Патофизиология эндокринной системы

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Нарушение деятельности эндокринной системы проявляются симптомами повышенной или пониженной функции желез внутренней секреции. Специфическим стимулом к секреции гормона является изменение потенциала клеточной мембраны и ее проницаемость под влиянием медиаторов нервного возбуждения, действия нейропептидов, тропных гормонов гипофиза, биологически активных веществ, изменения биохимического состава крови, содержания электролитов. Появление этих симптомов может быть следствием:

1. Изменения уровня секреции гормона.

2. Изменения его содержания в жидких средах организма.

3. Неадекватности действия гормона на ткани мишени, т.е. ткани, на уровне которых реализуется эффект действия гормона.

Неадекватная секреция гормона может быть связана:

1) с изменением нейрогуморальной регуляции Эндокринных Желез.

Все эндокринные органы подчинены в своей деятельности ЦНС. Основным координирующим и управляющим центром является гипоталамус. Первичное поражение этого отдела мозга лежит в основе возникновения таких заболеваний как несахарное мочеизнурение, центрогенное ожирение, ряд нарушений роста, полового созревания и т.д. Именно в гипоталамусе происходит трансформация нервных импульсов, получаемых от других отделов нервной системы в химические сигналы, которые в виде физиологически активных веществ - нейрогормонов (полипептидной природы), секретируемых в ядрах этого отдела мозга, различными путями доходят до соответствующих эффекторных органов. Значительная часть этих нейрогормонов доставляется с током портальной крови к клеткам переднего гипофиза. Одни из них - либерины активируют секрецию соответствующих аденогипофизарных клеток, а другие - статины ее угнетают. Повреждение пептидэргических нейронов гипоталамуса или изменение соотношения содержания в нем нейромедиаторов: дофамина, норадреналина, серотонина отражается на уровне секреции нейрогормонов и, соответственно, влияет на секрецию тропных гормонов гипофиза, что, в свою очередь, изменяет уровень секреции гормонов в соответствующих периферических железах.

Например, снижение активности дофаминэргических рецепторов в подбугорье, приводит к увеличению секреции в ядрах гипоталамуса кортиколиберина. В ответ на это из гипофиза в кровь поступает большое кол-во кортикотропина (АКТГ), который стимулирует пучковую зону коры надпочечников и у больного появляются симптомы гиперфункции коры надпочечников.

Роль периферических нервов в регуляции деятельности ЭЖ менее существенна, чем гуморальная. Нормальная функция эндокринной железы сохраняется даже после ее полной денервации (например,транс плантация железы).

Однако суточный ритм секреции гормонов нарушается, меняется чувствительность к гуморальным регуляторам, что приводит к отклонению механизмов обратной связи в сторону повышения или понижения.

Механизм обратной связи заключается в том, что избыток гормона в крови тормозит, а его недостаток стимулирует секрецию этого гормона. В механизме обратной связи можно выделить три зоны приложения периферических гормонов: гипоталамус, гипофиз и соответствующая периферическая железа - производитель этих гормонов. Патологические изменения в периферической железе могут вызвать нарушение деятельности эндокринных желез именно через этот механизм. Например, при наличии опухоли в одном из надпочечников, глюкостероме, резко повышается концентрация глюкокортикоидов в крови. В результате возникает атрофия клеток аденогипофиза, вырабатывающих кортикотропин (АКТГ) и клеток пучковой зоны здорового надпочечника. После хирургического удаления опухоли у больного может возникнуть острая надпочечниковая недостаточность, т.к. атрофированные клетки гипофиза перестали вырабатывать кортикотропин и исчез стимул для выделения глюкокортикоидов оставшимся надпочечником. Подобная ситуация может возникнуть и при лечебном применении гормональных препаратов. В настоящее время в клинике очень широко применяются глюкокортикоидные препараты (гидрокортизон, преднизолон) при лечении различных заболеваний (более 100). Но необходмо учитывать, что длительное применение гормональных препаратов может вызвать атрофию железы и при их отмене возникает острая эндокринная недостаточность.

Особенно опасна недостаточность надпочечников, т.к. при этом резко снижается устойчивость организма к различным стрессовым ситуациям.

Знание принципа обратной связи играет важную роль для уточнения диагноза и выбора путей лечения эндокринных заболеваний. Например, повышенное выделение тиреотропина гипофизом приводит к появлению симптомов гиперфункции щитовидной железы. Однако эти симптомы могут возникнуть и в результате повреждения самой щитовидной железы. Если в крови больного содержание тиреотропина повышено, то это говорит об участии гипоталамуса или гипофиза в развитии болезни. Если же его концентрация в крови снижена, то это служит доказательством, что гиперфункция щитовидной железы не связана с расстройством функции гипофиза. Уменьшение содержания тиреотропина в крови при этом является следствием торможения функции гипофиза под влиянием увеличившейся секреции тироксина. Ясно, что в этих случаях лечение должно быть различным.

Функциональная активность т.н. гипофизнезависимых желез (поджелудочная железа, паращитовидные железы, гломерулярная зона коры надпочечников) также регулируется по принципу обратной связи, под влиянием ингредиентов крови, специфически регулируемых гормонами этих желез (например, гипергликемия стимулирует, а гипогликемия снижает секрецию инсулина). Нарушения саморегуляции на уровне этих эндокринных органов ведет к изменению их секреторной активности.

2) с нарушением процессов синтеза и депонирования гормонов.

Нарушение синтеза может быть связано:

1) с повреждением эндокринных желез в результате травмы, при нарушениях кровообращения (тромбоз, кровоизлияние), при инфекционных заболеваниях, интоксикациях. Например, развитие сахарного диабета, особенно у детей, вызывают вирусы краснухи, эпидермического паротита, Коксаки В4. При туберкулезном процессе часто повреждается ткань надпочечников. У хронических алкоголиков в потомстве наблюдается гипофункция надпочечников и атрофия щитовидной железы.

2) с развитием опухоли в эндокринной железе. Чаще возникают доброкачественные опухоли (аденомы), реже злокачественные (карциномы). Если опухоль образуется из гормонопродуцирующих клеток, то ее развитие, как правило, сопровождается повышенным синтезом гормона и клинически проявляется симптомами гиперфункции данной железы. Например, если опухоль развивается из базофильных клеток аденогипофиза, в крови резко повышается содержание кортикотропина и появляются симптомы гиперфункции надпочечников. Механизм обратной связи при этом нарушается, т.к. опухоль "глуха" к регулирующим воздействиям организма. Если опухоль развивается из гормононепродуцирующих клеток, то разрастаясь она вызывает атрофию нормальных участков железы. Например, хромофобная аденома гипофиза. Она, как правило, не продуцирует гормоны, но сдавливает гипофиз. Клинически заболевание будет проявляться как гипофункция гипофиза.

3) аутоаллергические процессы. Ткань большинства эндокринных желез относится к естественным аутоантигенам. Поэтому повреждение гисто-гематических берьеров, отделяющих железу от крови, может привести к развитию аутоиммунного процесса. В повреждении могут участвовать аллергические процессы как замедленного, так и немедленного типов. Однако наибольшее значение принадлежит цитотоксическим антителам. Фиксируясь на поверхности клеток они взаимодействуют с различными компонентами системы комплемента Лизис, вызванный воздействием комплемента, ведет к гибели клеток.

4) блокада метаболизма, приводящая к дефекту биосинтеза гормонов. Если в результате генетического дефекта отсутствует фермент, принимающий участие в синтезе гормона, то его образование нарушается. Это приводит:

а) к дефициту гормона

б) к нарушению механизма обратной связи, проявляющееся, как правило, повышением содержания соответствующего тройного гормона в крови;

в) к появлению в крови промежуточных метаболитов, оказывающих специфический патофизиологический эффект.

Ярким примером такой формы нарушения является развитие адреногенитального синдрома (см. материал 2-ой лекции).

5) недостаточность синтеза может быть связана с функциональным перенапряжением эндокринного аппарата, что приводит к его истощению или с недостаточным поступлением необходимых ингредиентов из внешней среды. Например, дефицит йода в пище приведет к недостаточному синтезу тироксина (в местах зобной эндемии суточное поступление йода составляет 20-80 мкг вместо 200-220 мкг). Дефицит тиреоидных гормонов по механизму обратной связи повышает секрецию тиротропина, вызывающего гиперплазию щитовидной железы с развитием зоба. Недостаток витамина А нарушает синтез половых гормонов, лейцина и аргинина, способствует снижению синтеза инсулина.

6) нарушение депонирования гормона. Белковые и пептидиные гормоны хранятся либо в секреторных гранулах, либо в виде предшественников (тиреоглобулин). Стероидные гормоны не депонируются.

Нарушение депонирования может быть связано:

а) с функциональным перенапряжением железы, когда истощаются запасы гуморального регулятора. В этом случае уровень секреции будет непосредственно зависеть от скорости и объема синтеза гормона. В конечном итоге может возникнуть истощение железы.

б) с нарушением отщепления гормона от неактивного прогормона, в результате дефекта соответствующих ферментных систем.

в) с деструктивными процессами в ткани железы. Например, вследствие воспалительного процесса в щитовидной железе возникает деструкция фолликулярных клеток и фолликулов. Активация протеаз усиливает расщепление тиреоглобулина и в результате в крови повышается содержание тироксина и особенно трийодтиронина. В результате могут появиться симптомы тиреотоксикоза.

Появление симптомов гипо- или гиперфункции эндокринных желез может возникать и при отсутствии патологического процесса в самой эндокринной железе в связи с изменением содержания активного гормона в крови.

Изменение содержания активного гормона в крови может быть связано:

1) с нарушением транспортной функции белков переносчиков. Большинство гормонов, находящихся в крови, связано с т.н. белками переносчиками. Это предохраняет гормон от быстрого разрушения, создавая тем самым своеобразное депо, которое позволяет при необходимости увеличить уровень свободного гормона в крови.

Дефицит связывающего белка (например, в результате генетич. дефекта) приводит к повышению концентрации активного (свободного) гормона в крови. При изменении качественного состава белка крови - парапротеинемиях меняется прочность связи с гормоном.

2) с образованием антител к гормону, приводящих к его инактивации.

3) эктопическая выработка гормонов параэндокринными опухолями, т.е. опухолями, происходящими из тканей, обычно не вырабатывающих эти гормоны. Например, клетки злокачественных опухолей легких, желудка, яичников и некоторых других органов (около 20 видов опухолей, способных синтезировать до 15 видов гормонов) приобретают способность вырабатывать и выделять в кровь полипептиды, напоминающие по строению и биологическому действию кортикотропин, что приводит у таких больных к появлению симптомов гиперфункции коры надпочечников. При хирургическом вмешательстве или химиотерапии определение гормона в крови в таких случаях помогает оценивать эффективность лечения и возможность рецидива.

4) нарушение метаболизма гормонов. Все гормоны циркулирующие в крови, в конечном итоге подвергаются метаболическим превращениям, приводящим, как правило, к их инактивации. В основном, метаболизм гормонов происходит в печени, почках и в легких. От скорости распада гормонов зависит и скорость их синтеза. Например, при циррозе печени замедляется скорость разрушения кортикостероидов в ней, что приводит к повышению их концентрации в крови и по механизму обратной связи тормозится их синтез и секреция в коре надпочечников. Возможны и обратные отношения, когда ускоренное разрушение гормона приводит к увеличению его синтеза и секреции эндокринной железой. Например, при тиреотоксикозе, увеличивается метаболизм глюкортикоидов в печени. По механизму обратной связи усиливается выделение кортикотропина и у больных с тиреотоксикозом может возникнуть гипертрофия коры надпочечников. Однако в результате быстрого разрушения глюкокортикоидов в конечном итоге возникает истощение коры надпочечников и снижение синтеза кортизола.

5) нарушение выделения гормонов.

Выделение гормонов происходит главным образом, через почки и ЖКТ (желудочно-кишечный тракт). При недостаточности путей выделения метаболиты могут выводиться через кожу, со слюной. При уменьшении выделения гормонов из организма по механизму обратной связи тормозится их синтез и секреция. Нарушение выделения продуктов метаболизма, также может оказать существенное влияние на функцию эндокринных желез.

Например, нарушения фосфорно-кальциевого обмена у больных с ХПН приводят к гиперфункции паращитовидных желез вплоть до образования аденом в них.

Появление симптомов нарушения деятельности эндокринных желез может возникнуть и при нормальной (или даже повышенной) концентрации гормона в жидких средах организма. Появление этих симптомов в таких ситуациях объясняется неадекватностью действия гормона в ткани.

Неадекватность действия гормона на ткани-мишени может быть связана:

1) с нарушением взаимодействия гормона с клеточными рецепторами.

2) нарушением передачи сигнала к внутриклеточным энзимным системам.

3) с генетическими дефектами энзимных систем.

Установлено 2 способа взаимодействия гормонов с клеткой:

1) гормон реагирует с рецептором, расположенным на внешней поверхности мембраны. Так действуют гормоны белковой природы (гипоталамуса, гипофиза, глюкагон, инсулин, норадреналин и адреналин) с последующей передачей сигнала цитоплазматическим и ядерным энзиматическим системам.

2) взаимодействие гормона с рецепторами происходит внутри клетки с передачей сигнала гормон-рецепторным комплексом ядерным ферментным системам, реализующим эффекты ткани мишени. Комплексирование гормона с цитоплазматическими рецепторами свойственно низкомолекулярным, в частности,стероидным гормонам, легко проникающим внутрь клетки через клеточную мембрану.

Эффект действия гормона проявляется через влияние:

1) на активность цитоплазматических ферментов;

2) влияние на синтез ферментов;

3) влияние на проницаемость клеточных мембран.

В передаче сигнала к внутриклеточным структурам участвуют т.н. вторичные посредники: цАМФ, ионы кальция, фосфатидилинозитол. Эффект действия гормона зависит от природы посредника. Так, эффект действия вазопрессина на эпителий почечных канальцев опосредуется через цАМФ, а эффект действия этого же гормона на гладкомышечные клетки сосудов через вхождение ионов кальция в клетку. Поэтому нарушение механизма поступления кальция в клетку, повреждение аденилатциклазной системы, активация процессов перекисного окисления липидов нарушает передачу информации с рецептора в клетку и приводит, как правило, к снижению конечного физиологического ответа.

Причины изменения взаимодействия гормона с клеточными рецепторами:

Если на поверхности клеточной мембраны имеется несколько рецепторов, способных реагировать с разными гормонами, то в случае, когда один рецептор уже занят, снижается сродство свободных рецепторов к другим гормонам. Например, при повышенном выделении соматотропина усиливается выброс глюкагона, который связывается со своим рецептором на поверхности почечной клетки, усиливая распад гликогена. В результате возникает гипергликемия, в ответ на которую в кровь выбрасывается инсулин. Однако инсулин не сможет вступить в контакт со своим рецептором поверхности этой же клетки, т.к. рецептор утрачивает с ним структурное сродство. В результате инсулин не может затормозить распад гликогена. Поэтому длительное выделение глюкагона может привести к истощению β-клеток поджелудочной железы и развитию сахарного диабета. С другой стороны, гормоны могут выступать как синергисты, усиливая действие других гормонов. Например, при снижении содержания кортизола в крови значительно уменьшается эффект действия катехоламинов, а при его избытке увеличивается.

Следует также отметить, что уровень конечного эффекта от взаимодействия гормона с рецептором не пропорционален количеству гормона. Между содержанием гормона в крови и чувствительностью к нему ткани-мишени существует обратная зависимость, т.е. с увеличением концентрации гормона в крови чувствительность к нему падает. Если уровень гормона остается повышенным в течение десятков минут или больше, то возникает феномен-десенсибилизации соответствующих рецепторов. Протеанкиназа мембраны фосфорилирует рецептор, в результате его сродство к гормону снижается в 2-5 раз и не приводит к активации внутриклеточных посредников. При дальнейшем повышении концентрации гормона происходит интернализация рецепторов - они переходят с поверхности внутрь клетки (это еще обратимое явление - при снижении концентрации гормона эти рецепторы могут вновь встроиться в плазматическую мембрану).

Если этого не происходит, то интернализованные рецепторы разрушаются под действием лизосомальных ферментов, т.е. явление деградации клеточных рецепторов. Последние два явления чаще возникают при длительном употреблении гормональных препаратов. И, наоборот, при уменьшении концентрации, резко (в 1100-1000 раз) повышается. Благодаря этому механизму гипер- или гипопродукция гормона может долго не проявляться клинически. Однако в некоторых случаях при нормальной выработке гормона железой резко повышается чувствительность к нему тканей-мишеней (это предполагается по отношению к соматотропину). Клинически заболевание проявляется как гиперфункция данной железы.

Возможен и такой вариант: концентрация гормона в крови нормальна или даже увеличена. Клинически же болезнь проявляется как дефицит гормона. В этом случае причиной является отсутствие рецепторов на пов-ти клетки. Например, в результате генетического дефекта на внешней пов-ти плазматической мембраны эпителия дистального канальца и собирательных трубочек почек могут отсутствовать рецепторы, с которыми взаимодействует вазопрессин. В результате эффект действия гормона проявляться не будет и возникнет полиурия, хотя выработка вазопрессина в гипоталамусе не нарушена. Такое же явление может наблюдаться по отношению к ФСГ соматропину, половым гормонам и др. В этих случаях введение гормона с лечебной целью не дает соответствующего эффекта.

Классификация эндокринных нарушений

Первая группа заболеваний связана с нарушением деятельности ЭЖ.

Среди них различают:

1. Периферические (первичные) гипер- или гипофункциолальные синдромы.

2. Центральные гипофизарные (вторичные) гипер- или гипофункц-е синдромы.

3. Центральные гипоталамические (третичные) гипер- или гипофункц-е с-мы.

4. Дисфункция железы (о дисфункции говорят, когда секреция одних гормонов в данной железе снижается, а других увеличивается).

Вторую группу заболеваний составляет т.н. псевдогипер- или псевдогипофункциональные синдромы, возникновение которых связано с неадекватностью действия гормона на гормонозависимые ткани.

Нарушение деятельности эндокринной железы может возникнуть вторично под влиянием механизма обратной связи.

Среди всех этих синдромов наибольшую долю занимают заболевания связанные с нарушением деятельности периферических желез. Наибольшую трудность для дефференциальной диагностики составляют вторичные и третичные синдромы. Гипофункциональные синдромы при повреждении гипофизнезависимых эндокринных желез только первичны.

Особую группу заболеваний представляют т.н. ятрогенные эндокринные синдромы, связанные с воздействием медикаментозных средств. Уже отмечалось, что одним из наиболее серьезных последствий хронической стероидной терапии является недостаточность надпочечников, возникающая в ответ на отмену гормона, восстановление системы гипоталамус - гипофиз - надпочечники после длительного ее подавления иногда требует очень большого времени (до 12 месяцев). Поэтому рекомендуется применение стероидов с относительно краткосрочным действием (например, преднизолона) и назначение их через день. Наиболее адекватным является введение гормона через специальные дозаторные устройства имитирующие суточный ритм секреции гормона.

Продолжительное применение такого широко используемого препарата как аскорбиновая кислота оказывает угнетающее действие на инсулярный аппарат поджелудочной железы. Это связано с тем, что в организме человека аскорбиновая кислота в присутствии ионов большинства металлов превращается в дегидроаскорбиновую кислоту, способную вызывать деструкцию инсулинопродуцирующей ткани. Введение больших доз антибиотиков тетрациклинового ряда также может привести к повреждению β-клеток поджелудочной железы. На фоне лечения гипотиазидом обостряется течение диабета и скрытая форма болезни переходит в явную. Барбитураты индуцируют в печени энзимы, разрушающие стероидные гормоны и т.д. Поэтому каждый врач в своей работе должен учитывать этот аспект действия лекарственных средств.

Патофизиология аденогипофиза.

Нарушение деятельности гипофиза проявляется в виде гипофункции (гипопитуитаризм) или гиперфункции (гиперпитуитаризм). Дефицит аденогипофи-зарных гормонов клинически проявляется симптомами недостаточности функций соответствующих периферических эндокринных желез. Их гиперпродукция, как правило, носит парцальный характер и чаще всего связана с развитием аденомы. Изменение уровня секреции тропных гормонов гипофиза проявляется в соответствующих клинических синдромах. Разберем некоторые из них.

Нарушение секреции соматотропина.

1. Гиперпродукция соматотропина (СТ).

Гиперпродукция СТ может проявляться в двух формах. Во-первых, в усилении роста - возникает гигантизм; во-вторых, может развиться - акромегалия (от греч.- акros-крайний, megalos-большой) в зависимости от возраста, в котором возникает патология.Гигантизм возникает в молодом возрасте: до окостенения эпифизарных хрящей. О гигантизме говорят, когда рост взрослого человека превышает 2 м. (встречаются гиганты ростом свыше 260 см).

Под влиянием СТ увеличивается содержание белка в плазме, ускоряется включение аминокислот в белки, усиливается синтез РНК, ДНК, уменьшается распад белков. Усиление синтеза белков связано с повышением проницаемости клеточных мембран для аминокислот и увеличением синтеза РНК. Рост происходит в основном за счет увеличения хряща и пролиферации хондриоцитов, синтеза коллагена и сульфополисахаридов. Эти эффекты СТ осуществляются через синтез и выделение печенью гормонов - соматомединов (факторов роста, их 3). Кроме того, соматотропин увеличивает мобилизацию жира из депо т.к. под влиянием этого гормона из α-клеток поджелудочной железы выбрасывается глюкагон, который стимулирует липолиз. Энергия, образующаяся при этом, идет на обеспечение усиленного синтеза белка. Кроме того, глюкагон стимулирует глюкогенолиз в печени. В результате возникает гипергликемия, которая стимулирует выделение инсулина. Инсулин повышает проницаемость клеточных мембран для глюкозы и аминокислот, активирует фермент гексокиназу. В результате увеличивается образование молекул АТФ, необходимых для синтеза белка. Гипергликемия может привести к истощению инсулярного аппарата и развитию сахарного диабета. Этому способствует активация фермента инсулиназы в печени под влиянием соматотропина. Кроме того, соматотропин в крови образует комплекс с бета-липопротеидом, который тормозит активность гексокиназы и поэтому требуются большие дозы инсулина для ее активации. Увеличение уровня свободных жирных кислот действует угнетающе на активность гликолитических ферментов и препятствует нормальной утилизации глюкозы. В начале заболевания рост идет равномерно, затем могут присоединиться признаки акромегалии. Акромегалия обусловлена также усилением секреции соматотропина, но у людей после 25-30 лет (в этом возрасте под влиянием в основном половых гормонов большинство точек роста закрываются) проявляется она непропорциональным ростом костей, увеличением массы мягких тканей, утолщением кожи, увеличением носа, языка, конечностей. Это происходит в силу того, что одни зоны роста сохраняют свою активность и способность реагировать на соматомедины, а другие закрываются. В начальном периоде заболевания функция других эндокрин. желез увеличена, но в конечном итоге возникают явления гипофизарной недостаточности.

2. Недостаточность соматотропина.

Недостаточность соматотропина наиболее ярко проявляется в детском возрасте и приводит к развитию гипофизарной карликовости или нанизма (от греч. nanos-карлик). Причиной недостаточной выработки гормона роста более чем в 50% случаев является генетический дефект. Причиной может быть и травма черепа, тромбоз мозговых сосудов, вирусная инфекция в раннем онтогенезе. Сравни- тельно редко встречаются случаи гипофизарного нанизма при нормальном содержании соматотропина в крови. В этом случае развитие заболевания связано с уменьшением чувствительности к нему периферических тканей или со снижением выработки соматомедина в результате мутации. Карликовым считается рост у мужчин ниже 130 см. и у женщин менее 120 см. [Для педиатров: недостаток секреции СТ у плода не ведет к задержке и остановке роста. Больные рождаются с нормальной массой и длиной тела и начинают отставать в росте с 2-4 летнего возраста (вероятно через действие стимулир. горм. матери, в частности, плацентарные).

Недостаток СТ приводит:

1. К уменьшению выработки соматомединов и как результат к снижению митотической активности клеток, снижению интенсивности синтеза белков, а это ведет к задержке и остановке роста, развития костей, внутренних органов. Важнейшим признаком гипофизарного нанизма является задержка сроков дифференцировки и окостенения скелета, в частности отмечается поздняя смена молочных зубов. Замедлению сроков дифференцировки способствуют и явления тиреоидной недостаточности у таких больных, связанные с нарушением перехода тироксина в трийодтироксин в тканях. (Для преподавателей: считалось, что Т3 и Т4 в равной мере участвуют в обмене веществ. Однако было доказано, что на периферии Т4 конвертируется в Т3 и биологическое действие тироидных гормонов на 90-92% осуществляется за счет Т3).

2. Выпадению жиромобилизующего действия соматотропина, что приводит к ожирению у таких больных.

3. Отсутствию блокирующего эффекта СТ на инсулин (снижение активности инсулиназы, повышение активности гексокиназы) приводит к развитию гипогликемии. Недостаток синтеза белка в соединительной ткани вызывает снижение ее эластичности и возникает дряблость кожи (геродерма). Отсюда характерный вид больного – вид рано состарившегося юнца. Из-за недостаточности синтеза белка уменьшается выработка антител и снижается устойчивость к инфекциям. Интеллектуальные способности таких людей, как правило, не нарушены. Однако отмечают повышенную склонность к агрессивности.

Обычно, вместе с соматотропином уменьшается выработка гонадотропных гормонов. А это приводит к недоразвитию половых органов, и к бесплодию, т.к. снижается содержание половых гормонов в крови. В зрелом возрасте дефицит СТГ проявляется склонностью к гипогликемии, в повышении чувствительности к инсулину, снижением возможности к развитию компенсаторной гипертрофии.

Нарушение секреции кортикотропина

1. Гиперпродукция кортикотропина( КТ).

Гиперпродукция кортикотропина наблюдается при гиперплазии базофильных клеток аденогипофиза под влиянием стимулирующих влияний гипоталамуса (секр.кортиколиберин), при развитии т.н. базофильной аденомы гипофиза.

Кортикотропин действует трофически на всю кору надпочечников (ускоряя превращение холестерина в стероидные гормоны), непосредственно стимулирует секрецию кортизола в пучковой зоне коры надпочечников, увеличивает секрецию андрогенов (последний эффект наиболее четко проявляется при блокаде ферментных систем, участвующих в синтезе кортизола). Непосредственно на секрецию альдостерона КТ не влияет, но повышает реактивность клубочковой зоны надпочечников к действию ренин-ангиотензивной системы и сдвигам соотношения натрия и калия в крови, стимулирует конверсию кортикостерона в альдостерон.

Поэтому клинически данный синдром проявляется симптомами вторичной гиперфункции коры надпочечников с высоким уровнем кортикотропина и кортизола в крови, с незначительно усиленной продукцией альдостерона и андрогенов. Главной характеристикой такой гиперфункции коры надпочечников является их диффузная гиперплазия (при рентгенологическом исследовании отмечается их симметричное увеличение) и всегда высокий уровень кортикотропина в крови, не подавляемый введением кортизола.

Высокий уровень кортикотропина стимулирует синтез меланина из тирозина и у части больных (20%) появляется пигментация кожных покровов (при первичном гиперкортизолизме этот признак отсутствует). У лиц женского пола повышенная продукция андрогенов ведет к частичному изменению вторичных половых признаков, отмечается гирсутизм (рост бороды, усов). В целом же клиническая картина проявляется симптомами центрального гиперкортизолизма. Синдром, связанный с вторичной гиперфункцией коры надпочечников, называется синдромом Иценко-Кушинга. Следует учитывать, что подобная клиническая картина может возникнуть и при эктопической продукции гормона.

2. Снижение секреции кортикотропина.

Снижение секреции кортикотропина, редко носит изолированный характер и, как правило, сочетается с нарушением продукции других аденогипофизарных гормонов. Она приводит к двусторонней атрофии коры надпочечников и снижению концентрации кортикостероидов в крови (в первую очередь кортизола), т.е. развивается вторичная надпочечниковая недостаточность. В отличие от первичной недостаточности главной характерной чертой данного синдрома является отсутствие пигментации кожных покровов и положительный результат на введение кортикотропина (проявляющийся повышением содержания кортизола в крови).

Таким образом, снижение секреции кортикотропина приводит к появлению симптомов гипофункции коры надпочечников.

Патофизиология надпочечников

1. Гиперфункция надпочечников.

Проявление гиперфункции коры надпочечников можно разделить на три группы, которые часто тесно переплетаются: гиперкортизолизм, гиперальдостеронизм и синдром по поводу сверхпродукции половых гормонов (андрогенов).

Гиперпродукция глюкокортикоидов (гиперкортизолизм)

Может быть вторичной (вызванной гиперсекрецией кортикотропина), но значительно чаще в клинической практике встречается первичная форма гиперкортизолизма, связанная с опухолью, исходящей из клеток пучковой зоны коры надпочечников - глюкостеромой. При опухоли надпочечников повышение концентрации глюкокортикоидов в крови по механизму обратной связи тормозит синтез и секрецию кортикотропина и его концентрация в крови резко снижается. Это является важным диагностическим признаком, позволяющим дифференцировать 1-ую и вторичную форму заболевания. При гиперпродукции кортизола наиболее рано возникают изменения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Гиперпродукция кортизола стимулирует:

1) синтез катехоламинов, образование функционально-активных адренорецепторов и повышает сродство к ним катехоламинов;

2) повышает возбудимость сосудодвигательного центра, т.к. кортизол, усиливая процесс дезаминирования аминокислот, способствует накоплению аммиака, мощного стимулятора ЦНС;

3) увеличивает реабсорбцию хлористого натрия в почках.

В результате у больного возникает стойкая артериальная гипертензия с высоким систолическим и диастолическим давлением, приводящая к гипертрофии левого желудочка. Дефицит калия в сочетании с повышенным содержанием кортизола может вызвать развитие электролитностероидной кардиопатии с некрозом.

Кортизол стимулирует выделение гастрина и секрецию свободной соляной кислоты. Это приводит к развитию хронического гиперацидного гастрита, а т.к. кортизол вызывает разжижение слизи и, блокируя фосфолипазу А2, тормозит образование простагландинов (оказывающих выраженный мембраностабилизирующий эффект), то может возникнуть пептическая язва желудка (стероидная язва).

Глюкокортикоиды, усиливая метаболизм белков, вызывают атрофию лимфоидной ткани. Кроме того, они тормозят проникновение аминокислот в микросомы клетки, что тормозит синтез белка. В результате уменьшается содержание антител в крови и больной становится беззащитным перед инфекцией (часто наблюдается бронхит, пневмония, туберкулез).

Повышенное выделение кортизола уменьшает развитие воспалительной реакции, уменьшает синтез эндопирогена, угнетает активность лизоцима, тормозит пролиферацию. Следует подчеркнуть, что подавление воспаления ослабляет такие симптомы, как боль и нарушение функции. В ряде случаев это может быть крайне опасным, поскольку симптомы воспаления, боль, лихорадка, недомогание служат важными симптомами надвигающейся угрозы, например, бактериальной инфекции, перфорации язвы в брюшную полость и т.д. Известно, что у лиц, получивших большие дозы кортизола, тяжелые инфекционные заболевания развиваются без всяких начальных признаков. И все это создает угрозу для организма, т.к. кортизол способен маскировать признаки, например, перфорацию язвы в брюшную полость, диссеминацию туберкулезной инфекции и т.д. Поэтому очень часто такие больные погибают от присоединившейся инфекции.

Длительный избыток глюкокортикоидов, активируя катаболические процессы, приводит к атрофии поперечнополосатой мускулатуры и развитию мышечной слабости. Распад белков вызывает нарушение образования эпифизарного хряща и замедление процесса роста. Развитие остеопороза, вследствие катаболизма белковой основы костей с последующим вымыванием кальция и фосфора приводит к деформации скелета. Повышенное выделение кальция с мочой способствует образованию камней в почках, возникновению пиелонефрита.

Нарушение синтеза белка приводит к истончению дермы, появляются растяжения кожи (стрии темно-багрового цвета).

Глюкокортикоиды тормозят активность гексокиназы, уменьшают проницаемость клеток поперечно-полосатой мускулатуры для глюкозы (усиливают мышечную слабость) что приводит к гипергликемии. Гипергликемии способствует и то, что глюкоза образуется из аминокислот и жиров, т.к. глюкокортикоиды активируют глюконеогенез. Гипергликемия увеличивает секрецию инсулина, а т.к. проницаемость клеточных мембран для глюкозы снижена, активность гексокиназы подавлена, гипергликемия не исчезает и продолжает стимулировать -клетки поджелудочной железы. В результате возникает их истощение и развитие диабета (стероидный диабет). Глюкокортикоиды активируют ферменты пентозного цикла и обладают тормозящим действием на жиромобилизирующий эффект соматропина. Глюкоза метаболизирует в пентозном цикле, где из нее, в конечном итоге, образуется жир, холестерин, причем отложение жира увеличено в области лица, шеи, туловища и относительно уменьшено на конечностях (ожирение по бычьему типу). У 25% таких больных наблюдаются еще и психические расстройства. Полагают, что они могут быть связаны с повышением содержания аммиака в ЦНС, а также с непосредственным влиянием глюкокортикоидов на нейроны.

2. Первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна).

Гиперпродукция минералокортикоидов наиболее часто связана с развитием опухоли в клубочковой зоне коры надпочечников - альдостеромы. Заболевание это еще называют первичный гиперальдостеронизм или синдром Конна.

Избыточная секреция альдостерона стимулирует реабсорбцию натрия в почках и задержку его в организме. В результате стимуляции осморецепторов, выделяется вазопрессин, что приводит к задержке жидкости в организме и возникновению положительного водного баланса. Однако затем в развитии болезни наступает другая фаза. Задерживая натрий в организме, альдостерон стимулирует экскрецию калия. В первую очередь потеря калия происходит из клеток почечных канальцев, что приводит к изменению метаболизма почечной паренхимы, а в дальнейшем - к дистрофическим изменениям в канальцах почек (вакуольной дистрофии), т.к. калий необходим для синтеза цАМТ и АТФ в клетках. В результате дефицита цАМФ понижается чувствительность клеток к вазопрессину и возникают условия для развития вторичного несахарного диабета. Несмотря на наличие вазопрессина эффекторный аппарат гормона бездействует, возникает полиурия и одновременно возбуждается центр жажды, что приводит к полидипсии. Клетки теряют калий не только в почках, но и в других органах. На место калия в клетку входят ионы натрия и водорода 3К+ → 2Na+ + H+.

Для сведения преподавателей:

Выделение калия осуществляется, главным образом, почками и в меньшей степени через пот, слюну, ЖКТ. Эта потеря (70% из внутриклеточных запасов) снижает уровень К+ не только в плазме, но и в эритроцитах, в клетках гладкой и поперечно-полосатой мускулатуры. Больные не способны удерживать калий в организме, прием его малоэффективен, а диета богатая NaCl резко усугубляет гипокалиемию и клиническую симптоматику. Наоборот, обеднение Na+ в диете способствует существенному повышению калия в крови.

В клинике используется проба с нагрузкой NaCl. При первичном альдостеронизме это приводит к выраженному снижению К+ в крови.

В результате в клетке возникает ацидоз, а во внеклеточном пространстве - гипокалиемический алкалоз. В условиях алкалоза увеличивается связь ионов кальция с белками крови, в результате снижается содержание ионизированного кальция, что приводит к появлению признаков тетании. Потеря калия из клеток и задержка натрия в них нарушает ионное равновесие, повышает возбудимость мышц и провоцирует возникновение судорог. С другой стороны, обеднение организма калием, а позднее и магнием, приводит к развитию мышечной слабости, параличам, которые могут длиться несколько дней. Почти у половины больных выявляется нарушение толерантности к углеводам, сочетающееся со снижением уровня инсулина в крови, что связывают с гипокалиемией. Задержка натрия повышает чувствительность артериол к катехоламинам. Кроме того, задержка натрия через возбуждение осморецепторов приводит к гиперволемии, которая подавляет продукцию ренина, способствует развитию артериальной гипертензии. Возникает артериальная гипертензия с низким содержанием ренина в крови. Повышение артериального давления и ПСС вызывает гипертрофию левого желудочка, а дефицит калия и магния способствует развитию дистрофических процессов в миокарде, нарушению внутрижелудочковой и предсердно-желудочковой проводимости и провоцирует возникновение аритмии. Длительная артериальная гипертензия приводит к артериолосклерозу почечных сосудов и способствует развитию полиурии и возникновению изостенурии. Все это и создает клиническую картину, характерную для данного заболевания.

3. Врожденная дисфункция надпочечников или адреногенитальный синдром.

Его развитие связано с блокадой синтеза кортизола. Всего в литературе описано 8 вариантов адрено-генитального синдрома, но чаще встречаются 2 из них. Развитие 1-го варианта связано с дефицитом фермента 21-гидроксилазы, а 2-го - с дефицитом фермента 11-бета-гидроксилазы. При дефиците первого фермента в крови отсутствует кортизол, резко снижается содержание альдостерона и накапливаются производные прогестерона. При дефиците второго фермента кроме них накапливается 11-дезокортикостерон, обладающий выраженной минералокортикоидной активностью. В обоих случаях отсутствие конечного продукта реакции - кортизола - в результате блокады стимулирует выделение кортикотропина, который стимулирует надпочечники, и возникает их гиперплазия. Однако она не приводит к появлению кортизола в крови, а содержание продуктов прогестерона резко увеличивается и они начинают превращаться а андрогены. Дефект выявляется уже в период эмбрионального развития. У плода жен. пола эти гормоны тормозят развитие женских половых органов и ведут к развитию псевдогермафродитизма. У мальчиков избыток андрогенов приводит к преждевременному ускорению роста и полового созревания, чрезмерному развитию мускулатуры с большой мышечной силой. Из-за раннего закрытия эпифизарных хрящей дети остаются низкорослыми, а т.к. андрогены по механизму обратной связи тормозят выработку гонадотропных гормонов гипофиза, это приводит у мальчиков к недоразвитию яичек с отсутствием сперматогенеза, а у девочек - к недоразвитию матки, нарушению менструального цикла и к бесплодию. Накопление дезоксикортикостерона при втором варианте блокады приводит, кроме того, к задержке натрия и развитию артериальной гипертензии. Возникает адреногенитальный синдром + гипертензия. Этим они отличаются друг от друга. Заместительное введение кортизола таким больным уменьшает секрецию кортикотропина и значительно улучшает состояние больных.

2. Гипофункция надпочечников.

Может быть как первичной, так и вторичной. Развитие первичной недостаточности связано с повреждением ткани надпочечников. Например, при повреждении туберкулезным процессом, вследствие аутоиммунного процесса, в редких случаях при кровоизлиянии в надпочечники, а также тромбоза их сосудов или метастазах опухолей. Часто при этом повреждается и мозговое вещество надпочечников. Вот эта первичная недостаточность надпочечников называется синдромом Аддисона, бронзовой болезнью. При первой надпочечниковой недостаточности в ответ на снижение концентрации глюкокортикоидов по механизму обратной связи стимулируется выработка кортикотропина. Следствием является усиленное образование меланина, пигментация особенно выражена на открытых частях тела (бронзовая окраска). Характерна пигментация слизистых оболочек в виде серовато-черных пятен. Первичная недостаточность протекает значительно тяжелее, чем вторичная.Это связано с выключением минералокортикоидной функции, которая значительно в большей степени нарушается при первичной, чем вторичной недостаточности надпочечников. Главной причиной гибели животных после тотальной адреналэктомии является нарушение водно-минерального обмена.

Дефицит глюкокортикоидов, а если повреждено и мозговое вещество, то и катехоламинов, приводит к снижению артериального давления. Этому способствует уменьшение выделения минералкортикоидов и снижение реабсорбции натрия в почках. В отсутствии глюкокортикоидов снижается активность фосфорилазы в печени, а это уменьшает распад гликогена. При дефиците кортизола повышается активность гексокиназы и увеличивается проницаемость клеточных мембран для глюкозы, и все это способствует развитию гипогликемии.

Дефицит минералокортикоидов вызывает потерю натрия и как следствие - уменьшается выделение вазопрессина, возникает полиурия. Слизистые становятся сухими, а кожа - морщинистой. Уменьшается мембранный потенциал клеток, в том числе и мышечных, возникает адинамия. На ее фоне могут возникать судороги, спазмы кишечника, иногда симулирующие острые заболевания органов брюшной полости. Это объясняется задержкой калия в организме. Может возникнуть неукротимая рвота, поносы, усиливающие дегидратацию и сгущение крови. В ответ на снижение объема циркулирующей крови (до 30%) происходит выброс вазопрессина и полиурия сменяется олигурией или даже анурией. Нарушение работы ионных насосов в клетках ЦНС приводит к накоплению осмотически активных в-в, в них возникают симптомы отека головного мозга. Повышение концентрации калия нарушает биоэлектрические процессы в миокарде, снижается сила и ритм сердечных сокращений, тонус сосудов. Развиваются явления острой сердечно-сосудистой недостаточности и больной может погибнуть.

Гиперсекреция тиреотропина (ТТГ)

Гиперсекреция тиреотропина (ТТГ) может наблюдаться при сравнительно редко встречающейся т.н. тиреотропной аденоме гипофиза или при эктопической выработке гормона. Гиперсекреция тиреотропина вызывает увеличение размеров и кровенаполнения щитовидной железы, разрастание фолликулярного эпителия, уменьшение просвета фолликулов, увеличение накопления йода, активацию биосинтеза тиреоидных гормонов, стимулирует протеолиз тиреоглобулина и выделение тироксина и трийодтиронина в кровь. В результате у больного возникают симптомы гипертиреоза с высоким содержанием ТТ в крови. Нарушение нормальных гипоталамо-гипофизарных связей путем повреждения гипоталамуса или перерезки ножки гипофиза лишает β-клетки аденогипофиза способности секретировать ТТГ в ответ на снижение уровня тиреоидных гормонов в крови. При дефиците ТТ возникают явления вторичного гипотиреоза, т.к. резко снижается концентрация гормонов ЩЖ в крови, однако полностью они не исчезают. В отсутствии ТТГ тиреоидные клетки сохраняют определенную способность концентрировать иодид, но синтез и секреция Т3 и Т4оказываются резко заторможенными. Поэтому вторичные гипотиреозы протекают более доброкачественно, чем первичные и введение ТТГ дает в этом случае выраженный лечебный эффект. При первичном гипотиреозе содержание ТТГ в крови повышено. Глюкокортикоиды и гормон роста оказывают тормозящее влияние на секрецию ТТГ.Экстрогены не влияют на исходный уровень ТТГ в крови, но существенно повышают чувствительность β-клеток аденогипофиза к действию соответствующего гипоталамического рилизинг-гормона (тиреолиберина).

Патофизиология щитовидной железы

1. Повышение функции щитовидной железы. Тиреотоксикоз.

Появление симптомов тиреотоксикоза может быть следствием увеличенной продукции тиреотропина при развитии т.н. тиреотропной аденомы гипофиза или результатом эктопической выработки этого гормона. Однако значительно чаще появление симптомов тиреотоксикоза связано с развитием автономной аденомы щитовидной (реже карциномы) или с появлением в крови антител, стимулирующих тиреоциты и вызывающих выраженную гиперплазию тиреоидного эпителия. Причиной образования этих иммуноглобулинов является генетически обусловленный дефицит или снижение функциональной активности лимфоцитов-супрессоров. Эти иммуноглобулины объединены под общим названием ТSJ (тиреоид-стимулирующие иммуноглобулины). Кроме стимулирующих антител обнаружены антитела повреждающие тиреоидные клетки и антитела, блокирующие эффект действия тиреотропина. В этих случаях возникают симптомы гипофункции щитовидной железы. Чувствительность тиреотропов к стимулирующим воздействиям резко усиливается в присутствии эстрогенов. Вероятно поэтому тиреотоксикозы чаще наблюдаются у женщин чем у мужчин.

Патогенез клинических симптомов при тиреотоксикозе обусловлен влиянием избытка тиреоидных гормонов ( тироксина, трийодтиронина) на различные органы и системы организма.

У теплокровных животных гормоны щитовидной железы резко повышают общий метаболизм, расход кислорода и теплообразование в тканях. Больной плохо переносит тепло.

Увеличение теплообразования связано:

1. С постоянной мышечной активностью (вследствие повышения тонуса мышц). Наблюдаются фибриллярные подергивания, тремор (больной в некотором смысле постоянно работает).

2. С разобщением процессов окисления и фосфорилирования в гепатоцитах, в результате энергия не запасается в макроэргических связях АТФ, а теряется в виде тепла.

3. Энергия, направляемая на процессы синтеза, бесполезно рассеивается в результате ускорения катаболизма. Такие бесполезные циклы так же вносят существенный вклад в характерное для гипертиреоза увеличение теплопродукции.

Усиление процессов распада белков в мышцах и деф. АТФ приводит к выраженной мышечной слабости. Повышение активности протеаз увеличивает проницаемость капилляров, что приводит к развитию отека: серозный отек сердца, печени, а в дальнейшем это приводит к развитию цирроза и кардиосклероза. Возникает отек клетчатки глазницы. Глаз выдавливается из орбиты - возникает экзофтальм (пучеглазие). Этому же способствует слабость мышц, фиксирующих глаз (из-за недостатка АТФ).

Усиление процесса дезаминирования кислот приводит к накоплению аммиака и возбуждению ЦНС. Возникает тахикардия (140уд). Этому способствует и то, что тироксин ингибирует моноаминооксидазу (МАО), разрушающую катехоламины, повышает количество бета-АР в сердце и их сродство к катехоламинам. Тироксин и адреналин стимулируют фосфорилазу, т.е. усиливают расщепление гликогена в печени и мышцах. Возникает гипергликемия. Ее возникновению способствует и повышенная резорбция сахаридов из пищеварительного тракта под влиянием тироксина. Гипергликемия стимулирует выработку инсулина, но т.к. тироксин активирует инсулиназу в печени, то быстро возникает инсулярная недостаточность. Уменьшение содержания гликогена в печени рефлекторно стимулирует выход жира из депо. Сами гормоны щитовидной железы обладают жиромобилизующим действием и в этом им помогает адреналин - мощный активатор липаз. Кроме того, тироксин тормозит ферменты пентозного цикла, т.е. уменьшает образование холестерина и жира из глюкозы. Комплексным результатом такого воздействия является резкое исхудание.

В связи с гипертермией, повышенной скоростью кровотока, увеличивается потоотделение, а также потеря воды при дыхании. Диурез увеличивается. Механизм окончательно не выяснен, но установлено, что белки соединительной ткани под влиянием тироксина становятся менее гидрофильными и теряют связанную воду. Кроме того, тироксин увеличивает образование оксидационной воды, образующейся при распаде жиров, белков. Все это приводит к гиперволемии и, следовательно, к уменьшению секреции альдостерона и вазопрессина. Возникают полиурия с потерей Na. Этому способствует увеличение клубочковой фильтрации в почках из-за повышенной работы сердца и АД.

2. Гипофункция щитовидной железы.

Причина дефицита гормонов щитовидной железы может быть связана с нарушением синтеза гормонов или с недостатком тиреотропина. В 1-ом случае речь идет о гипотериозе первичном, периферическом, во 2-ом - о гипотериозе вторичном, центральном. При третичном, центрально-гипоталамическом гипотериозе дефект заключается в снижении выработки тиреолиберина. При периферическом гипотиреозе уровень тиреотропина обычно повышен. При наличии центрального гипотиреоза тиреотропин в крови отсутствует.

Первичная гипофункция щитовидной железы.

Ее возникновение у взрослых чаще всего связано с развитием хронического аутоиммунного процесса, а у детей с гипоплазией или аплазией щитовидной железы. Порок развития может быть вызван йодной недостаточностью, дефектом ферментных систем, участвующих в синтезе гормонов, появлением запретного клона лимфоцитов-киллеров, несущих на своей поверхности рецепторы, способные взаимодействовать с клетками щитовидной железы.

При недоразвитии щитовидной железы формируется кретинизм, который характеризуется рядом тяжелых необратимых нарушений со стороны психики, что связано с недостаточной дифференцировкой тканей ЦНС для чего необходимы тиреоидные гормоны. В зрелом возрасте гипотиреоз вызывает умственные нарушения обратимого характера, замедление мышления, безразличие, сонливое состояние.

Наиболее постоянным и характерным признаком при гипотиреозе является замедление всех процессов обмена веществ, угнетение расщепительной и окислительной фазы обменных реакций. Это приводит к ограничению метаболизма с преобладанием анаболических процессов. Суммарным выражением этих процессов является снижение продукции тепла (больные не переносят холод). Пониженное окисление жиров приводит к гиперхолестеринемии и ожирению. Этому способствует физическая и психическая инертность таких больных, т.к. гормоны ЩЖ являются главными стимуляторами ЦНС. У взрослых людей концентрация холестерола в сыворотке крови колеблется в широких пределах и не может использоваться для определения тиреоидного статуса, у маленьких детей повышенное содержание холестерина служит довольно важным диагностическим показателем и должно настораживать врача в отношении возможного гипотиреоза.

В отсутствие тироксина снижается способность адреналина активировать ферменты гликогенолиза. Уменьшается всасывание гексоз в ЖКТ из-за недостаточной активности гексокиназы. Все это приводит к гипогликемии.

Снижение катаболизма белка ведет к перестройке структур соединительной ткани и повышению ее гидрофильности. Накапливаются кислые гликозоаминогликаны. Муцин, обладающий большой гидратационной способностью, является основным материалом, удерживающий воду и соли в тканях. Задержка солей и воды в тканях приводит к гиповолемии и задержке жидкости в организме с развитием слизистого отека кожи (микседема - слизистый отек).

Снижение действия катехоламинов на сосудистый тонус и отсутствие стимулирующего влияния тироксина на сурдечную мышцу приводит к снижению артериального давления, замедлению пульса. Заместительное введение тироксина или в ряде случаев йодистого калия, как правило, оказывает выраженный лечебный эффект, кроме врожденных форм кретинизма, связанных с аплазией щитовидной железы.

Патофизиология паращитовидных желез.

Основной регулятор секреторной активности паратиреоидных клеток и синтеза паратиреоидного гормона - концентрация ионизированного кальция во внеклеточной жидкости. Уровень секреции ПТГ в норме изменяется в течение суток. Максимум он достигает в поздние ночные часы или под утро. Низкая концентрация Са+2 вызывает секрецию и синтез гормона, а высокая - ингибирует оба процесса, хотя и не полностью. Даже при высоких концентрациях кальция в крови небольшая постоянная секреция ПТГ сохраняется. Это объясняется стимулирующим действием катехоламинов на бета-адренорецепторы, поэтому их блокада приводит к развитию гипокальциемии. С этим же связано развитие гиперкальциемии, у больных с феохромоцитомой.

Фосфат не обладает прямым эффектом на ПТГ-секретирующие клетки. Однако увеличение концентрации фосфата в сыворотке крови снижает содержание ионизированного кальция тем самым опосредованно стимулирует секрецию ПТГ. Поэтому при нарушении экскреции фосфата почками наблюдается вторичная стимуляция паращитовидных желез, приводящая к их гипертрофии и гиперплазии. Основным местом действия ПТГ являются почки и костная ткань. В почках ПТГ стимулирует реабсорбцию ионов кальция в дистальных канальцах и ингибирует реабсорбцию РО42- в проксимальных и дистальных отделах канальца. Снижение содержания неорганического фосфата в плазме и усиление чувствительности костной ткани к действию ПТГ способствует мобилизации кальция из костей.

Кроме того, ПТГ в почках стимулирует конверсию менее активной формы витамина Д3 (25(ОН)Д3) в 1,25 (ОН)2Д3 наиболее активную форму витамина Д3. Этот гормон стимулирует всасывание кальция в кишечнике и способствует повышению его содержания в крови. Действие ПТГ на кость приводит к мобилизации кальция и переходу его в жидкие среды организма. Каждая кость находится в состоянии постоянной перестройки, неустанно резорбируется и создается. Костные клетки, остеоциты, остеобласты и остеокласты являются лишь разными стадиями одного клеточного типа. Остеокласты резорбируют кость, остеобласты создают ее, Остеоциты поддерживают метаболические функции "стабильной" кости. ПТГ вызывает активацию остеобластов с последующим образованием ими гуморального фактора, активирующего остеокласты и при высоких уровнях ПТГ преобладает реабсорбция кости: происходит ее деминерализация, при этом распадается и органический матрикс кости с увеличением содержания гидроксипролина и оксипролина, щелочной фосфатазы в крови и моче. Это служит дополнительным диагностическим признаком гиперпаратиреоза. Кроме того, в ответ на действие ПТГ в костной ткани выделяются протеолитические ферменты, разрушающие костную ткань; ПТГ приводит к местному накоплению органических кислот (лактат, цитрат), растворяющих костный кальций; ПТГ активирует транспортные системы для кальция и фосфора, которые "откачивают" кальций из костей в экстрацеллюлярную жидкость. В результате всех этих процессов содержание кальция в крови повышается (величины 15-20 мг% не совместимы с жизнью).

Гиперпаратиреоз

Обычно различают первичный гиперпаратиреоз, вызванный аденомой околощитовидных желез, и вторичный гиперпаратиреоз, при котором гиперплазия паращитовидных желез связана с вторичной гиперпродукцией ПТГ в ответ на гипокальциемию, компенсирующей потерю кальция из организма, например, при нефропатиях, когда почки утрачивают способность реабсорбировать кальций или утрачивают способность образовывать активную форму витамина Д3(1,25(ОН)2Д3). Например, при хронической почечной недостаточности. Поэтому оправданно используют термины гиперкальциемический гиперпататиреоз (соответствует первичной форме) и нормокальциемический гиперпаратиреоз (соответствует вторичной форме). Редко встречаются гиперфункциональные карциномы паращитовидных желез и гиперпаратиреозы эктопического происхождения. В последнем случае говорят о синдроме неметастатической гиперкальциемии (гиперкальциемию вызывают и метастазы многих злокачественных опухолей в костях без увеличения секреции ПТГ, через активацию ПГЕ2).

При первичном гиперпаратиреозе гиперкальциемия часто долго не проявляется клинически, поэтому компенсированные формы гиперпаратиреозов (без резорбции костей) до появления анализаторов, определяющих содержание кальция в крови, клиницистами не распознавалось. Длительно повышенный уровень кальция в клубочковом фильтрате способствует образованию почечных камней и развитию нефрокальциноза, а это способствует возникновению полиурии и присоединению инфекции. Очень часто цистопиелит является первым клиническим признаком гиперпаратиреоза, который заставляет больного обратиться к врачу. Отложение кальция в поджелудочной железе может стать причиной появления симптомов острого панкреатита. В выраженных клинических случаях мобилизация кальция из костей приводит к их деминерализации и патологическим переломам, к возникновению костных кист, "коричневых" опухолей (опухолевое накопление остеокластов). В этом случае говорят о болезни Реклингаузена или гиперпаратиреоидной остеодистрофии.

Лечение первичных гиперпаратиреозов только хирургическое - удаление аденомы. С патофизиологической точки зрения важно, что после удаления аденомы больной находится под угрозой гипокальциемического тетанического криза, т.к. оставшиеся паратиреоидные клетки заторможены по механизму обратной связи предшествующей гиперкальциемией и требуется довольно много времени для восстановления их функции.

Гипопаратиреоз.

Возникновение гипопаратиреоза чаще всего связано с аутоиммунным процессом или с удалением ПЩЖ при операциях на щитовидной железе по поводу тиреотоксикоза.

Основным клиническим признаком является тетания. Тонически-клонические судороги мышц возникают при понижении содержания кальция до 8 мл%. Генерализация судорог у детей может может вызвать ларингоспазм и стать причиной смерти. Усиление возбудимости скелетной мускулатуры является следствием изменений в нервно-мышечных синапсах, снижения содержания ионизированного кальция и относительного увеличения натрия. Развитие судорог возникает только при снижении содержания ионизированного кальция в крови (несвязанного). В условиях алкалоза связь ионов кальция с альбумином увеличивается и содержание ионизиров. кальция снижается, поэтому факторы, способствующие развитию алкалоза (гипервентиляция при боли, рвота) провоцирует возникновение судорог.

Полная недостаточность гипофиза или гипопитуитаризм.

В основе гипопитуитаризма могут лежать различные причины, приводящие к частичной или полной утрате функции передней и задней долей гипофиза. По происхождению его можно разделить на первичный и вторичный.

Первичный является следствием отсутствия или разрушения секретирующих клеток гипофиза, тогда как 2-ный связан с дефицитом стимулирующих влияний на секрецию гипофизарных гормонов, вызванных нарушением сосудистых и (или) нервных связей с мозгом на уровне ножки гипофиза, гипоталамуса. Недостаточная секреция гормонов аденогипофиза в этом случае связана с отсутствием выделения рилизинг-гормонов, а задней доли - результат отсутствия синтеза и аксонального транспорта гормонов (окситоцина, вазопрессина) в переднем гипоталамусе.

1-ный гипопитуитаризм может быть следствием ишемического некроза вследствие спазма сосудов гипофиза в ответ на кровопотерю. Гипопитуитаризм той или иной степени развивается почти у 32% женщин, перенесших кровотечение при родах. Во время беременности отмечается заметное увеличение размеров гипофиза под действием эстрогенов и увеличивается чувствительность его сосудов к сосудосуживающим влияниям. Степень некроза гипофиза и последующего гипопитуитаризма зависят от тяжести кровопотери. Наиболее важным указанием на развитие некроза гипофиза в такой ситуации служит отсутствие способности к лактации в послеродовом периоде и восстановления менструального цикла.

Клинические проявления гипопитуитаризма не возникают до тех пор, пока не будет разрушено 70-75% ткани аденогипофиза, а для развития полного гипопитуитаризма необходимо, чтобы было разрушено не менее 90-95% всего гипофиза. В связи с этим у многих больных с некрозом гипофиза минимальные признаки гипопитуитаризма могут быть не выявлены в течение длительного времени или вообще не обнаружены. В настоящее время наиболее частой причиной гипопитуитаризма среди взрослого населения является опухоль гипофиза (хрофобная аденома) при этом, как правило, нарушается преимущественно функция передней доли гипофиза. Такие причины гипопитуитаризма как туберкулез, сифилис стали встречаться редко. С другой стороны, признаки гипофункции гипофиза начали выявляться при более подробном исследовании больных с другими заболеваниями. Почти у 50% больных с гемохроматозом, у которых частым и ранним симптомом является снижение половой функции, обнаруживаются признаки нарушения секреции гонадотропинов, кортикотропина. Причина этих нарушений заключается в отложении железа в гипофизе, что часто наблюдается при гемохроматозе.

Все чаще причиной гипопитуитаризма (как 1-ного, так и 2-ного) становится применение ионизирующего излучения при лечении злокачественных заболеваний органов головы и шеи (рак носоглотки, опухоли мозга и т.д.). Наиболее частым проявлением гипопитуитаризма у детей в этих случаях бывает задержка роста или полового созревания, тогда как у взрослых на первый план выступают симптомы гонадотропной недостаточности. У детей гипофиз более чувствителен к радиации, чем у взрослых. Признаки и симптомы гипопитуитаризма варьируют в зависимости от степени снижения секреции отдельного гипофизарного гормона и скорости развития заболевания. При полном гипопитуитаризме они могут возникнуть уже через несколько часов (несахарный диабет) или дней (недостаточность надпочечников), но, как правило, признаки и симптомы прогрессируют медленно, что не позволяет своевременно поставить диагноз.

При полном гипопитуитаризме нарушение секреции соматотропина вызывает снижение синтеза нуклеиновых кислот, белка. Нарушается задержка в клетках аминокислот, солей (Ca, Mg, P). Все это приводит к атрофии тканей, кожи, выпадению волос, уменьшению размеров внутренних органов. Отмечется кариес и выпадение зубов. Понижается сопротивляемость к инфекциям. Недостаток тиреотропина приводит к снижению содержания в крови гормонов щитовидной железы, что приводит к уменьшению содержания АТФ в клетках. Это усугубляет нарушения белкового анаболизма, процессов регенерации, т.е. усиливаются атрофические изменения в тканях. Из-за недостатка этих гормонов возникает брадикардия, гипотермия, снижается память. Возникает депрессия, сонливость. Больные становятся безразличными к окружающему и даже к собственной участи. Уменьшение или отсутствие выработки кортикотропина приводит к снижению содержания глюкокортикоидов в крови, возникает выраженная гипотония. В результате снижения активности ферментов пентозного цикла уменьшается образование жира из глюкозы. Больные, как правило, испытывают отвращение к пище и в результате комплексной гормональной недостаточности - резкое исхудание. Все это: гипотония, гипотермия, гипогликемия, брадикардия приводят к выраженной адинамии. Небольшая физическая нагрузка может вызвать значительное падение артериального давления.

Уменьшение выработки гонадотропных гормонов приводит к исчезновению вторичных половых признаков, аплазии полового аппарата, импотенции у мужчин и нарушению менструального цикла у женщин. Если в дальнейшем в патологический процесс вовлекается гипоталамус и задний гипофиз, то присоединяются симптомы несахарного диабета.

Весь вышеописанный синдром, сходный с катастрофически быстро приближающимся старением организма носит название синдрома Симмонуса.

Нарушение функции заднего отдела гипофиза.

Недостаточность выработки вазопрессина (несахарный диабет).

Недостаточность секреции вазопрессина может возникнуть:

1. при поражении соответствующих гипоталамических ядер (травма, нарушение кровообращения и т.д.)

2. при нарушении транспорта гормона по аксонам в нейрогипофиз, например, при кровоизлияниях;

3. при разрушении нейрогипофиза.

Несахарный диабет в своем развитии часто проходит три фазы: на 1-ый или 2-ой день после операции на гипофизе или гипоталамусе появляется полиурия (1 фаза). Спустя 4-5 дней она сменяется олигурией (2 фаза) и еще через 4-5 дней сменяется постоянной полиурией (3 фаза).

1-ая фаза связана с дефицитом вазопрессина, вследствие транзиторного паралича нейросекреторной функции в ответ на повреждение. Затем по мере дегенерации клеток в кровь попадают большие количества гормона из депо, возникает олигурия и, наконец, в результате стойкой утраты функции нейросекреторных клеток переднего гипоталамуса (супраоптических, паравентрикулярных) возникает стойкая полиурия. Суточное количество мочи может доходить до 10 л и больше (описаны случаи, когда количество мочи превышало 40 л). Относительная плотность мочи очень низкая (1002-1003) и не меняется в течение суток. Постоянное ощущение жажды, сухость во рту и мучительное чувство внутреннего жара, заставляют больных много и часто пить. При ограничении поступления жидкости легко возникает клеточная дегидратация (патогенез возник. р-в см. лекцию по ВСО).

Синдром неадекватной продукции вазопрессина.

Неадекватная гиперсекреция вазопрессина может быть обусловлена патологией нейрогипофиза или быть эктопической, связанной с онкологическими заболеваниями (мелкоклеточные бронхогенные карциномы).

Гиперпродукция вазопрессина ведет к задержке воды с развитием положительного водного баланса, проявляющемся необъяснимым нарастанием массы тела. Из-за равномерного распределения жидкости в организме выраженных отеков не возникает. Задержка жидкости приводит к гиперволемии, в результате тормозится секреция альдостерона и увеличивается секреция ПНУФ (предсердного натрийуретического фактора), что ведет к потере натрия с мочой и развитию гипонатриемии. Возможно появление симптомов водной интоксикации (при снижении уровня натрия в плазме ниже 120 ммоль/л, следует вспомнить опыт с водным отравлением). Ограничение потребления жидкости предупреждает появлением клинической симптоматики.