

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.831.4:616.432

**ИЗБРАННЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОЛОГИИ
ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ****Коняшин Д.А., Мокашева Ек.Н., Мокашева Ев.Н.***ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Минздрава РФ, Воронеж, e-mail: Daniel.konyashin@yandex.ru*

Клиническая картина заболеваний, связанных с данной областью настолько разнообразна, а последствия для организма настолько серьезны, что перед врачами стоит важная задача своевременной диагностики и профилактики подобной патологии. Гипоталамус обеспечивает нейроэндокринную деятельность мозга и гомеостаз организма за счет многочисленных связей с разными структурами и со всеми отделами центральной нервной системы (ЦНС). В этой структуре происходит превращение нервного импульса в особый нейроэндокринный процесс, что в очередной раз доказывает связь нервной и эндокринной систем. В развитии эндокринопатий выделяют несколько механизмов: центрогенный, при котором нарушения связаны, в большей степени, с механизмами нейрогуморальной регуляции, первично-железистый механизм, когда нарушение происходит на уровне синтеза или выделения гормона в кровь или интерстицию и постжелезистый, при котором отмечают нарушение транспорта, рецепции и пострецепторных процессов. Гипопитуитаризмом является типовая форма патологии аденогипофиза, при которой один или несколько его гормонов не вырабатываются, либо секретируются в недостаточном количестве. Этиология данного состояния чаще всего связана с деструкцией клеток гипофиза, инфильтрацией кровью тканей гипофиза, недостаточным кровоснабжением и некрозом гипофиза, врожденными аномалиями строения и воспалительными процессами. Гиперпитуитаризм – типовая форма патологии аденогипофиза, характеризующаяся избытком содержания или эффектов одного либо более его гормонов. К причинам данного состояния относят: аденому гипофиза; злокачественные опухоли аденогипофиза; патологические состояния гипоталамуса, сопровождающиеся гиперпродукцией гормонов.

Ключевые слова: гипоталамо-гипофизарная система, гиперпитуитаризм, гипопитуитаризм, эндокринопатии, аденогипофиз, нейрогипофиз

**SELECTED ISSUES OF THE PATHOLOGY
OF THE HYPOTHALAMO-PIPOPHYSICAL SYSTEM****Konyashin D.A., Mokasheva Ek.N., Mokasheva Ev.N.***Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko Ministry of Health
of the Russian Federation, Voronezh, e-mail: Daniel.konyashin@yandex.ru*

The clinical picture of diseases associated with this area is so diverse, and the consequences for the body are so serious that doctors are faced with the important task of timely diagnosis and prevention of such a pathology. The hypothalamus provides neuroendocrine activity of the brain and homeostasis of the body through numerous connections with different structures and with all parts of the central nervous system (CNS). In this structure, the transformation of a nerve impulse into a special neuroendocrine process takes place, which once again proves the connection between the nervous and endocrine systems. In the development of endocrinopathies, several mechanisms are distinguished: centrogenic, in which disorders are associated, to a greater extent, with the mechanisms of neurohumoral regulation, primary-glandular mechanism, when a violation occurs at the level of synthesis or release of a hormone into the blood or interstitium and postglandular, in which a violation of transport is noted, reception and post-receptor processes. Hypopituitarism is a typical form of adenohypophysis pathology, in which one or more of its hormones are not produced, or are secreted in insufficient quantities. The etiology of this condition is most often associated with the destruction of pituitary cells, blood infiltration of the pituitary tissue, insufficient blood supply and necrosis of the pituitary gland, congenital structural anomalies and inflammatory processes. Hyperpituitarism is a typical form of adenohypophysis pathology, characterized by an excess of the content or effects of one or more of its hormones. The reasons for this condition include: pituitary adenoma; malignant tumors of the adenohypophysis; pathological conditions of the hypothalamus, accompanied by hyperproduction of hormones.

Keywords: hypothalamic-pituitary system, hyperpituitarism, hypopituitarism, endocrinopathies, adenohypophysis, neurohypophysis

Проблема изучения патологии гипоталамо-гипофизарной системы (ГГС) не теряет своей актуальности на современном этапе развития современной медицины. Клиническая картина заболеваний, связанных с данной областью настолько разнообразна, а последствия для организма настолько серьезны, что перед врачами стоит важная задача своевременной диагностики и профилактики подобной патологии. Под-

робное изучение нарушений ГГС может помочь врачам вовремя направлять подобных пациентов на консультации к необходимым специалистам для назначения соответствующего лечения и проведения необходимых мер профилактики возможных осложнений в будущем.

Множество заболеваний ГГС долгое время протекает скрыто или имеет неяркую клиническую картину. Поэтому важно об-

ращать внимание на данную патологию еще на этапе обучения студентов в медицинских учебных заведениях и уделять достаточное внимание на врачебных конференциях, чтобы у клиницистов не пропадала настороженность в отношении подобного рода заболеваний.

Важно отметить, что несвоевременная диагностика и неправильная курация больных с заболеваниями ГГС может способствовать росту инвалидизации и повышению процента летальности, что несет за собой неблагоприятные экономические последствия как для социальной сферы, так и создает дополнительную нагрузку на систему здравоохранения, так как подобного рода пациенты нуждаются в большом количестве обследований и длительной лекарственной терапии.

Цель исследования – провести обзор литературных источников, в которых описывается патология гипоталамо-гипофизарной системы.

Материалы и методы исследования

Проанализированы данные литературных статей, которые содержали информацию о нарушениях в области гипоталамо-гипофизарной системы.

Результаты исследования и их обсуждение

Для понимания механизмов развития эндокринопатий необходимо осветить нормальное анатомическое строение и физиологические функции центральных эндокринных органов. Между структурами гипоталамуса и гипофиза существует тесная связь, однако при описании необходимо начинать со структуры, занимающей главенствующую позицию в иерархии [1].

Гипоталамус – определенная область в промежуточном мозге, включающая в себя группу клеток (более 30 ядер) и обеспечивающая нейроэндокринную деятельность мозга и гомеостаз организма за счет многочисленных связей с разными структурами и со всеми отделами центральной нервной системы (ЦНС). В этой структуре происходит превращение нервного импульса в особый нейроэндокринный процесс, что в очередной раз доказывает связь нервной и эндокринной систем [1].

В передней части располагаются крупноклеточные ядра (супраоптические и паравентрикулярные), в которых происходит синтез таких гормонов, как вазопрессин и окситоцин, а их аксоны соединены с сосудами нейрогипофиза.

В средней части находятся мелкоклеточные ядра, образующие рилизинг-гормо-

ны. К ним относят либерины, усиливающие образование и секрецию соответствующих гормонов в эндокринных клетках передней доли гипофиза: соматолиберин, гонадолиберин, тиреолиберин, кортиколиберин. Также необходимо отметить и статины, подавляющие синтез и секрецию гормонов в клетках-мишенях: соматостатин, пролактиностатин [2].

В задней части гипоталамуса располагаются структуры, не имеющие отношения к эндокринной системе [2].

Гипофиз – центральный орган эндокринной системы, имеющий овоидную форму и располагающийся в глубине турецкого седла. Эту железу разделяют на 2 основные части: нейрогипофиз (задняя часть) и аденогипофиз (передняя и средняя части) [2].

В состав передней доли гипофиза входят 2 группы клеток: хромофильные клетки с высоким сродством к красителям, большим объемом цитоплазмы и хромофобные, имеющие низкое сродство к красителям и малый объем цитоплазмы. В первом случае к данным элементам относят ацидофильные клетки, имеющие высокое сродство к кислотным красителям, которые представлены соматотропами (продуцируют соматотропный гормон – СТГ) и лакотропами (продуцируют лакотропный гормон – ЛТГ) и базофильные клетки, имеющие высокое сродство к основным красителям: к ним относят гонадотропы 1 типа (выделяют фолликулостимулирующий гормон – ФСГ), гонадотропы 2 типа (продуцируют лютеинизирующий гормон – ЛГ), тиротропы (выделяют тиротропный гормон – ТТГ) и кортикотропы (продуцируют адренокортикотропный гормон АКТГ). К хромофобным клеткам относят: недифференцированные клетки-предшественники и клетки на ранней и поздней стадиях секреторного цикла [1].

Средняя доля у людей развита слабо. Для неё характерно наличие ложных фолликулов – это межклетники, заполненные прогормонами. Кроме этих структур в состав входят несколько тяжёлых клеток средних размеров с сильно базофильной зернистой цитоплазмой [1].

И последней составляющей гипофиза является нейрогипофиз, который имеет неупорядоченное строение [2]. Состоит из нервных волокон, представленных аксонами нейронов крупноклеточных ядер гипоталамуса (супраоптических и паравентрикулярных), образующих аксо-вазальные синапсы на кровеносных сосудах и отростчатые клетки-питуициты, выполняющие опорную функцию [2].

Секреторная часть представлена пучками волокон гипоталамо-гипофизарного

тракта, при окрашивании которой обнаруживаются мелкие гранулы нейросекрета. Возле своего окончания волокно погружено в цилиндрическую оболочку, благодаря которой нейросекрет поступает в кровеносные сосуды – полисадную зону [1]. Так же, имеются тельца Херринга – булавовидные концевые образования аксонов гипоталамо-гипофизарного тракта, которые заканчиваются в ткани нейрогипофиза, являясь местом скопления нейросекрета [1].

В развитии эндокринопатий выделяют несколько механизмов. Первым стоит указать центрогенный, при котором нарушения связаны, в большей степени, с механизмами нейрогуморальной регуляции коры больших полушарий или ГГС). Также имеется первично-железистый механизм, когда нарушение происходит на уровне синтеза или выделения гормона в кровь или интерстицию и постжелезистый, при котором отмечают нарушение транспорта, рецепции и пострецепторных процессов [3].

В основе центрогенного механизма развития лежит изменение контроля желез внутренней секреции на разных уровнях. Примером могут являться кровоизлияния, опухоли, черепно-мозговые травмы, действие наркотиков, этанола, невротические состояния, психозы, которые приводят к формированию нарушений регуляторного звена на уровне коры больших полушарий. Мутации генов гормонов и ферментов, необходимых для их синтеза, а также воздействие токсических веществ на гипофиз и гипоталамус приводит к развитию поражений на одноименном уровне [3].

Таким образом, различные повреждения высших структур приводят к общему нарушению синтеза гормонов, что, в конечном счете, формирует дезорганизацию структур периферических желез [3].

В большой степени в основе нарушения первично-железистого механизма лежит патология со стороны синтезирующих и продуцирующих структур и процессов, происходящих в клетках-мишенях. Этиологическими факторами в данном звене могут выступать следующие моменты: недостаток субстратов, из которых синтезируются гормоны, уменьшение синтезирующих возможностей в результате длительной гиперсекреции гормонов, нарушения процессов депонирования или релизинга гормонов, изменения количества продукции гормона и изменение содержания или активности ферментов для синтеза гормонов [3].

Постжелезистый механизм развивается, когда имеются нарушения механизмов транспортировки, релизинга, улавливания гормона или процессов внутри клетки-ми-

шени [1]. Одни из самых значимых способов развития эндокринопатий в данном случае перечислены ниже.

«Транспортный» механизм эндокринопатий, который определяется повышенным или пониженным связыванием гормонов с переносящими их белками, что приводит к увеличению или уменьшению активной формы гормона [3].

«Контргормональный» механизм, подразделяющийся на 5 способов, любой из которых может привести к полному или частичному устранению эффектов гормонов: отрицательная связь с белками-транспортерами приводит к скорейшей инактивации гормонов в крови, как следствие недостаточности его воздействия; выработка антител к собственным гормонам, которые приводят к деструкции последних; увеличение активности и количества ферментов в отношении гормонов, что тоже вызывает их разрушение; конкуренция с гормонами-антагонистами за клетку-мишень; изменение конформации клеток при патологических состояниях [3].

«Рецепторный» механизм, связанный с нарушением контакта взаимодействия гормона и рецептора. В качестве примеров механизмов можно выделить следующие: перекрестный эффект гормона;

изменения сродства гормона к рецептору; образование противорецепторных антител и изменение количества рецепторов [3].

«Метаболический» механизм вызван расстройствами катаболизма или другими нарушениями метаболизма гормона [3].

Нарушение функций ГГС может быть связано с перикарионами секреторных нейронов гипоталамуса, которые отвечают за образование релизинг-гормонов, ГГ тракт выполняет перенос гормонов, а аксо-вазальные синапсы обеспечивают выделение антидиуретического гормона и окситоцина в капилляры задней доли гипофиза, либерины – срединное возвышение, передняя доля – синтез тропных гормонов, портальной системой кровотока между срединным возвышением и аденогипофизом [3].

При описании типовых форм патологии гипофиза выделяют несколько классификаций. По уровню продукции или эффекту гормона подразделяют на гипопитуитаризм и гиперпитуитаризм.

Чтобы отразить объем поражения выделяют следующие три термина: тотальное поражение, при котором формируется нарушение синтеза всех гормонов аденогипофиза; парциальное, когда снижается образование одного из гормонов и субтотальное, в данном случае часть гормонов не синтезируется.

Также имеется классификация, отражающая время формирования данных нарушений. «Ранние» в этом случае развиваются до окончания периода полового созревания, а «поздние» – после [3].

Гипопитуитаризмом является типовая форма патологии аденогипофиза, при которой один или несколько его гормонов не вырабатываются, либо секретируются в недостаточном количестве [1].

При описании этиологии данного заболевания стоит упомянуть деструкцию клеток гипофиза (тотальную/субтотальную), инфильтрацию кровью тканей гипофиза, недостаточное кровоснабжение и некроз гипофиза, врожденные аномалии строения и воспалительные процессы [3].

Выделяют следующие формы гипопитуитаризма: парциальный и тотальный. Парциальный гипопитуитаризм включает в себя гипофизарный гипогонадизм, гипофизарный гипотиреоидизм, гипофизарное ожирение, гипофизарную карликовость, гипофизарный гипокортицизм и адипозогенитальную дистрофию. Тотальный гипопитуитаризм подразделяется на послеродовой гипопитуитаризм, гипофизарную кахексию и гипоталамо-гипофизарную недостаточность [3].

При описании клиники данного патологического состояния следует выделить 3 основных явления. Первым является полигормональная недостаточность, заключающаяся в недостатке какого-то определенного гормона аденогипофиза. В зависимости от последнего проявления будут совершенно разные. Например, при недостаточности соматотропного гормона (СТГ) снижается масса тела, кожный покров становится сухим и морщинистым, а волосы и ногти ломкими, также возможно развитие остеопороза. Снижение синтеза тиреотропного гормона (ТТГ) сопровождается гиподинамией, слабостью, апатичным настроением, внутренние органы подвергаются дистрофическим трансформациям. Недостаточность АКТГ выражается диспептическими расстройствами, артериальной гипертензией, частыми инфекциями и низким уровнем глюкозы в крови [3].

Нейросоматические расстройства заключаются в развитии признаков, характерных при поражении ядер гипоталамуса (снижение остроты зрения, полиурия, головные боли, гипотермия). Психические нарушения сопровождаются выше перечисленными признаками. Проявляются в виде апатии, депрессии, снижении эмоционального состояния, галлюцинаций, бреда [3].

Описаны случаи, когда врожденный гипопитуитаризм проявлялся гипогликемическими состояниями [4]. Данное нарушение

может быть выявлено на фоне инфекционной патологии, у кого-то – в первые сутки после родов. немаловажным диагностическим критерием может служить наличие у подобных больных неонатального холестатического синдрома. Некоторым детям даже назначается противосудорожная терапия, хотя в данном случае она не поможет решить проблему и может негативно сказаться на общем состоянии подобного рода больных. Своевременно назначенная МРТ и анализ на уровень кортизола и гормона роста поможет избежать неправильного диагноза и уменьшить процент возможных осложнений в будущем.

Приобретенный гипопитуитаризм, который развивается в детском и подростковом возрасте, может быть следствием как ранее перенесенных травм черепно-мозговой области, так и быть результатом перенесенных инфекционных заболеваний, химиотерапии, облучения или развиваться при опухолевом поражении гипофиза или гипоталамуса, как и других отделов головного мозга. Своевременный дифференциальный диагноз может помочь ускорить лечение подобных пациентов [5].

Пангипопитуитаризм у взрослых чаще всего носит приобретенный характер и развивается в возрасте от 30 до 60 лет. Отмечено, что чаще всего подобной патологией страдают женщины. Нередко пангипопитуитаризм диагностируется в том случае, когда поражено уже 90 процентов клеток аденогипофиза. Порой заболевание протекает несколько лет. Как правило сначала нарушается выделение СТГ и гонадотропинов, затем задействуются ТТГ и АКТГ, ну и в последнюю очередь снижается выделение пролактина. Поэтому важно в первую очередь обращать внимание на половые расстройства, которые могут служить маркером начала данной патологии. К сожалению, врачи не уделяют должного внимания подобным симптомам и из-за этого теряется ценное время, которое можно было бы потратить на лечение подобного рода пациентов [6]. Наличие в анамнезе хирургических вмешательств в гипоталамо-гипофизарную область, снижение остроты зрения, сильные кровотечения в родах могут выступать ценными диагностическими критериями, которые помогут заподозрить развитие пангипопитуитаризма на ранних сроках развития.

Стоит отметить немаловажную роль снижения уровня гормонов при гипопитуитаризме на психический статус подобных пациентов. Больные могут жаловаться на чувство апатии, ухудшение внимания, повышенную тревожность. Изменения в эмоциональной сфере приводят к нару-

шению в социальной сфере, трудностях с устройством на работу. У некоторых пациентов возможно развитие тревожно-депрессивных расстройств и социофобии. Снижение гормона СТГ может приводить к нарушению развития ЦНС, что в свою очередь сопровождается различными когнитивными нарушениями и порой изменениями в поведении. Свою лепту в нарушение интеллектуальных способностей подобных больных вносит и дефицит АКТГ с гипогликемией. У детей может нарушаться адаптация в социуме, они плохо уживаются со сверстниками. Изменение социального статуса, которое влечет за собой подобная патология может выступать фоном для всевозможной психопатологии, итогом которой может быть суицид. Повышенное внимание к данной группе пациентов, своевременное назначение консультаций у психотерапевта может выступить профилактикой для большого количества осложнений [7,8].

Гиперпитуитаризм – типовая форма патологии аденогипофиза, характеризующаяся избытком содержания или эффектов одного либо более его гормонов. К причинам данного состояния относят: аденому гипофиза; злокачественные опухоли аденогипофиза; патологические состояния гипоталамуса, сопровождающиеся гиперпродукцией гормонов [3].

Выделяют 2 основных вида: тотальный и парциальный гиперпитуитаризм. Тотальный гиперпитуитаризм, характеризующийся повышением сразу всех гормонов гипофиза, в клинической практике ещё не встречался. Парциальный гиперпитуитаризм может проявляться в виде гипофизарного гигантизма, когда имеется хронический избыток соматотропного гормона при незавершившемся физиологическом росте (у детей и подростков); акромегалии, которая характеризуется повышением СТГ при окончившемся физиологическом росте; гипермеланотропинемия, когда повышается уровень меланостимулирующего гормона; гиперпролактинемия, основным симптомом которой является стойкое повышение в крови пролактина; гипофизарного гиперкортицизма или болезни Иценко-Кушинга; гипофизарного гипертиреозидизма и синдрома гипофизарного преждевременного полового развития [3].

Типовые формы патологии нейрогипофиза чаще всего связаны с нарушениями водного баланса в результате АДГ-эндокринопатий, которые подразделяются на усиленную выработку (синдром неадекватной секреции АДГ) или же наоборот – несахарный диабет.

Одним из наиболее часто встречающихся симптомов патологии гипофиза высту-

пает гиперпролактинемия. Часто сопровождается нарушением менструального цикла и репродуктивной функции у женщин. Пролактин – это гормон, который оказывает большое влияние не только на репродуктивную сферу, но и на обмен веществ, поведенческие реакции организма и иммунитет. Повышение уровня пролактина связывают либо с опухолевыми процессами в гипофизе, либо с какой-то наследственной патологией. Часть назначаемых лекарственных препаратов могут вызывать гиперпролактинемия. К ним относят верапамил и некоторые оральные контрацептивы. Стоит помнить, что повышение уровня пролактина влечет за собой ряд осложнений, таких как бесплодие, возможно угроза прерывания беременности. В то же время при наличии пролактиномы, которая выступает причиной пролактинемии, во время грудного вскармливания велик риск роста данного образования. Также повышение пролактина может вызывать ряд метаболических нарушений, такие как ожирение и инсулинорезистентность [9].

Стоит сказать несколько слов про диспитуитаризм пубертатно-юношеский. Данный синдром связан с нейроэндокринной перестройкой организма в период полового созревания, который проявляется отклонениями в работе гипоталамо-гипофизарной области. Пациенты могут жаловаться на увеличение массы тела, повышенную утомляемость, у юношей может развиваться транзиторная гипертоническая болезнь, девушки страдают от гирсутизма. При сборе анамнеза можно выявить травмы головы, резкое снижение физической активности, всевозможные инфекции. Течение чаще всего доброкачественное и со временем симптомы диспитуитаризма исчезают сами собой без лечения. Дифференциальный диагноз проводят с болезнью Иценко-Кушинга [10, 11].

Заключение

Особенности этиологии и патогенеза нарушений гипоталамо-гипофизарной области являются важной проблемой в современной медицине. Сложность анатомического строения, множественные связи данной области с центральной нервной системой и внутренними органами являются основной причиной трудностей постановки дифференциального диагноза на амбулаторном этапе обследования пациентов, сталкивающихся с подобной проблемой. Хорошая теоретическая подготовка врачей по данному вопросу и вовремя проведенная диагностика может помочь снизить процент осложнений среди подобных больных.

Список литературы

1. Гарстукова Л.Г., Кузнецов С.Л., Деревянко В.Г. Наглядная гистология (общая и частная) М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 204 с.
2. Билич Г.Л., Крыжановский В.А. Анатомия человека. М.: Эксмо, 2018. 224 с.
3. Литвицкий П.Ф. Патология эндокринной системы: этиология и патогенез эндокринопатий. Расстройства гипоталамо-гипофизарной системы // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10. № 4. С. 47-61.
4. Карева М.А., Орлова Е.М., Меликян М.А., Воронцов А.В., Владимирова В.П., Петеркова В.А. Гипогликемический синдром в дебюте врожденного гипопитуитаризма у пациентов без задержки роста: серия клинических случаев // Проблемы эндокринологии. 2017. № 3. С. 182-188.
5. Воронцова М.В. Гипопитуитаризм у детей и подростков // Медицинский совет. 2019. № 2. С. 250-258.
6. Фархутдинова Л.М. Пангипопитуитаризм у взрослых: современные представления и разбор клинического случая // Архив внутренней медицины. 2019. № 2. С. 152-160.
7. Шитова А.В. Психофизиологические особенности и проблемы психосоциальной адаптации пациентов с гипопитуитаризмом // Проблемы современной науки и образования. 2017. № 8. С. 104-110.
8. Шитова А.В. Влияние клинической картины гипопитуитарной недостаточности на показатели качества жизни и внутреннюю картину болезни пациентов с гипопитуитаризмом // Проблемы современной науки и образования. 2017. № 9. С. 109-116.
9. Себко Т.В., Хейдар Л.А., Конеева С.С. Гиперпролактинемия // Российский медицинский журнал. 2016. № 5. С. 250-259.
10. Никитина Т.А., Шиляев Р.Р., Фадеева О.Ю., Завьялова А.В., Кузнецова Е.Г. Особенности микрогемодинамических нарушений у детей с конституционально-экзогенным ожирением и пубертатно-юношеским диспитуитаризмом // Вестник Ивановской медицинской академии. 2016. № 1. С. 23-26.
11. Микитюк М.Р., Хижняк О.О. Синдром гиперандрогении: диагностика и лечение с позиций клинической эндокринологии // Международный эндокринологический журнал. 2020. № 8. С. 662-668.