): 123–5 (in Russ.)].
2. Беляева А.В., Ладыгина Д.О., Рыжкова Е.Г. и др. Разнообразие причин гипопитуитаризма: сложный клинический случай // Кремлевская медицина. Клин. вестн. — 2017; 1 (4): 177–83 [Belyaeva A.V., Ladigina D.O., Ryzhkova E.G. et al. Variety of hypopituitarism triggers: a complicated clinical case // Kremlevskaya meditsina. Klin. vestn. — 2017; 1 (4): 177–83 (in Russ.)].
3. Боброва Е.И., Павлова М.Г., Сотников В.М. и др. Гипопитуитаризм после облучения гипоталамо-гипофизарной системы // Клин. и эксперим. тиреодол. — 2013; 9 (3): 15–20 [Bobrova E.I., Pavlova M.G., Sotnikov V.M. et al. Hypopituitarism after radiotherapy for childhood malignant tumors // Klin. i eksperiment. tireodol. — 2013; 9 (3): 15–20 (in Russ.)].
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Рожинская Л.Я. и др. Клинические рекомендации. Инциденталомы гипофиза: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения / М., 2014; 17 с. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Rozhinskaya L.Ya. et al. Klinicheskie rekomendatsii. Incidentalnomy gipofiza: klinika, diagnostika, differentsial'naya diagnostika i metody lecheniya / M., 2014; 17 s. (in Russ.)].
5. 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 // Int. J. Endocrinol. — 2017; 2017: 6969286. DOI: 10.1155/2017/6969286.
6. Sheehan J., Starke R., Mathieu D. et al. Gamma Knife radiosurgery for the management of nonfunctioning pituitary adenomas: a multicenter study // J. Neurosurg. — 2013; 119 (2): 446–56.
7. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 1. Пер. с англ. / М.: Изд-во БИНОМ, 2017; 464 с. [Gardner D., Shobek D. Bazisnaya i klinicheskaya endokrinologiya. Kniga 1. Per. s angl. / M.: Izd-vo BINOM, 2017; 464 s. (in Russ.)].
8. Заболевания надпочечников. Под ред. Н.В. Ворохобиной, П.А. Сильницкого / СПб: Изд-во Политехн. ун-та, 2009; 330 с. [Zabolevaniya nadpocheknikov. Pod red. N.V. Vorokhobinoy, P.A. Sil'nitskogo / SPb: Izd-vo Politekh. Un-ta, 2009; 330 s. (in Russ.)].
9. Иловайская И.А. Синдром приобретенного гипопитуитаризма (у взрослых). Из кн. Эндокринология: национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; с. 722–35 [Ilovaiskaya I.A. Sindrom priobretennogo gipopituitarizma (u vzroslykh). Iz kn. Endokrinologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. I.I. Dedova, G.A. Mel'nichenko / M.: GEOTAR-Media, 2016; s. 722–35 (in Russ.)].
10. Кадашев Б.А. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение. Под ред. Б.А. Кадашева / Тверь: Триада, 2007; с. 255–9 [Kadashev B.A. Adenomy gipofiza: klinika, diagnostika, lechenie. Pod red. B.A. Kadasheva / Tver': Triada, 2007; s. 255–9 (in Russ.)].
11. Пронин В.С., Потемкин В.В. Гипопитуитаризм. Из кн. Эндокринология: руководство для врачей. Под ред. В.В. Потемкина / М.: МИА, 2013; с. 87–100 [Pronin V.S., Potemkin V.V. Gipopituitarizm. Iz kn. Endokrinologiya: rukovodstvo dlya vrachei. Pod red. V.V. Potemkina / M.: MIA, 2013; s. 87–100 (in Russ.)].
12. Pekic S., Popovic V. Diagnosis of endocrine disease: expanding the cause of hypopituitarism // Eur. J. Endocrinol. — 2017; 176 (6): R269–R282. DOI: 10.1530/EJE-16-1065.
13. Dalwadi P., Dalwadi P., Tayde P. et al. Pituitary dysfunction in traumatic brain injury: Is evaluation in the acute phase worthwhile? // Indian J. Endocrinol. Metab. — 2017; 21 (1): 80–4. DOI: 10.4103/2230-8210.196018.

POSTOPERATIVE HYPOPITUITARISM

Professor **L. Farkhutdinova**¹, MD; **G. Valishina**²

¹Bashkir State Medical University, Ufa

²G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa

The paper outlines current views on the etiology and pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of postoperative hypopituitarism and also presents a clinical case.

Key words: endocrinology, hypopituitarism, secondary hypocorticism, secondary hypothyroidism.

For citation: Farkhutdinova L., Valishina G. Postoperative hypopituitarism // Vrach. — 2019; 30 (10): 3–6. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-10-01>