ЭНДОКРИННЫЕ ЖЕЛЕЗЫ, МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ, ИХ РЕГУЛЯЦИЯ

Клиническая эндокринология отражает современные достижения в изучении желез внутренней секреции, их регуляции, тканевого метаболизма, успехи в синтезе новых гормональных препаратов. В последние годы получены новые данные, в частности о рилизинг-гормонах, промежуточных продуктах гормональной регуляции, гормонально-рецепторных взаимосвязях, изменившие наши представления о патогенезе ряда заболеваний, о терапевтических подходах.

Изложению клиники наиболее распространенных эндокринных заболеваний целесообразно предпослать современные представления о гормонах, их биосинтезе, нервно-гормональной регуляции и механизме их периферического действия.

Гормоны — биологически активные вещества, образующиеся в эндокринных железах и действующие на удаленные от места их секреции органы и ткани организма (дистантность действия), а также на метаболические процессы. Высокая биологическая активность гормонов обусловлена повышенной чувствительностью тканей-мишеней к действию определенного гормона. Физиологическое действие гормона осуществляется в очень малых дозах, при небольших концентрациях в крови. Строгая направленность действия гормона только на определенные органы и ткани характеризует его специфичность. Гормоны участвуют в нервно-гуморальной регуляции жизнедеятельности организма и влияют по существу на все виды обмена веществ на органном, клеточном и субклеточном (молекулярном) уровне.

К эндокринным железам относятся следующие: гипофиз, шишковидное тело, щитовидная железа, паращитовидные железы, вилочковая железа (тимус), надпочечники, эндокринная часть поджелудочной железы, половые железы. В этих железах синтезируются и секретируют в кровь следующие гормоны.

Новая номенклатура гормонов рекомендована Комиссией по биохимической номенклатуре Международного общества чистой и прикладной химии и Международного биохимического общества.

В настоящее время установлено, что гормоны могут синтезироваться не только в железах внутренней секреции. Например, в гипоталамусе образуются гормоны, влияющие на синтез и секрецию тропных гормонов гипофиза. Слизистая оболочка пищевого канала продуцирует вещества, обладающие свойствами гормонов,— гастрин, секретин, панкреозимин и др. Юкстагломерулярный аппарат почек секретирует ренин и ангиотензин. Известны тканевые гормоны (гиста-мин, ацетилхолин, серотонин, кинины), которые образуются и действуют в определенных тканях,— гормонои-ды. В последние годы выделены простагландины (Эйлер) — биологически активные вещества, определяющие проницаемость клеточных мембран и транспорт веществ через них.

Основная функция гормонов сводится к сохранению физиологического постоянства внутренней среды организма — гомеостаза. При различных сильных внешних и внутренних раздражениях предъявляется повышенная потребность в секреции определенных гормонов, способствующих восстановлению физиологического равновесия в организме. Селье выдвинул учение о стрессе как о неспецифической реакции организма в ответ на действие различных раздражителей, в результате которой повышаются активность гипоталамуса, продукция кортикотропина и кортизола. Перенапряжение этой системы адаптации и повреждение связанных с ней органов и тканей могут привести к развитию болезней адаптации. В настоящее время доказано, что в реакции стресса участвует не только гипоталамус-гипофиз-корковое вещество надпочечников, но и другие отделы центральной нервной системы и эндокринные железы. Однако нельзя абсолютизировать роль организма во взаимодействии с внешней средой, недоучитывать значения специфических патологических процессов в зависимости от характера этиологического фактора и тем более переносить закономерности стрессовых реакций на объяснение социальных явлений (Г. И. Царегородцев, 1966).

Нарушения функции эндокринных желез по типу гипер- или гипофункции, приводящие к развитию эндокринной патологии, возможны как вследствие поражения самих желез, так и в результате нарушений на различных уровнях их регуляции.

Синтез и секреция гормонов регулируется воздействием нескольких звеньев: циркулирующих в крови гормонов, тройных гормонов гипофиза и рилизинг-гормонов. Действие на секрецию гормонов, циркулирующих в крови, осуществляется по механизму обратной связи: повышение уровня циркулирующего гормона ведет к угнетению секреции его соответствующей железой, снижение уровня гормона — к усиленному выделению. К гуморальным факторам регуляции относятся также продукты метаболизма. Так, гипергликемия стимулирует секрецию инсулина р-клетками поджелудочной железы, в то время как снижение гликемии сопровождается угнетением секреции инсулина и повышением выделения глюкагона.

Поступающие в кровь гормоны связываются с белками плазмы, которые выполняют транспортную функцию и сохраняют часть гормонов в неактивной форме. Комплексирование с белками защищает гормоны от воздействия химических и ферментативных факторов.

Биосинтез гормонов проходит в несколько этапов. Образованию активного гормона предшествует ряд стадий синтеза малоактивных соединений — предшественников гормона. Например, предшественником инсулина является проинсулин, адреналина — норадреналин и т. д.

К регуляторам синтеза и секреции гормонов относятся тропные гормоны гипофиза, изменяющие активность периферических желез. Так, тиротропин обеспечивает секрецию тиреоидных гормонов, кортикотропин стимулирует функцию коры надпочечных желез и т. д. Тропные гормоны гипофиза не только регулируют функцию периферических желез, но и непосредственно влияют на некоторые метаболические процессы, а также на те органы и ткани, на которые действуют гормоны соответствующих периферических желез. Например, соматотропин стимулирует рост скелета, синтез белка, липолиз, синтез РНК- Тиротропин, подобно тиреоидным гормонам, усиливает метаболизм белков, углеводов и др.

Интенсивность выделения тропных гормонов гипофиза определяется уровнем в крови гормонов соответствующих периферических желез по принципу обратной связи: чем выше уровень гормона в крови, тем меньше секреция тропного гормона. Длительное повышение или снижение секреции тропных гормонов, вызванное поражением гипофиза воспалительным или опухолевым процессом, может сопровождаться гипер- или гипофункцией соответствующей периферической железы или нарушениями метаболизма.

Ведущая роль в регуляции секреции тропных гормонов гипофиза принадлежит гипоталамусу . В супраоптических и паравентрику-лярных ядрах передней гипоталамической области находятся нейросекреторные клетки, синтезирующие нейрогормоны — вазопрессин и окситоцин, которые депонируются в задней доле гипофиза — нейрогипофизе. В гипоталамусе вырабатываются биологически активные вещества, оказывающие стимулирующее влияние на секрецию тропных гормонов аденогипофиза. Это рилизинг гормоны — «освобождающие» гормоны. К настоящему времени выделены рилизинг-гормоны по отношению ко всем тропным гормонам гипофиза . По отношению к некоторым из них выделены рилизинг-ингибирующие гормоны. Например, соматостатин-рилизинг-гормон ингибирует продукцию соматотропина. Из гипоталамуса через портальную систему рилизинг-гормоны поступают в аденогипо-физ, воздействуя на его секреторные клетки.

Некоторые рилизинг-гормоны не только выделены в чистом виде, но и синтезированы, что дает возможность применять их в клинической практике. Например, тиротропин-рилизинг-гормон применяется в диагностике и лечении при заболеваниях щитовидной железы.

В соответствии с принципом обратной связи гормоны периферических желез влияют на гипофиз и гипоталамус; гормоны гипофиза, в свою очередь, оказывают задерживающий эффект на гипоталамус как посредством периферических гормонов, так и прямым путем (короткий механизм обратной связи). Введение в организм больших доз периферических гормонов вызывает торможение тропных гормонов. Так, введение больших доз эстрогенов, вызывая торможение синтеза гонадотропин-рилизинг-гормо-нов и соответственно гонадотропной функции гипофиза, препятствует секреции андрогенов, способствующих прогрессированию рака предстательной железы (гормональная кастрация).

Влияние коры большого мозга на функцию эндокринных желез, в равной мере как и других отделов центральной нервной системы (ретикулярной формации, лимбического комплекса), осуществляется через гипоталамус, возможно путем мобилизации катехоламинов и холинергических веществ. Поражение гипоталамуса может привести к нарушению функции периферических эндокринных желез. В клинике гипоталамического синдрома нередко встречается полиморфизм эндокринных расстройств, отражающих нарушение функции одной или нескольких эндокринных желез. Это стало основанием к выделению периферических и центральных форм эндокринных заболеваний.

В настоящее время представления о механизме действия периферических гормонов изменились. Основное значение отводится влиянию гормона на клеточные мембраны, взаимодействию его с белками-рецепторами и изменению внутриклеточных ферментативных процессов. При этом одни гормоны не проникают в клетки, другие — проходят через мембраны и воздействуют на цитоплазму и ядро.

К первым относится группа нестероидных гормонов (глюкагон, инсулин, адреналин, тропные гормоны гипофиза). Механизм их действия можно проследить на примере инсулина. Инсулин соединяется на клеточной мембране с рецептором-липопротеином и ведет к повышению активности аде-нилциклазы. Аденилциклаза в цитоплазме клетки вызывает превращение аденозинтрифосфата (АТФ) в циклический 3-, 5-аденозинмонофосфат (цАМФ). Циклический АМФ является биологически активным веществом, вызывающим ряд свойственных гормону эффектов. Следовательно, цАМФ служит посредником в механизме действия гормонов на клеточном уровне.

Стероидные гормоны (кортикостероиды, андрогены, эстрогены, гестагеы) проникают через мембрану клеток и взаимодействуют в цитоплазме с рецепторами. Комплекс рецептор — гормон вызывает усиление синтеза РНК в ядрах клеток как на уровне транскрипции — биосинтеза информационной РНК, так и на уровне трансляции-информации в различные белковые структуры клеток, о чем можно судить по увеличению содержания транспортной и рибосомной РНК.

Среди механизмов внутриклеточного действия гормонов на взаимодействие гормонов с ферментами указывает и влияние гормонов на генетическую информацию. В последнем случае гормон действует на ген, именно на ядерную ДНК, ведет к образованию ферментов, реализующих действие гормона.

Конечным этапом тканевого действия гормона является его инактивация. Этот процесс осуществляется преимущественно в печени путем связывания его с глюкуроновой или серной кислотой или действия ферментов. Часть гормонов выделяется с мочой.

Для оценки каждой эндокринной функции следует учитывать все звенья сложной системы действия гормона от места его образования до конечного эффекта. Создано представление о физиологической структуре каждой эндокринной функции (В. Б. Розен, 1980). Она включает в себя следующие компоненты: 1) биосинтез и секрецию гормонов в железе. 2) регуляцию и саморегуляцию функций железы; 3) транспорт секретируемых гормонов в крови; 4) метаболизм гормонов на периферии, их экскрецию; 5) взаимодействие гормонов с реагирующими тканями.

В развитии той или иной эндокринной патологии, обусловленной недостатком или избытком гормонов, следует учитывать не только уровень секреции гормона, его абсолютное содержание в крови и тканях, но и эффективность действия на периферии. При нормальной продукции гормона возможно нарушение периферической: эффекта, снижение чувствительности периферических тканей. В таком случае речь идет об относительной гормональной недостаточности (В. Г. Баранов, 1977). Таков механизм развития некоторых форм сахарного диабета. Таким образом, нарушение любого компонента эндокринной функции может привести к ее расстройству и развитию заболевания.

Возрастающий интерес к эндокринологии со стороны биологов и врачей различных специальностей обусловлен не только новыми открытиями широким распространением гормонов в качестве лечебных средств и прогрессирующим ростом заболеваемости; некоторыми эндокринными заболеваниями, но главное — установлением, общебиологической роли гормонов, участия их в регуляции жизнедеятельности организма в норме и патологии. Эндокринные железы играют чрезвычайно важную и многогранную роль в регуляции различных обменных процессов, в поддержании гомеостаза, функции нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и других систем, имеют особое значение в процессах правильного развития растущего детского организма. В связи с этим нарушение функции тех или иных желез внутренней секреции проявляется рядом специфических и неспецифических симптомов. Большое, в ряде случаев первостепенное, значение в диагностике заболеваний эндокринной системы занимает тщательно собранный анамнез, опрос по системам, детальное общее физическое обследование, позволяющее нередко при первом ознакомлении с больным правильно поставить диагноз, который затем подтверждается различными дополнительными (лабораторными, рентгенорадиологическими, инструментальными) методами исследования. Несмотря на общность и неспецифичность ряда жалоб, они все же нередко имеют свои особенности и позволяют заподозрить патологию эндокринной системы.

АНАМНЕЗ

В связи с важной ролью нейроэндокринной системы в регуляции различных видов обмена веществ, в первую очередь углеводного, водно-электролитного, частой, в ряде случаев доминирующей жалобой больных является общая слабость и как крайнее проявление ее — ние функции нервной системы. В первую очередь это касается тиреотоксикоза, при котором расстройства психоэмоциональной сферы выступают на первый план и наряду с нарушением функции сердечно-сосудистой системы являются основными клиническими симптомами, позволяющими поставить диагноз с малой вероятностью ошибки. Это главным образом повышенная нервная возбудимость, раздражительность, неусидчивость, плаксивость, быстрая смена настроения (тахипсия), вазомоторная лабильность. Указанные симптомы отличаются устойчивостью и длительностью.

Симптомы вегетоневроза свойственны также патологическому климаксу, при котором, однако, больше выражены вегетативные нарушения (приливы к верхней части туловища, чувство жара, сердцебиение, сопровождающееся нередко болью колющего характера в области сердца). Эмоциональная лабильность, повышенная возбудимость является одним из проявлений гиперэстрогенизма (перед менструацией).

Для гипотиреоза в отличие от тиреотоксикоза характерен брадипсихизм — сонливость, ослабление памяти, медлительность речи и движений. При развитии заболевания в раннем детском возрасте или при врожденном, нелеченном гипотиреозе психическое развитие нарушается вплоть до кретинизма. Выраженная сонливость может быть при синдроме Пархона и заболеваниях гипоталамуса. Нарушение психики развивается при частых и тяжелых приступах гипогликемии (инсулома, неправильное лечение больных сахарным диабетом с лабильным течением и частыми гипо-гликемическими комами). Изменение в характере, сонливость, ослабление памяти, иногда приступы тоски, страха, беспокойства могут быть при гипо-паратиреозе, болезни Иценко—Кушинга; апатия, безразличие к окружающим и к себе, негативизм, отсутствие инициативы, чувства коллективизма, ослабление памяти — при пангипопитуитаризме; рассеянность внимания у детей нередко наблюдается при адипозогенитальной дистрофии.

Головная боль — частый симптом при эндокринных нарушениях. При опухолях гипофиза, акромегалии она отличается упорством, постоянством, иногда возникает в виде приступов, по типу мигренеподобной охватывает всю голову или локализуется преимущественно в области лба, глазниц, висков, трудно поддается симптоматическому лечению. Головная боль, как проявление артериальной гипертензии, беспокоит больных болезнью Иценко—Кушинга, синдромом Конна, нередко гипотиреозом, бывает пульсирующей при тиреотоксикозе. Периодическая головная боль характерна гипооваризму. Приступы пульсирующей головной боли, сопровождающейся беспокойством, головокружением, чувством страха, дрожанием тела, иногда нарушением слуха, зрения, психомоторной возбудимостью и рядом вегетативных проявлений (побледнение, а в конце приступа — покраснение лица, повышенная потливость, сердцебиение), характерны для феохромоцитомы.

Нередким проявлением патологии эндокринной системы является поражение периферической нервной системы. Боль в ногах, парестезии, судороги икроножных мышц — важный симптом диабетической нейропатии. Тянущая боль в конечностях наблюдается при акромегалии, болезни и синдроме Иценко—Кушинга (псевдо-радикулярный синдром, связанный со спондилоартрозом или остеопорозом конечностей и позвоночного столба). Периодические приступы парестезии, онемения конечностей вплоть до парезов и параличей отмечаются при гиперальдостеронизме.

Судороги из-за повышенной нервно-мышечной возбудимости возникают при гипопаратиреозе. В легких случаях появляются парестезии («ползание мурашек»), в более выраженных — судороги мышц нижних конечностей, реже — верхних конечностей, при тяжелом течении — судороги мышц туловища, диафрагмы, лица. Происходит сгибание рук в локтях и адинамия. Адинамия — иатогномоничный симптом хронической недостаточности коры надпочечников. При этом она отличается постоянством и резко усиливается к концу дня. В тяжелых случаях из-за выраженной общей мышечной слабости больные не в состоянии не только ходить, но даже стоять, им трудно жевать, глотать, разговаривать. При отсутствии соответствующего лечения мышечная слабость прогрессирует.

Адинамия является также характерным симптомом гипопитуитаризма, особенно при вовлечении в процесс коры надпочечников (вторичный гипокортицизм), когда она напоминает таковую при болезни Аддисона.

Выраженная мышечная слабость нередко беспокоит больных токсическим зобом. В отличие от других заболеваний при тиреотоксикозе преимущественно понижается тонус мышц пояса и проксимальных отделов верхних и нижних конечностей. Больному трудно подниматься из положения сидя на корточках, по лестнице; общая слабость при этом сочетается с эмоциональной лабильностью и моторной возбудимостью.

Мышечная слабость, повышенная утомляемость, снижение трудоспособности характерны для больных сахарным диабетом, гипотиреозом, болезнью Иценко—Кушинга (в более поздней стадии).

Значительная мышечная слабость (адинамия) свойственна первичному гиперальдостеронизму (синдром Конна). Отличается приступообразным течением, захватывает преимущественно мышцы ног, иногда по типу паралича, который самостоятельно проходит спустя несколько дней, а затем вновь появляется. В межприступый период больные чувствуют себя удовлетворительно, иногда отмечая незначительную мышечную слабость.

Частым проявлением патологии эндокринной системы является измене лучезапястных суставах, выпрямление и сведение пальцев («рука акушера»), ноги при этом вытягиваются, стопы поворачиваются внутрь, пальцы сгибаются. Тетанические судороги могут возникать под влиянием различных провоцирующих факторов (инфекция, интоксикация, мышечное напряжение, переохлаждение, повышенное психическое напряжение и т. д.) или самостоятельно. Они резко болезненны, не сопровождаются потерей сознания, непроизвольным мочеиспусканием, прикусом языка.

Жажда и полиурия — ведущий синдром сахарного и несахарного диабета. Полиурия при сахарном диабете обычно умеренно выражена (2,5— 3 л), однако в ряде случаев может достигать 10 л и более. Характерно частое обильное мочеиспускание преимущественно днем, что связано со значительной гипергликемией после приема пищи. Ночью диурез повышен незначительно, никтурия (при нормальном функциональном состоянии почек) не характерна. У детей нередко отмечается энурез. У детей старше двух лет энурез наблюдается также при адипозогенитальнои дистрофии.

Сильная жажда и высокая полиурия (10 л и более) как днем, так и ночью характерна для несахарного диабета; может быть одним из симптомов тотального гипопитуитаризма, тяжелой формы акромегалии при опухоли задней доли гипофиза; наблюдается иногда при патологии диэнцефальной области, диэнцефальной форме климактерического невроза; никтурия — при хронической недостаточности коры надпочечников. Умеренно выраженная жажда и полиурия — проявление гиперпаратиреоза. Резкое уменьшение диуреза (олигурия) с высокой относительной плотностью мочи в сочетании с отечным синдромом наблюдается при гипергидропексическом синдроме Пархона.