

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ▶ АДГ – антидиуретический гормон
- ▶ АКТГ – адренокортикотропный гормон
- ▶ ГМ – головной мозг
- ▶ ГТ – гипоталамус
- ▶ ГТТ – гонадотропный гормон
- ▶ ГФ - гипофиз
- ▶ ДТЗ – диффузный токсический зоб
- ▶ ЖВС – железа внутренней секреции
- ▶ ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ▶ ЛГ - лютеинизирующий гормон
- ▶ НС – нервная система
- ▶ ОЦК – объем циркулирующей крови
- ▶ РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- ▶ СТГ – соматотропный гормон
- ▶ ТТГ – тиреотропный гормон
- ▶ ФСГ - фолликулостимулирующий гормон
- ▶ ЮГА – юкстагломерулярный аппарат

ПРИЧИНЫ ПАТОЛОГИИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Те или иные поражения нейрогормональной регуляторной системы, в том числе и ее эндокринного звена, могут быть первичными, самостоятельными, идиопатическими или вторичными, сопутствующими, симптоматическими, возникающими при каких-либо инфекционных, токсических, травматических, опухолевых, врожденных и других поражениях различных систем, органов и тканей организма.

ЭТИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ

1. Воспалительный процесс.
2. Нарушения кровообращения.
3. Опухоли.
4. Травмы: психическая, механическая.
5. Аутоиммунный процесс.
6. Наследственный дефект.
7. Алиментарный фактор.
8. Врожденное недоразвитие.
9. Синдром отмены.

МЕХАНИЗМЫ ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ

В большинстве случаев основным патогенетическим фактором в патогенезе эндокринных расстройств является гипо- или гиперфункция той или иной железы внутренней секреции, но они, в свою очередь, являются конечным звеном в механизме эндокринных нарушений и этому предшествуют другие звенья патогенеза.

В зависимости от уровня повреждения нейроэндокринной системы выделяют три основных механизма:

1. Нарушение механизмов центральной регуляции эндокринных функций.
2. Патологические процессы в самой эндокринной железе, в результате нарушается биосинтез и секреция гормонов.
3. Периферический, внежелезистый механизм: нарушается транспорт, метаболизм, реализация биологического действия гормонов.

НАРУШЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЭНДОКРИННЫХ ФУНКЦИЙ

Они могут быть прежде всего связаны с нарушением регуляции функции желез внутренней секреции корой головного мозга и некоторыми подкорковыми структурами. Роль коры головного мозга подтверждается тем, что психическая травма может стать причиной некоторых эндокринных расстройств, особенно функции половых желез, щитовидной железы. Большое значение придают ретикулярной формации ствола мозга и лимбической системе. Так, при повреждении ретикулярной формации ствола мозга происходит блокада выхода АКТГ при стрессовых ситуациях, это приводит к нарушению секреции гормонов коры надпочечников, то есть страдает процесс адаптации. При поражении лимбической области нарушается координация со стороны коры больших полушарий вегетативных и эндокринных функций гипоталамуса. Чаще же всего нарушения центральной регуляции эндокринных желез связаны с патологией гипоталамуса, главного центра регуляции вегетативных и эндокринных функций.

Нарушения в ГТ могут быть первичными и вторичными. Первичные – связаны с непосредственным действием причинного фактора на ГТ (опухоли, травмы, нарушения кровообращения, воспаления и т. д.). Вторичные – являются следствием нарушения регулирующих влияний на ГТ других отделов НС или это может быть следствием нарушений регуляторных отношений ГТ с периферическими нейроэндокринными образованиями. Нарушения эндокринной регуляции при патологии ГТ могут осуществляться двумя путями.

2 пути нарушения эндокринной регуляции:

1. Нейрогуморальный – трансгипофизарный путь
2. Нервно-проводниковый – паравипофизарный путь.

Нарушения трансгипофизарной регуляции эндокринных функций

Они носят трехступенчатый характер:

1 ступень – изменение секреции релизинг-факторов в гипоталамусе.

В ГТ вырабатываются либерины (стимулируют высвобождение тропных гормонов в аденоГФ) и статины (ингибиторы, тормозят высвобождение тропных гормонов в аденоГФ).

Либерины:

1. Кортикотропин – РФ (гормон CRF) кортиколиберин

2. Тиреотропин – РФ – тиролиберин

3. Соматотропин – РФ – соматолиберин

Гонадотропин – РФы – гонадолиберины:

4. РФ – фолликулостимулирующего гормона (ФСГ – РФ) – фоллиберин

5. РФ – лютеинизирующего гормона (ЛРФ) – люлиберин

6. Пролактин-релизинг-фактор (ПРФ) – пролактолиберин

7. Релизинг-фактор меланостимулирующего (МРФ) – меланолиберин

Ингибиторы – статины

1. Соматотропин – ингибирующий фактор – СИФ – соматостатин

2. Ингибирующий фактор меланостимулирующего гормона – МИФ - меланостатин

3. Пролактин-ингибирующий фактор (ПРФ) – пролактостатин

2 ступень – нарушение высвобождения тропных гормонов в аденогипофизе: АКТГ, СТГ, ТТГ, ГТТ.

3 ступень – нарушение продукции гормонов в соответствующих периферических железах внутренней секреции.

Исключение составляет соматотропный гормон. Он самостоятельно в разных органах вызывает изменения образования соматомединов – полипептидных гормонов, и через них оказывает свое биологическое действие.

Нарушения в эндокринной системе, связанные с участием трансгипофизарного трехступенчатого пути, обычно носят многожелезистый характер, так называемый **плюрингландулярный синдром**. Ярким примером является болезнь Иценко-Кушинга. При этом заболевании происходит избирательное поражение ГТ (1 степень), что вызывает увеличение секреции кортиколиберина → увеличение выработки АКТГ (2 степень) → увеличение функции пучковой зоны коры надпочечников (3 степень) → увеличение продукции кортизола - гиперкортицизм (болезнь Иценко-Кушинга). Такой же механизм может лежать в основе тиреотоксикоза и патологии других желез внутренней секреции.

Или обратная ситуация – при недостаточной секреции релизинг-факторов возникает гиподисфункция периферических желез. В основе подобных эндокринных расстройств лежит нарушение **прямой взаимосвязи** в нейроэндокринной системе.

Но эндокринные расстройства могут быть связаны с включением механизма обратной связи

Это обратное взаимодействие между периферическими железами и гипоталамо-гипофизарной системой. Например, при гепатитах и циррозах печени может нарушаться инактивация кортизола, вначале будут проявления гиперфункции надпочечников, но в последующем в связи с большой концентрацией кортизола угнетается образование в ГТ кортиколиберина, снижается выделение АКТГ, а затем и кортизола корой надпочечников, что со временем может вызвать атрофию пучковой зоны.

Такое же действие оказывает введение гормонов извне с лечебной целью. Так, длительное введение кортизона, гидрокортизона ведет к подавлению функции надпочечников. А проявится это нарушение, если резко отменить гормональную терапию – возникнет синдром отмены – в виде острой надпочечниковой недостаточности (острая гипотензия), так как растормаживание идет медленно. Отмена такой терапии обычно осуществляется, строго по схеме.

В другом случае, при гормонально активной опухоли сетчатой зоны коры надпочечников могут усиленно продуцироваться гормоны, обладающие андрогенными и эстрогенными свойствами – возникает аденогенитальный синдром. В частности, если опухоль сетчатой зоны развивается у женщин при усиленной продукции андрогенных гормонов, то возникает гетеросексуальный аденогенитальный синдром (больше продуцируются гормоны противоположного пола). Образовавшиеся в большом количестве гормоны андростендион и адреностерон по механизму обратной связи тормозят образование гонадолиберина, что приведет к снижению гонадотропных гормонов ГФ и подавлению функции женских половых желез. Одновременно появляются мужские половые признаки – маскулинизация: рост волос по мужскому типу, меняется тембр голоса, развитие мускулатуры, психика.

Необходимо отметить, что в механизме обратной связи может играть роль не только концентрация гормона в крови, но и его метаболитов, продуктов обмена, например, глюкозы, ионов кальция, то есть концентрация тех ингредиентов, которые специфически регулируют активность железы.

Есть еще механизм нарушения деятельности желез внутренней секреции с участием обратной связи

Дело в том, что в некоторых случаях в основе эндокринных расстройств может лежать процесс нарушения *саморегуляции*, то есть не срабатывает сам механизм обратной связи. Чаще всего это связано с изменением возбудимости нейронов ГТ. Здесь может быть два варианта нарушений механизма обратной связи.

1 вариант

– когда возбудимость нейронов ГТ снижена, тогда повышение концентрации гормонов не вызывает должного торможения выработки релизинг-факторов и соответствующего гормона гипофиза, то есть повышается порог возбудимости нейронов ГТ к тормозному действию, в результате ослабляется тормозное влияние. При этом будут проявления гиперфункции периферической железы. Примером может служить тиреотоксикоз. В этом случае чувствительность нейронов ГТ к тормозному действию тиреоидных гормонов снижена, это сопровождается увеличением продукции тиреотропин-релизинг-факторов, повышением ТТГ гипофиза, активацией функции щитовидной железы и выработки тироксина.

Такой механизм может лежать в основе и других заболеваний, например, болезни Иценко-Кушинга.

2 вариант

– когда наоборот повышается возбудимость (чувствительность) гипоталамических нейронов к тормозному действию, это сопровождается усилением тормозного влияния и проявляется гипофункцией железы. Считают, что в некоторых случаях задержка полового развития у мальчиков имеет центральный генез. Выработка тестостерона приводит к усиленному тормозному действию на нейроны ГТ, что снижает продукцию гонадолиберина и гонадотропных гормонов гипофиза, вызывая подавление функции половых желез и задержку полового созревания (дефицит тестостерона).

Причины изменения реактивности гипоталамических центров чаще связаны с психической травмой (возникает стойкий очаг возбуждения или разлитого торможения в ЦНС), либо с поражением непосредственно ГТ под влиянием различных факторов (гипоксия, нарушение метаболизма, интоксикация, воспаления, травмы и др.).

Нарушения парагипофизарной регуляции (минуя гипофиз)

Этот механизм связан с вегетативными центрами. В гипоталамусе находятся симпатические и парасимпатические ядра. Нервно-проводниковый путь осуществляет секреторное, сосудистое и трофическое влияние ЦНС на функцию ЖВС. Особенно этот путь играет большую роль в регуляции функций паращитовидных желез, островков Лангерганса поджелудочной железы и мозгового вещества надпочечников, так как для них это главный путь, а для остальных оба пути играют регулируемую роль (щитовидная железа – симпатическая НС и ТТГ). Нарушения парагипофизарной регуляции могут быть связаны с повреждением любого уровня нервно-проводникового пути.

Очень часто они связаны с состоянием коры ГМ – психическая травма вызывает вторичные нарушения вегетативных центров, либо могут быть первичные нарушения в ГТ с последующим вовлечением периферических желез. Примерами является адипозогенитальная дистрофия (см. ниже), гипертиреоз.

Особенность парагипофизарного пути, в отличие от трансгипофизарного, может быть связана еще и с повреждением в проводниках. При поражении симпатических волокон нарушается трофическая иннервация и чувствительность периферических желез к нервным и гуморальным влияниям, что приводит к патологии функции ЖВС. Например, повреждение чревного нерва может вызывать нарушение выделения гормонов мозгового вещества надпочечников, правого блуждающего нерва – нарушение выработки инсулина. Раздражение симпатических нервов, иннервирующих щитовидную железу, усиливает поглощение йода щитовидной железой, увеличивает образование и высвобождение тиреоидных гормонов. Денервация яичников приводит к атрофии и ослаблению реакции на гонадотропные гормоны. Таким образом, действие гормонов на периферические железы зависит от центральной регуляции.

В свою очередь гормоны тоже влияют на ЦНС. Например, у животных с удаленными надпочечниками замедляется рефлекторная деятельность, при гипотиреозе возникает тиреоидный кретинизм.

Парагипофизарный и трансгипофизарный пути связаны между собой. Доказано влияние парагипофизарного пути на трансгипофизарный: катехоламины вызывают через гипоталамус изменения синтеза гормонов. Также трансгипофизарный путь влияет на парагипофизарный: при стрессе нарушения в функционировании ЖВС, связанные с изменением уровня катехоламинов, называют аффективными расстройствами эндокринных функций (щитовидной железы, половых желез). Известны случаи прерывания беременности у женщин при отрицательных эмоциях через окситоцин, который увеличивает тонус и сокращения мышц матки.

МЕХАНИЗМЫ ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ, СВЯЗАННЫЕ С ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ В САМОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Причины:

1. Воспалительные процессы (туберкулез, вирусы и т.д.).
2. Нарушения питания (кровообращения).
3. Алиментарный фактор.
4. Истощение в результате перенапряжения железы (увеличение продукции контринсулярных гормонов, то есть антагонистов).
5. Опухоли.
6. Наследственный дефект.
7. Врожденное недоразвитие.
8. Травмы психические и механические.
9. Синдром отмены.
10. Лекарственные препараты, хирургические вмешательства.

Рассмотрим некоторые причины нарушений функций ЖВС

Опухоли эндокринных желез могут сопровождаться:

- ▶ гиперфункцией ЖВС – в гормонально активную стадию.
- ▶ гипофункцией – в период разрушения опухоли (при эозинофильной, базофильной аденоме).

При гормонально активной опухоли в *непарных ЖВС* секреция носит автономный характер, то есть не срабатывает механизм обратной связи, хотя он включается - большая концентрация гормона вызывает уменьшение выделения рилизинг-факторов и тропных гормонов ГФ, но это не снижает образование гормона в опухолевых клетках периферических эндокринных желез.

Если же *железа парная* – например, надпочечники, то при гормонально активной опухоли пучковой зоны коры одного надпочечника происходят следующие нарушения:

увеличивается выработка кортизола → уменьшается секреция кортиколиберина и АКТГ → в результате возникает атрофия пучковой зоны у другого надпочечника (по механизму обратной связи).

Кроме того, если в составе железы содержатся клетки, продуцирующие разные гормоны, то клиническая картина опухоли в такой железе может быть разной. Так, при базофильной аденоме в гормонально активную стадию может быть проявление гиперпродукции ТТГ, ГТГ, АКТГ, гиперплазия обоих надпочечников, а эозинофильные клетки могут быть сдавлены, что приводит к гипопродукции СТГ. При опухоли сетчатой зоны коры надпочечников возникает адреногенитальный синдром (пример см. выше).

Рассмотрим следующую причину нарушений функций ЖВС

Наследственный дефект биосинтеза гормонов в результате недостаточности ферментов проявляется гипофункцией железы. Так, недостаток фермента 21-гидроксилазы сопровождается нарушением синтеза кортизола. При этом в середине беременности у плода по механизму обратной связи в результате низкой концентрацией гормона усиливается секреция кортиколиберина, что приводит к увеличению АКТГ, а он должен стимулировать пучковую зону коры надпочечников. Так как синтез кортизола невозможен, то эта стимуляция переключается на другие зоны, в частности, сетчатую и клубочковую. При этом увеличивается образование андростендиона, обладающего андрогенными свойствами – возникает адреногенитальный синдром. Дефект связан с внутриутробным периодом. Внутренние половые органы уже заложены соответственно полу, а внешние могут быть изменены в зависимости от пола и концентрации гормонов. Если рождается девочка, то внутренние половые органы будут по женскому типу, внешние же признаки не четко выражены, половые органы в состоянии гипоплазии. Кроме того, будут еще признаки, характерные для мужского пола за счет избытка андрогенов с последующим развитием маскулинизации. Развивается явление двуполости – гермафродитизм (чаще всего речь идет о двуполом строении наружных половых органов). Если рождается мальчик, то у него отмечается раннее половое развитие и созревание.

Следующим примером нарушений функций ЖВС являются аутоиммунные процессы, например, болезнь Хасимото.

Проявляется в виде гипofункции щитовидной железы. В основе лежит повреждение щитовидной железы органоспецифическими антителами. При этом заболевании в крови обнаруживаются антитела, которые могут образовываться к тиреоглобулину, коллоиду фолликулярного эпителия и микросомам эпителия. Строение железы резко изменено, количество фолликулов постепенно уменьшается, они замещаются соединительной тканью, и функция железы снижается – возникает микседема (см. ниже).

НАРУШЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО МЕХАНИЗМА

Причины:

1. Избыточная продукция гормонов-антагонистов (например, контринсулярных гормонов СТГ, глюкокортикоидов, адреналина при сахарном диабете)

2. Повышенная активность ферментов, разрушающих гормон.

3. Изменение активного центра гормона:

3.1. Продукция гормона с измененной структурой в результате замены аминокислоты.

3.2. Секреция гормона в неактивной форме (например, проинсулина - с неотщепленным С-пептидом).

4. Нарушение в гормональном рецепторе.

4.1. Генетические:

- нарушение синтеза субстрата рецептора;
- нарушение встраивания рецептора в мембрану клеток;
- нарушение синтеза транспортных белков;
- нарушение передачи сигнала от рецептора в клетку;
- нарушение синтеза ключевых ферментов внутриклеточного метаболизма.

- 4.2. Уменьшение абсолютного количества рецепторов к гормону.
- 4.3. Уменьшение плотности рецепторов к гормону на мембране клеток.
- 4.4. Нарушение способности рецепторов взаимодействовать с гормоном:
 - фиксация на поверхности рецептора гормонов-антагонистов;
 - фиксация АТ к рецептору (экранирование);
 - отсутствие посредников.
5. Нарушение связывания гормонов белками крови: например, происходит уменьшение активности гормона при более прочной связи с белком.
6. Образование антител к гормону при его структурных изменениях.
7. Нарушение метаболизма гормонов.

Эндокринные расстройства могут быть связаны с нарушением перmissive действия гормонов

При этом нарушается обеспечение одними гормонами оптимальных условий для проявления биологической активности других гормонов. Например, анаболический эффект СТГ зависит от концентраций инсулина, глюкокортикоидов, тироксина, которые обеспечивают энергией синтетические процессы. Поэтому, при недостаточности данных гормонов эффект действия СТГ уменьшается. Также тироксин усиливает роль адреналина, повышая чувствительность к нему симпатической нервной системы. Известно, что эффект действия катехоламинов реализуется только в присутствии достаточных концентраций минералокортикоидов, так как эти гормоны повышают уровень натрия в крови, который потенцирует действие катехоламинов.

В механизме эндокринных расстройств немаловажную роль играют синергические и антагонистические отношения между гормонами. Синергические отношения возникают когда гормон одной железы оказывает прямое влияние на биосинтез гормона другой железы, или когда разные гормоны, влияя через различные механизмы, дают одинаковый эффект.

Примером синергического действия является болезнь Иценко-Кушинга (увеличение продукции рилизинг-фактора в ГТ → увеличение выработки АКТГ → увеличение функции пучковой зоны коры надпочечников → увеличение продукции кортизола).

Примером антагонистических взаимодействий является повышение активности контринсулярных гормонов при снижении концентрации инсулина и наоборот.

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ ЖЕЛЕЗ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ

АДИПОЗОГЕНИТАЛЬНАЯ ДИСТРОФИЯ (болезнь Фрелиха)

Это заболевание связано с поражением вентро-медиальных ядер ГТ и одновременным поражением вегетативных центров ГТ, с вторичным вовлечением аденогипофиза. В этом случае в механизме развития данной патологии принимают участие трансгипофизарный и парагипофизарный пути. В основе адипозогенитальной дистрофии лежит недостаточная продукция гормонов аденогипофиза (ГТГ, АКТГ и СТГ).

Этиология данного заболевания многообразная:

1. опухоли ГТ,
2. энцефалиты,
3. менингиты,
4. травматические повреждения,
5. кровоизлияния.
6. в последнее время встречаются случаи данного заболевания у детей, родившихся от матерей, которые во время беременности принимали лекарственные препараты, преимущественные гормональные.

Проявляется данная патология в виде двух симптомов: задержка полового развития (гипогенитализм) и ожирение. Задержка полового развития связана с недостаточной секрецией ГТГ.

Развитие ожирения связано с несколькими механизмами:

- ▶ Снижение жиромобилизующего эффекта за счет недостаточной секреции СТГ, инертности симпатических центров ГТ, уменьшения основного обмена в связи с гипофункцией половых желез.
- ▶ Усиливается эффект действия инсулина в связи со снижением активности контринсулярных гормонов, в результате этого активируется переход углеводов в жиры.
- ▶ У больных повышается аппетит, так как преобладает чувство голода. Это связывают с возможным повреждением в ГТ вентромедиальных ядер – центра насыщения, в результате чего повышается активность вентролатеральных ядер – центра голода.

ЭНДОКРИННЫЕ РАССТРОЙСТВА, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ СЕКРЕЦИИ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА И ОКСИТОЦИНА

Антидиуретический гормон (вазопрессин) и окситоцин вырабатываются в супраоптических и паравентрикулярных ядрах переднего ГТ, а в задней доле гипофиза они депонируются.

Избыток АДГ

Причины, которые приводят к увеличенной концентрации АДГ:

1. При поражении ГТ.
2. При стрессовых, болевых, эмоциональных воздействиях.
3. При недостаточной инактивации гормона (цирроз печени, токсикоз беременных).
4. Реже – при первичном поражении нейрогипофиза.

Основные проявления – уменьшение диуреза и повышение артериального давления. Уменьшение диуреза объясняется тем, что увеличивается водопроницаемость в дистальных отделах почечных канальцах (частично и в собирательных трубчатках). Под влиянием АДГ в эпителии почечных канальцев увеличивается синтез фермента гиалуронидазы, которая вызывает обратимую деполяризацию цементирующего вещества базальной мембраны, это приводит к увеличению ее проницаемости и усилению реабсорбции воды, а, следовательно, уменьшению диуреза. Повышение давления объясняется тем, что вазопрессин в большой концентрации обладает сосудосуживающим действием, повышая тонус мышечных волокон сосудистой стенки.

Недостаток АДГ

Основными причинами недостатка АДГ являются:

1. Дегенеративные изменения в супраоптических ядрах ГТ или поражение супраоптического гипофизарного тракта.
2. Изолированные поражения задней доли гипофиза (метастазы опухолевых клеток из других органов).
3. Снижение чувствительности к АДГ за счет нарушения гормональной рецепции в дистальных отделах почечных канальцев. Они могут быть врожденного характера (наследственно обусловленная патология рецепторного аппарата) и приобретенного (при пониженной концентрации ионов калия, которая возникает при потере этих ионов у больных альдостеронизмом). При этом варианте содержание АДГ в норме.

Основные проявления – полиурия до 10 литров и более, низкий удельный вес мочи (до 1002), жажда, гипотензия, обезвоживание.

Роль окситоцина

Причины нарушения секреции окситоцина могут быть такими же, которые приводят к изменению секреции АДГ.

Повышение концентрации этого гормона может быть связано и со снижением активности окситоциназы, которая расщепляет окситоцин. Окситоцин стимулирует сокращения матки. Его концентрация повышается в последние недели беременности. Установлено, что большая концентрация окситоцина угнетает холинэстеразу и тем самым усиливает действие ацетилхолина на мускулатуру матки. Поэтому, при большой концентрации окситоцина могут наступить преждевременные роды. Понижение концентрации этого гормона в крови ослабляет родовую деятельность, роды могут запаздывать.

Считают, что окситоцин влияет и на мускулатуру желчевыводящих путей, что приводит к развитию их дискинезии.

ПАТОЛОГИЯ ГИПОФИЗА

Патология гипофиза может сопровождаться гипопродукцией отдельных гормонов, то есть имеет место парциальная недостаточность; возможно полное угнетение секреции всех гормонов гипофиза – тотальная недостаточность (пангипопитуитаризм); может быть гиперпродукция отдельных гормонов гипофиза. Тотальная гиперпродукция всех гормонов гипофиза не встречается.

Причины патологии гипофиза:

1. Первичные или вторичные нарушения ГТ.
2. Нарушения в самом гипофизе.
3. Нарушения в механизме обратной связи (патологические процессы в регулируемых гипофизом железах).

Парциальная недостаточность СТГ

Недостаточное выделение СТГ является основной причиной так называемой гипофизарной карликовости, или нанизма.

- ▶ Этиологическими факторами являются врожденная недостаточность клеток, продуцирующих СТГ, первичная недостаточность гипофиза при воспалениях, травмах, интоксикациях, опухолях. Эти же факторы могут быть причиной поражения структур гипоталамуса, в которых образуется соматолиберин, стимулирующий секрецию СТГ. Еще одной причиной проявлений дефицита СТГ является снижение биологической активности гормонов на периферии, связанное с нарушением гормональной рецепции.
- ▶ Основные механизмы проявлений связаны с недостаточными процессами синтеза белка в результате выпадения активирующего влияния СТГ являются причиной задержки и остановки роста и развития костей, внутренних органов, мышц. Потеря кожей эластичности, ее дряблость, что сообщает ей старческий вид, также связаны с нарушением образования специфических белков соединительной ткани. Отмечается повышенная утомляемость, склонность к гипогликемии и гипогликемическим кризам, благодаря относительному преобладанию инсулинового эффекта, поскольку снимается внепанкреатическое ингибирующее действие СТГ на инсулин. Наблюдающаяся при карликовости тенденция к ожирению является результатом выпадения жиромобилизующего эффекта СТГ.

- ▶ При гипофизарном нанизме недостаточность СТГ обычно сопровождается недостаточностью полового развития. Последнее может зависеть от того, что причины, вызывающие подавление секреции СТГ, одновременно ведут к дефициту и гонадотропных гормонов, что подтверждается пониженным выделением ФСГ. Кроме того, нарушение синтеза белка сказывается естественно и на гонадообразующей функции половых желез. Вторичные половые признаки недоразвиты. Чаше детородная функция отсутствует. Вследствие нарушения полового развития гипофизарный карлик сохраняет детские черты лица, но в связи с дряблостью кожи формируется наружность «старообразного юнца».
- ▶ У гипофизарных карликов может наблюдаться и некоторое понижение деятельности коры надпочечников и щитовидной железы, хотя и в меньшей степени, чем гонад. Причины те же, что и в отношении гипофункции половых желез: параллельное подавление секреции АКТГ и тиреотропного гормона и нарушение гормонообразующих клеточных белков коры надпочечников и щитовидной железы.
- ▶ Умственная деятельность у гипофизарных карликов практически не страдает. Части тела пропорциональны.

Тотальная недостаточность - гипофизарная кахексия (болезнь Симмондса)

Наибольшие нарушения нейроэндокринной системы в случаях поражения гипоталамо-гипофизарного комплекса имеют место при болезни Симмондса или гипофизарной кахексии, которая развивается при 95% разрушении гипофиза и характеризуется полной недостаточностью функции гипофиза.

- ▶ Этиологическими факторами являются опухоли гипофиза, кровоизлияния, менингоэнцефалит и другие инфекции, травмы основания черепа, тромбоз и эмболия кавернозного синуса, врожденная гипо- или аплазия, белковое голодание, психосоматический процесс и др. Относительно частой причиной тотальной недостаточности гипофиза является послеродовой его некроз вследствие тяжелых, сопровождающихся кровоизлияниями и шоком родов.
- ▶ Возникающие изменения связаны с недостаточностью всех гормонов аденогипофиза, но, в основном, с кортикостероидной недостаточностью. При этом главным в патогенезе является снижение синтетических процессов в белковом обмене с преобладанием катаболической фазы, а также нарушения жирового, углеводного и других обменов.
- ▶ При этой патологии наблюдается либо пониженная выработка, либо полное отсутствие СТГ. При этом развивается картина резкого истощения, преждевременного старения. Наблюдается полное или почти полное исчезновение подкожного жирового слоя, атрофия мышц. Темп исхудания может быть различным, от 3—4 кг до 20—25 кг в месяц. Больной напоминает скелет, обтянутый кожей. Внутренние органы уменьшаются в размерах.

Отмечается диффузная декальцинация костей, что сопровождается болевыми ощущениями. Может развиваться гипогликемия. Если патология возникает в детстве, то может быть и карликовость. Значительное место занимают диспепсические расстройства (потеря аппетита, тошнота, рвота, поносы).

- ▶ Нарушение выработки гонадотропных гормонов приводит к нарушению функции половых желез. Потеря полового чувства, угасание половой потенции, аменорея нередко являются первыми симптомами болезни, на которые сами больные обращают внимание. Функциональные изменения влекут за собой и анатомические в генитальном аппарате, и обратное развитие вторичных половых признаков.
- ▶ Уменьшение выработки или полное отсутствие тиреотропного гормона ведет к тиреоидной гипофункции, которая проявляется значительными нарушениями трофики тканей (сухость кожи, выпадение волос, ломкость ногтей), замедленностью психических реакций, склонностью к брадикардии и запорам.
- ▶ При этом заболевании наблюдается отсутствие или снижение АКТГ, что приводит к отсутствию или снижению 17-кетостероидов и глюкокортикоидов (содержание альдостерона может быть в норме — АКТГ на него оказывает меньшее влияние). Снижение функциональной активности коры надпочечников обуславливает выраженную адинамию, гипотонию, склонность к гипогликемическим реакциям, вплоть до тяжелых гипогликемических коматозных состояний.
- ▶ Нередко данная болезнь заканчивается психическими расстройствами.

Избыток соматотропного гормона

Избыточное выделение СТГ в 90% случаев связано с эозинофильной аденомой гипофиза (в гормонально активную стадию). Также может быть связано с избыточной секрецией соматолиберина, либо с недостаточной продукцией соматостатина в ГТ (травмы, инфекции, нарушения кровообращения).

Проявления избытка СТГ зависят от возраста. В растущем организме – это гигантизм и исхудание, после завершения роста – акромегалия.

Избыточная продукция соматотропного гормона у детей и подростков с незаконченным эпифизарным ростом костей стимулирует их рост в длину с сохранением относительно нормальных пропорций тела.

Механизм основных проявлений связан с увеличением анаболического эффекта белкового обмена, а также жирового и углеводного обменов. Белковый обмен: СТГ активирует анаболическую фазу азотистого обмена и тормозит катаболическую фазу, что приводит к развитию положительного азотистого баланса. Считается, что действие СТГ опосредовано влиянием пептидных ростовых факторов – соматомединов. Соматомедины стимулируют включение сульфат-анионов в протеогликаны, тимидина в ДНК, активизируют синтез РНК и белков-переносчиков соматомединов. СТГ повышает проницаемость клеточной мембраны для аминокислот. Он также понижает активность некоторых протеолитических ферментов. СТГ способствует росту кости, стимулируя образование белкового остова костной ткани, активируя синтез хондроитинсульфата. Этому благоприятствует и характер действия СТГ на минеральный обмен. Он повышает кишечное всасывание Ca^{2+} и Mg^{2+} и увеличивает в плазме содержание Ca^{2+} .

Анаболическое действие СТГ проявляется только при нормальной выработке инсулина, глюкокортикоидов (малые дозы стимулируют, а большие ингибируют этот эффект) и тироксина.

Углеводный обмен: а) СТГ активирует выход глюкозы из печени за счет активации секреции глюкагона, который усиливает гликогенолиз; б) в поджелудочной железе СТГ стимулирует продукцию инсулина, что усиливает утилизацию глюкозы тканями; в) на уровне клеток-мишеней СТГ совместно с глюкокортикоидами выступает как антагонист инсулина, т.е. тормозит поглощение глюкозы; г) СТГ активирует инсулиназу печени, расщепляющую инсулин.

Жировой обмен: СТГ активирует липолиз жировой ткани, что ведет к увеличению свободных жирных кислот в крови, их накоплению в печени и окислению. Усиление окисления выражается, в частности, в увеличении образования кетоновых тел. Этот катаболический эффект осуществляется в присутствии небольших концентраций глюкокортикоидов.

Продукция СТГ у взрослых людей с законченным формированием скелета обуславливает периостальный рост костей, вследствие чего происходит их утолщение и деформация - акромегалия. Это объясняется тем, что СТГ стимулирует образование важнейших компонентов коллагена – оксипролина и хондроитинсульфата. Тот же механизм лежит в основе спланхномегалии (увеличения внутренних органов). Параллельно с новообразованием костной ткани идет процесс рассасывания внутреннего компактного слоя, наступает остеопороз.

У значительного числа больных акромегалией нарушена толерантность к глюкозе. При этом определяется снижение чувствительности к инсулину клеток и повышение уровня свободных жирных кислот в крови. По мере прогрессирования наступает недостаточность функции бета-клеток.

Наблюдается ряд симптомов, обусловленных активацией корковой части надпочечников, которая проявляется склонностью к прибавке в весе, маскулинизацией у женщин, тенденцией к повышению артериального давления.

При прогрессировании заболевания наступает исхудание и интоксикация. Вначале гиганты сильные, а затем наступает истощение за счет выраженного кетоза и ацидоза. Может возникнуть гипогонадизм и слабоумие.

Патология гипоталамо-гипофизарного комплекса выражается не только в нарушении выработки СТГ, но и целого ряда других гормонов.

Адренокортикотропный гормон (АКТГ)

- ▶ Выработка АКТГ контролируется гипоталамическим кортикотропин-рилизинг фактором. АКТГ оказывает свое действие через надпочечники. Действуя на надпочечники, он усиливает образование, главным образом, кортизола и кортикостерона, выражением чего является **гиперкортицизм**.
- ▶ При нарушении регуляции или выработки АКТГ наблюдается **вторичная надпочечниковая недостаточность**.

Тиреотропный гормон (ТТГ)

- ▶ Находясь под контролем гипоталамуса, сам стимулирует функцию щитовидной железы, что приводит к усиленному образованию тиреоидных гормонов, развитию гипертиреоза и тиреотоксикоза. С тиреотропным гормоном связан также экзофтальмический фактор, вызывающий пучеглазие. Нарушение выработки ТТГ приводит к нарушению гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, что, в конечном счете приводит к развитию клиники поражения щитовидной железы.

Гонадотропные гормоны (ГТГ)

- ▶ При нарушении выработки гонадотропных гормонов изменяется секреция фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и пролактина, что находит свое отражение в патологии функции половых желез.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЖЕЛЕЗ

ПАТОЛОГИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Избыточная секреция кортикостероидов может наблюдаться отдельно в отношении каждой зоны коры надпочечников.

Синдром альдостеронизма

При повышении активности клубочковой зоны и, стало быть, усилении секреции альдостерона развивается синдром альдостеронизма, который может быть первичным и вторичным.

Первичный альдостеронизм (синдром Конна)

Чаще наблюдается при гормонально активной аденоме клубочковой зоны. Синдром характеризуется в основном артериальной гипертонией, периодическими приступами судорог в различных мышечных группах, сменяющихся приступами миастении и парезами, а также полиурией и алкалозом. Эти явления обусловлены, главным образом, тем, что при избыточной секреции альдостерона нарушаются соотношения между концентрацией натрия и калия. Реабсорбция натрия в канальцах почек повышается, он задерживается в организме и частично переходит из внеклеточной жидкости в ткани; калий же из клетки выходит во внеклеточную жидкость и экскретируется с мочой, содержание его в крови понижается.

Вследствие задержки натрия и перехода его в интрацеллюлярную жидкость развивается повышенная реактивность симпатической нервной системы в связи с потенцированием действия катехоламинов; повышается и мышечный тонус артериол. Это приводит к становлению артериальной гипертензии, возможно развитие тахикардии. Натрий задерживающий эффект альдостерона приводит к повышению возбудимости мышц вплоть до судорог. С другой стороны, потеря калия, если она выражена значительно, понижает сократительную способность мышечных волокон, что проявляется в миастении и парезах. Таким образом, характер реакции мышечной ткани зависит от степени задержки в ней натрия и потери калия. Что касается полиурии, то ее развитие объясняют увеличением ОЦК и почечной фильтрации, снижением реакции эпителия почечных канальцев на АДГ. В связи с этим задержка натрия не сопровождается отеками («сухая» задержка натрия).

Избыточная секреция минералокортикоидов имеет значение в развитии очагового некроза в миокарде (катехоламиновые некрозы).

Вторичный альдостеронизм

Вторичный альдостеронизм является симптомом основного заболевания. Возникает при недостаточности кровообращения, патологии печени, почек. Данные заболевания сопровождаются увеличенной продукцией альдостерона, так как в этих случаях возникает ишемия почек и активируется РААС. При недостаточности печени повышается содержание альдостерона в связи с нарушением метаболизма гормона в печени.

Проявления вторичного альдостеронизма те же, что и при первичном, но есть отличия:

- ▶ В крови увеличено содержание ренина и ангиотензина.
- ▶ Нет полиурии, так как фильтрационное давление в почках снижается в результате уменьшения ОЦК, за счет основного заболевания.
- ▶ Наблюдаются отеки, так как нет полиурии, а реабсорбция натрия увеличена.

Возникновению отеков также способствуют:

- ▶ Гипопротеинемия, связанная либо с потерей белка, либо с нарушением его синтеза.
- ▶ Сердечная недостаточность.
- ▶ Повышенная проницаемость сосудистой стенки.
- ▶ Реже вторичный альдостеронизм бывает при первичном ренинизме (опухоль клеток ЮГА).

- ▶ Иная патофизиологическая картина наблюдается при усилении секреции сетчатой зоны коры надпочечника в результате ее гиперплазии или опухоли (андростерома или аденосаркома). При этом у женщин развивается **надпочечно-корковый вирильный (адреногенитальный) синдром**. В связи с избыточным синтезом и секрецией андростендиола и адреностерона, близких по своему действию к мужскому половому гормону, у женщин развиваются вторичные мужские половые признаки (маскулинизация), в частности рост волос по мужскому типу (гирсутизм). Поскольку упомянутые кортикостероиды обладают выраженным анаболическим действием в отношении белкового обмена, в мышцах у больных с этим синдромом наблюдается хорошо выраженная мускулатура (мышечный тип надпочечно-коркового синдрома). У мужчин выявляется, главным образом, эта сторона синдрома, у мальчиков — преждевременное половое и физическое развитие.
- ▶ Значительно реже встречаются опухоли сетчатой зоны с выделением эстрогенов. У мужчин они вызывают феминизацию, обусловленную подавлением эффектов мужских половых гормонов.

Надпочечниковая недостаточность

Надпочечниковая недостаточность может быть как острой, так и хронической. Острая форма недостаточности надпочечников может быть следствием:

- 1) стресса — стадии истощения (при общем адаптационном синдроме);
- 2) разрушения надпочечников — травма, кровоизлияния, хирургическое вмешательство;
- 3) инфекции.

Клинические проявления острой надпочечниковой недостаточности проявляются в виде острой сосудистой недостаточности.

Первичная хроническая тотальная недостаточность - болезнь Аддисона (бронзовая болезнь).

Тотальная недостаточность надпочечников в основном в начале проявляется в виде кортикостероидной недостаточности, так как недостаточность мозгового вещества определенное время компенсируется выработкой катехоламинов хромаффинными клетками симпатической нервной системы.

Причинами являются:

1. Хронические инфекции.
2. Аутоиммунные процессы.
3. Кровоизлияния.
4. Врожденная недостаточность.

Хроническая надпочечниковая недостаточность характеризуется недостаточностью выработки минерало- и глюкокортикоидов, поэтому, наиболее выраженные изменения в водно-солевом обмене, деятельности сердечно-сосудистой системы, работе мышц, пигментном обмене.

Механизмы основных проявлений:

При недостаточности минералокортикоидов (альдостерона) происходит перераспределение ионов натрия и калия внутри клетки в во внеклеточном депо.

Дефицит альдостерона снижает активность Na/K-АТФазы, в результате концентрация натрия увеличивается внутри клетки, а калия – во внеклеточном пространстве. За натрием в клетку входит вода, что сопровождается отеком клетки, а содержание воды в экстрацеллюлярном депо и объем циркулирующей крови уменьшаются, возникает гиповолемия и дегидратация.

Также понижается канальцевая реабсорбция натрия и уменьшается секреция калия. Организм теряет натрий, а содержание калия увеличивается. Увеличение ионов калия в почечных канальцах повышает чувствительность рецепторов эпителия почечных канальцев к АДГ, что в итоге приводит к уменьшению суточного диуреза (первый механизм).

Изменения минерального обмена приводят к нарушению сердечно-сосудистой системы, это связано с нарушением биоэлектрических процессов в миокарде. Снижается сократительная способность мышцы сердца, которая сопровождается брадикардией и другими аритмиями. K^+ повышает тонус парасимпатической нервной системы.

Тотальная недостаточность надпочечников всегда сопровождается снижением артериального давления.

Механизмы гипотензии:

1. Уменьшение ОЦК.
2. Уменьшение минутного объема сердца, связанное с брадикардией и снижением ударного объема.
3. Снижение сосудистого тонуса, так как выпадает потенцирующий вазоконстрикторный эффект натрия.
4. При длительной недостаточности надпочечников развивается декомпенсация мозгового вещества надпочечников, в результате уменьшается продукция катехоламинов.
5. В связи с недостаточной продукцией глюкокортикоидов уменьшается синтез в печени ангиотензин-превращающего фермента.
6. В некоторых случаях происходит снижение тонуса сосудодвигательного центра за счет уменьшения синтеза аммиака при снижении катаболизма белка в связи с недостаточной секрецией глюкокортикоидов.

В связи с падением артериального давления уменьшается фильтрационное давление в почках, что сопровождается снижением суточного диуреза (второй механизм).

Хроническая тотальная недостаточность надпочечников сопровождается адинамией, то есть мышечной слабостью. Это связано с нарушением электролитного баланса и уменьшением продукции андростендиона в сетчатой зоне коры надпочечников, в результате снижается синтез мышечного белка. Также адинамии способствуют гипотония и гипогликемия.

Гипогликемия связана с недостаточной секрецией глюкокортикоидов, в результате чего уменьшается глюконеогенез, со снижением активности глюкозо-6-фосфатазы (расщепляет гликоген), повышением эффекта действия инсулина и нарушением всасывания глюкозы в кишечнике.

Пигментация - характерный признак этой патологии, откуда еще одно ее название «бронзовая болезнь». Она связана с усиленным образованием и отложением в коже и слизистых пигмента меланина. Патогенез гиперпигментации следующий: по механизму обратной связи при недостаточном синтезе кортизола увеличивается продукция в ГТ кортиколиберина, увеличивается выработка АКТГ и вместе с ним меланостимулирующего гормона средней доли гипофиза (у них один предшественник в ГТ пропигномеланокортин, выработка которого увеличивается); второй механизм - меланин и адреналин синтезируются из тирозина, а так как при тотальной недостаточности синтез адреналина снижен, то в большей степени из тирозина образуется меланин.

При вторичной недостаточности надпочечников гиперпигментация отсутствует, так как при этом изначально недостаточно продуцируется кортиколиберин, АКТГ и меланостимулирующий гормон. Все остальные проявления будут такими же.

Гиперкортицизм (синдром, болезнь Иценко-Кушинга)

Синдром Иценко-Кушинга возникает при первичном поражении пучковой зоны коры надпочечников, а болезнь Иценко-Кушинга – при патологии гипоталамо-гипофизарной системы.

Основные механизмы гиперкортицизма:

1. Избыточное образование кортизола в пучковой зоне коры надпочечников – возникает первичный гиперкортицизм (гормонально активная опухоль) (синдром Иценко-Кушинга).
2. Гормонально активная базофильная аденома гипофиза: повышение продукции АКТГ приводит к увеличению секреции кортизола – возникает вторичный гиперкортицизм (болезнь Иценко-Кушинга).
3. Увеличение образования кортиколиберина в гипоталамусе – возникает третичный гиперкортицизм (болезнь Иценко-Кушинга).
4. Повышенная активность кортизола в связи с уменьшением связывания его белком транскортином.
5. Снижение возбудимости нейронов гипоталамуса к тормозному действию гормона, т.е. нарушается механизм обратной связи.
6. Нарушение метаболизма кортизола (при недостаточности печени).
7. При длительном применении гормона с лечебной целью.

Основные проявления гиперкортицизма

Нарушаются все виды обменных процессов и функции внутренних органов.

▶ Углеводный обмен.

Нарушения углеводного обмена в основном проявляются в виде гипергликемии. Ее механизмы связаны с усилением глюконеогенеза, повышением активности глюкозо-6-фосфатазы и торможением перехода углеводов в жир (уменьшается гексокиназная активность). Данные механизмы играют важную роль в развитии стероидного диабета.

▶ Белковый обмен.

Длительная избыточная секреция глюкокортикоидов тормозит синтез белка и усиливает его распад преимущественно в производных среднего зародышевого листка, в частности в элементах активной мезенхимы. При этом уменьшается синтез антител, инфекционные заболевания протекают тяжелее, ухудшаются процессы регенерации, наблюдается снижение иммунологической реактивности. Тормозится включение пролина в проколлаген и синтез серосодержащих гликозаминогликанов (мукополисахаридов). Нарушением синтеза белка в костной ткани и усилением экскреции кальция обусловлен наблюдающийся при надпочечно-корковом синдроме остеопороз. Повышенное выделение мочевой кислоты указывает на усиление распада нуклеопротеидов, которое происходит, главным образом, в лимфатических узлах. Торможение синтеза белка и ингибирование эффектов СТГ объясняет задержку роста при надпочечно-корковом синдроме у детей.

► Жировой обмен.

Нарушения жирового обмена характеризуется развитием ожирения. Оно развивается по верхнему типу, так как глюкокортикоиды уменьшают мобилизацию и увеличивают отложение жира в верхнем плечевом поясе и на лице – характерно лунообразное лицо. Механизм ожирения связан с инертностью симпатических центров ГТ – сегментарным нарушением симпатической иннервации, при этом уменьшается мобилизация жира из депо.

- ▶ Нарушается работа сердечно-сосудистой системы.

Характерно развитие артериальной гипертензии, так как возрастает чувствительность сосудистой стенки к симпатическим влияниям в виду минералокортикоидного эффекта действия глюкокортикоидов, увеличивается синтез ангиотензин-превращающего фермента в печени, повышается тонус сосудодвигательного центра (активация катаболизма и увеличение концентрации аммиака). Также гиперкортицизм может приводить к развитию электролитно-стероидного инфаркта миокарда. При этом повышается проницаемость мембраны кардиомиоцитов для натрия, за натрием в клетку входит вода и происходит осмотический взрыв клетки.

- ▶ Нарушается функция желудочно-кишечного тракта.

Увеличивается секреция желудочного сока, его пептическая активность, в тоже время снижаются синтез простагландинов и слизиобразование, нарушаются процессы регенерации, что способствует язвообразованию.

- ▶ Для гиперкортицизма является характерным появление на коже стрий (полос растяжения).

Это объясняется тем, что нарушается синтез коллагена в коже, то есть происходит распад соединительной ткани. Иногда они приобретают багровый цвет, так как через истонченную кожу просвечивают сосуды.

- ▶ Нередко на лице появляются угри, так как удаление избытка гормона осуществляется через сальные железы, это сопровождается реактивным процессом, который иногда протекает с воспалением.

ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

The background features abstract, overlapping geometric shapes in various shades of green, ranging from light lime to dark forest green. The shapes are primarily triangles and polygons, creating a dynamic, layered effect. The overall composition is clean and modern, with the text centered on a white background.

Гипертиреоз

Причины:

1. Психическая травма. Возникающий под влиянием психической травмы очаг застойного возбуждения в гипоталамусе может вызвать стойкое повышение функции щитовидной железы.
 2. Инфекционные заболевания.
 3. Воспаление в самой железе.
 4. Гипертиреоз может возникнуть при нормальной функции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. Это наблюдается при:
 - а) нормальной секреции гормона щитовидной железы — тироксина, но гормон образует менее прочную связь с белком (α -глобулином) в крови и благодаря этому быстрее от него освобождается. В связи с этим в единицу времени в ткани поступает большее количество гормона;
 - б) замедлении метаболизма тиреоидных гормонов в печени, почках, мышцах или усиленном образовании более активных метаболитов.
- Заболеванием, в основе которого лежит состояние гипертиреоза является диффузный токсический зоб.

Диффузный токсический зоб

Это наиболее часто встречающаяся форма тиреотоксикоза, которая характеризуется стойким патологическим повышением продукции тиреоидных гормонов на фоне диффузно увеличенной щитовидной железы с проявлениями нарушений функционального состояния различных органов и систем.

Активный синтез тиреоидных гормонов при ДТЗ является основной причиной развития клинического синдрома тиреотоксикоза, при котором органы и ткани испытывают действие высоких уровней циркулирующих гормонов щитовидной железы, что манифестируется рядом известных клинических симптомов болезни.

Влияние йодированных тиреоидных гормонов на организм:

Азотистый обмен. Гормоны щитовидной железы оказывают выраженное влияние на азотистый обмен. Параллельно возрастанию основного обмена при повышении содержания тиреоидина и тироксина наблюдается отрицательный азотистый баланс. Одновременное с усилением выделения азота с мочой повышение секреции фосфора и калия указывает на клеточный распад. При гипертиреозе повышается выделение аммиака и мочевой кислоты (аланина). В крови увеличивается содержание остаточного азота и азота аминокислот.

Вместе с тем в определенных условиях (белковая недостаточность, период роста организма) гормоны щитовидной железы могут стимулировать синтетический эффект. На фоне малобелковой диеты малые дозы гормона вызывают накопление азота в печени и мышцах, активируя синтез белка в этих органах, повышают его содержание в плазме.

Таким образом, гормоны щитовидной железы могут действовать как катаболически, так и анаболически. Направленность эффекта определяется дозой, продолжительностью введения гормона и исходным состоянием белкового обмена.

Углеводный обмен. Тиреотоксикоз характеризуется усилением катаболизма углеводов. Наблюдаемое при этом уменьшение содержания гликогена в печени и мышцах обусловлено активированием тиреоидными гормонами фосфорилазы и вызываемым ими повышением чувствительности к адреналину. При гипертиреозе всасывание глюкозы из кишечника усилено.

Указанный выше характер влияния гормонов щитовидной железы и, в частности, ускорение всасывания глюкозы и недостаточная фиксация ее в печени в виде гликогена, а также нарушение его синтеза и усиление распада обуславливают повышенную алиментарную гипергликемию и гиперлактацидемию.

Повышение тиреоидина вызывает повышение напряжения и последующее истощение функции бета-клеток островков поджелудочной железы. Этому способствует и активирование тиреоидными гормонами в печени фермента инсулиназы. Поэтому у людей с тиреотоксикозом сахарный диабет встречается в 2—3 раза чаще.

Липидный обмен. Избыток гормонов щитовидной железы стимулирует мобилизацию жира из депо. Кроме того стимуляция выхода жира из депо осуществляется и за счет сенсбилизации тиреоидными гормонами симпатических нервных окончаний в жировой ткани. Тироксин также ускоряет окисление жира в печени и тормозит переход углеводов в жиры. Усиленное окисление жира в печени приводит к накоплению кетоновых тел: ацетоуксусной и β -оксимасляной кислот.

Энергетический обмен. Основной обмен при тиреотоксикозе повышен. Механизм действия тиреоидных гормонов на энергетические процессы заключается в увеличении проницаемости митохондриальной мембраны, что приводит к увеличению образования тепла, а выработка АТФ в клетке уменьшается.

Разобщение процессов окислительного фосфорилирования снижает коэффициент энергетического полезного действия и не возмещается повышенной скоростью окисления. Это является одним из факторов, вызывающих мышечную слабость при тиреотоксикозе, а также большее выделение тепла. Последнее проявляется в субфебрилитете.

Изменение функций органов и систем.

Возбудимость коры головного мозга и нижележащих отделов ЦНС повышается.

Характерными особенностями изменения сердечной деятельности при тиреотоксикозе являются тахикардия и тенденция к возникновению мерцания предсердий. Часто наблюдается гипертрофия, а при длительном и тяжелом тиреотоксикозе дегенеративные поражения мышцы сердца. Эти явления отчасти объясняются тем, что тиреоидные гормоны, подавляя аминоксидазную активность ткани сердца, повышают ее чувствительность к катехоламинам (адреналину и норадреналину).

Под влиянием избытка тиреоидных гормонов надпочечники претерпевают гипертрофию, особенно мозговое вещество. Одновременно значительно повышается чувствительность организма к действию адреналина и норадреналина.

Причины развития *офтальмопатии*: происходит поражение ретробульбарной клетчатки, так как антигенная структура ретробульбарной клетчатки и антигены щитовидной железы имеют общность. Кроме того, наблюдается повышение тонуса глазодвигательных мышц.

Гипотиреоз

Состояние противоположное гипертиреозу и тиреотоксикозу — **гипотиреоз** и его крайнее выражение — **микседема**.

Гипотиреоз может быть **врожденным** (аплазия и дисплазия щитовидной железы, генетически обусловленные дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов, тяжелая йодная недостаточность, аутоиммунные заболевания щитовидной железы у матери, лечение тиреотоксикоза у матери тиреостатическими препаратами или радиоактивным йодом) и **приобретенным**.

Гипотиреоз представляет собой клинический синдром, вызванный недостатком гормонов щитовидной железы в организме или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне.

Приобретенный гипотиреоз классифицируется на:

- ▶ *первичный (тиреогенный);*
- ▶ *вторичный (гипофизарный);*
- ▶ *третичный (гипоталамический);*
- ▶ *периферический (нарушение реализации биологического действия тиреоидных гормонов).*

На практике в подавляющем большинстве случаев встречается *первичный гипотиреоз*. Установлено, что наиболее частой причиной его развития является аутоиммунный тиреоидит. Вместе с тем возможно развитие гипотиреоза после оперативного вмешательства на щитовидной железе (послеоперационный гипотиреоз), при лечении тиреостатиками (медикаментозный гипотиреоз), после облучения радиоактивными изотопами йода (пострадиационный гипотиреоз) и при эндемическом зобе. В некоторых случаях заболевание может развиваться вследствие длительного приема больших доз обычного, нерадиоактивного йода, например, при лечении йодсодержащим антиаритмиком амиодароном. Появление гипотиреоза возможно и при гормонально неактивной опухоли щитовидной железы.

Вторичные и третичные формы гипотиреоза связаны с поражением гипоталамо-гипофизарной системы. Этиологическими факторами могут быть воспалительные заболевания головного мозга (менингиты, энцефалиты и др.), хирургические и лучевые воздействия на гипофиз. Снижение функциональной активности щитовидной железы при центральных формах гипотиреоза связано с дефицитом тиреотропного гормона. Дефицит ТТГ при этом может быть изолированным, однако чаще он сочетается с нарушением секреции других тропных гормонов гипофиза.

Основные клинические синдромы

Клинические проявления гипотиреоза складываются из следующих основных синдромов:

I. Обменно-гипотермический синдром. Типичным для гипотиреоза является постоянное чувство зябкости, снижение температуры тела, гиперлиппротеинемия (повышается уровень холестерина и триглицеридов), умеренное увеличение массы тела (вследствие уменьшения липолиза и задержки воды).

II. Гипотиреоидная дерматия и синдром эктодермальных нарушений. Развитие этого синдрома связано с нарушением обмена гликозаминогликанов в условиях дефицита тиреоидных гормонов, следствием чего является повышение гидрофильности тканей. Возникает слизистый отек – микседема - он плотный, не оставляет ямки при надавливании, связан с пропитыванием тканей слизистым муциноподобным веществом (мукополисахариды, гиалуроновая и хондроитинсерная кислоты). Отек может быть на лице и конечностях, отмечаются большие губы и язык с отпечатками зубов по латеральным краям. Кожа толстая, сухая, холодная, бледная с желтоватым оттенком (вследствие нарушения обмена каротина), не собирается в складки, на локтях шелушится. Волосы тусклые, ломкие, выпадают на голове, бровях, конечностях, медленно растут. Иногда наблюдается тотальная алопеция. Ногти тонкие, с продольной или поперечной исчерченностью.

III. Поражение нервной системы и органов чувств. Развитие этого синдрома связано с угнетением высшей нервной деятельности и безусловных рефлексов в условиях недостатка тиреоидных гормонов. Характерна заторможенность, сонливость, снижение памяти, гипомимия. Возможно развитие депрессий. Наиболее тяжелым проявлением поражения центральной нервной системы при гипотиреозе является гипотиреоидная кома.

К симптомам поражения периферической нервной системы относятся парестезии, замедление сухожильных рефлексов.

Выявляется и дисфункция органов чувств: затруднение носового дыхания (из-за набухания слизистой оболочки носа), нарушение слуха (отек слуховых труб и органов среднего уха). Голос больных становится низким и грубым (вследствие отека и утолщения голосовых связок).

IV. Поражение сердечно-сосудистой системы. Изменения сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе связаны с уменьшением влияния на сердце тиреоидных гормонов и катехоламинов (снижается чувствительность β -адренорецепторов), а также с развитием дистрофических изменений в миокарде. Характерна брадикардия, снижение сердечного выброса, глухость тонов сердца. Многих больных беспокоят кардиалгии, появление которых связано с миокардиодистрофией. Типичным для гипотиреоза считается пониженное артериальное давление со снижением пульсового давления. Характерными изменениями на ЭКГ являются синусовая брадикардия, а также снижение вольтажа зубцов.

Хотя гипотиреоз не считается традиционным фактором риска ИБС, но свойственная гипотиреозу гиперлипидемия может способствовать ускорению атерогенеза и развитию ИБС.

V. Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта. Проявляются запорами, дискинезией желчевыводящих путей, снижением аппетита.

VI. Анемический синдром. Нарушения кроветворения следует считать одним из характерных проявлений гипотиреоза. В настоящее время установлено, что дефицит гормонов щитовидной железы приводит к качественным и количественным нарушениям эритропоэза.

VII. Дисфункция репродуктивной системы. У женщин с гипотиреозом часто имеются нарушения менструального цикла, ановуляторные циклы. В большинстве случаев эти нарушения сочетаются с повышенным уровнем пролактина. У мужчин гиперпролактинемия при гипотиреозе проявляется снижением либидо и потенции, нарушением сперматогенеза.

IX. Поражение костно-мышечной системы. Для гипотиреоза типично резкое (в 2-3 раза) замедление процессов костного ремоделирования: угнетается как костная резорбция, так и костное образование. При гипотиреозе могут развиваться миопатии.

Описанные выше синдромы в совокупности формируют характерную клиническую картину снижения функции щитовидной железы.

Врожденный гипотиреоз у новорожденных проявляется следующими симптомами: большая масса тела при рождении (более 3500 г); отечное лицо, веки, полуоткрытый рот с широким языком; низкий, грубый голос при плаче; затаившаяся желтуха; признаки незрелости при доношенной по срокам беременности.

На 3-4 месяце жизни появляются другие клинические симптомы: сниженный аппетит, затруднения при глотании; плохая прибавка массы тела; метеоризм, запоры; сухость, бледность, шелушение кожных покровов; гипотермия; ломкие, сухие, тусклые волосы; мышечная гипотония.

После 5-6 месяца на первый план выступает нарастающая задержка психомоторного, физического, а затем и полового развития. Пропорции тела приближаются к хондродистрофическим (непропорциональный карликовый рост), отстает развитие лицевого скелета, запаздывает прорезывание и смена зубов. Типично резкое отставание костного возраста от паспортного (иногда на 5-7 лет и более), при этом костный возраст задерживается даже в большей степени, чем рост. Отличительной, характерной только для гипотиреоза особенностью является нарушение обычной последовательности появления точек окостенения (эпифизарный дисгенез).

Крайним выражением гипотиреоза является **кретинизм**, который проявляется умственной отсталостью, а также следующими признаками: снижение слуха (следствие дефекта улитки), вплоть до глухонемоты; нервно-мышечные расстройства по спастическому или ригидному типу; нарушения походки, координации движений; дизартрия; косоглазие, миоз, нарушенная реакция зрачков на свет; зоб или другие формы нарушения развития щитовидной железы и снижение ее функции.

ПАТОЛОГИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Гиперпаратиреоз. Гиперпаратиреоидная остеодистрофия (болезнь Реклингхаузена)

Заболевание характеризуется патологической гиперфункцией околощитовидных желез вследствие развития аденомы или гиперплазии. В основе лежит нарушение минерального обмена.

Характерным признаком патологии являются понижение уровня фосфора и повышение кальция в крови. Это связано с тем, что тормозится реабсорбция фосфора в почечных канальцах. При этом увеличивается всасывание кальция в почках и кишечнике. Но основным действием паратгормона являются изменения в костной ткани. Это объясняется, инактивацией в остеобластах костной ткани ферментов лактат- и изоцитрат-дегидрогеназ, в результате в костях накапливается избыточное количество молочной и лимонной кислот с развитием местного ацидоза, тормозящего активность щелочной фосфатазы, а значит, образование фосфорно-кальциевых солей. С другой стороны, накопление в костях молочной и лимонной кислот способствует образованию цитрата и лактата кальция, растворимых солей, которые вымываются из костей и поступают в кровь, вызывая их деминерализацию, что проявляется спонтанными множественными переломами, заживление которых идет медленно. Кроме того, в костной ткани происходит увеличение дифференциации стволовых клеток в остеокласты. Их активность и число увеличивается, а это приводит к усилению резорбции кости. Наряду с этим тормозится дифференциация остеокластов в остеобласты, количество их уменьшается, а значит, снижается новообразование (построение) костной ткани. Поэтому костная ткань замещается фиброзной - развивается фиброзная остеодистрофия.

В паренхиматозных органах и мышцах цитрат легко окисляется и кальций выпадает в осадок и откладывается там. Преимущественно кальций выпадает там, где происходят сдвиги в рН. Так гиперпаратиреоз приводит к выпадению фосфорнокислого кальция и углекислого кальция в канальцах почек с образованием камней. В легких происходит выделение CO_2 , а в желудке — HCl , в почках — кислых валентностей, т.е. во всех этих органах отмечаются сдвиги рН в щелочную сторону, что создает благоприятные условия для отложения кальция, в избытке циркулирующего в крови.

Обычно в клинической картине преобладает поражение той или иной ткани, того или иного органа. Наиболее часта почечная форма — образуются камни: оксалаты, фосфаты или их сочетание, развивается нефрокальциноз. Могут доминировать изменения со стороны нервной системы - адинамия, утомляемость, парезы, параличи (очевидно результат прямого действия паратгормона), расстройства желудочно-кишечного тракта.

Гипопаратиреоз

Причины:

- ▶ хирургическое вмешательств на щитовидной железе или других органах шеи с повреждением паращитовидных желез. Так называемый, послеоперационный гипопаратиреоз обычно возникает после полного удаления щитовидной железы (тиреоидэктомия);
- ▶ воспалительные и аутоиммунные процессы в паращитовидных железах;
- ▶ опухолевые метастазы в паращитовидные железы и области шеи;
- ▶ врожденная патология (внутриутробного недоразвития паращитовидных желез);
- ▶ воздействие радиации (при лечении токсического зоба радиоактивным йодом).

Патогенез гипопаратиреоза

Недостаток паратгормона приводит к повышению уровня фосфора в крови, вследствие уменьшения его выделения почками, и уменьшению содержания в крови кальция, в особенности ионизированного. Причиной гипокальциемии является уменьшение всасывания кальция в кишечнике и понижение мобилизации его из костей. Понижение мобилизации кальция из костей связано с понижением образования в костной ткани молочной и лимонной кислот. Больше кальция выводится с мочой. Повышается щелочной резерв крови. Уменьшение концентрации в крови ионизированного кальция вызывает повышение нервной и мышечной возбудимости, поскольку оно приводит к сдвигу соотношения одновалентных ионов (натрий и калий) к двухвалентным (кальций и магний), в сторону одновалентных ионов, что приводит к тетании - судорогам. Кроме того, снижение в крови концентрации ионизированного кальция ухудшает сократительную способность миокарда, нарушает свертываемость крови, вызывает трофические расстройства, в особенности в тканях эктодермального происхождения. Нарушается дезинтоксикационная функция печени.

Скрыто протекающий гипопаратиреоз может проявиться в виде тетании под влиянием провоцирующих факторов: гиповитаминоза Д, стеатореи, стрессовых ситуаций, алкалоза в связи с гипервентиляцией или обильной рвотой.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

Нарушение функций мужских половых желез

Гипогонадизм (гипофункция половых желез)

- угнетение функции семенных канальцев, без нарушения продукции андрогенов, либо недостаточное образование этих гормонов, либо сочетание обоих процессов.

Причины:

▶ недостаточное образование гонадолиберинов в ГТЛ или гонадотропинов в гипофизе;

▶ первичные патологические процессы в семенных железах

- гидроцеле (скопление жидкости в полости влагалищной оболочки), расширение вен семенного канатика, перекручивание яичка могут приводить к атрофии семенных желез;

- травма одного яичка вызывает атрофию обоих семенных желез в связи с развитием аутоаллергического процесса;

- воспалительные процессы (гонорея, туберкулез, сифилис) и интоксикация (алкоголь, свинец).

Возникновение гипогонадизма в препубертатном периоде сопровождается нарушением развития придаточных половых органов и вторичных половых признаков - евнухоидизм. Наблюдается скудный рост волос на теле и лице с женским типом оволосения на лобке. Мышцы недостаточно развиты и слабы, тембр голоса высокий. Распределение жира и строение таза имеют черты, свойственные женскому организму. Половое влечение (либидо) и способность к половому акту (потенция) отсутствуют.

После завершения полового развития гипогонадизм сопровождается атрофией придаточных половых органов (семенных пузырьков, предстательной железы, препуциальных желез и др.) и вторичных половых признаков. Уменьшается масса мышц и в них откладывается большое количество жира. Выпадение анаболического действия снижает синтез белка, особенно в мышечной ткани, и задержку в организме азота, фосфора и калия. Именно этим объясняется плохое развитие мускулатуры. Кости становятся более длинными и тонкими в связи с запаздыванием зарастания эпифизарных поясков. В связи с выпадением тормозящего влияния андрогенов усиливается выделение гипофизом гонадотропных гормонов (механизм обратной связи).

Гипергонадизм

(усиление функции семенных желез) в препубертатном периоде приводит к преждевременному созреванию.

Усиление функции семенников может быть вызвано:

- ▶ повышением секреции гонадолиберинов и гонадотропинов, в связи с патологическими процессами в гипоталамусе и гипофизе. К ним относятся воспалительные процессы, опухоли области серого бугра.
- ▶ опухолями, исходящими из клеток Лейдига.

Более ранняя секреция андрогенов приводит к преждевременному развитию половых органов, лонного оволосения и полового влечения. Сначала мальчик быстро растет, а затем происходит задержка роста в результате преждевременного окостенения эпифизарных хрящей. В случаях преждевременного созревания, вызванного ранней секрецией гонадотропинов, стимулируется образование как андрогенов интерстициальными клетками, так и сперматозоидов в семенных канальцах. При опухолях, исходящих из клеток Лейдига, образуются только андрогены, но не происходит сперматогенез, так как отсутствует секреция гонадотропинов и в первую очередь фолликулостимулирующего гормона.

У взрослых увеличение образования андрогенов, как это бывает при опухолях, исходящих из клеток Лейдига, не сопровождается явлениями, которые можно было бы объяснить избытком полового гормона.

Нарушение функций женских половых желез

Гипогонадизм

до наступления полового созревания сопровождается недоразвитием вторичных половых органов, увеличением роста, обусловленным запаздыванием закрытия эпифизов, и диспропорцией между длиной верхних и нижних конечностей, отсутствием или скудным ростом волос на лобке и в подмышечных впадинах; менструальный цикл нарушен. Однако гипогонадизм не приводит к маскулинизации, т. е. появлению признаков мужского пола. В некоторых случаях даже имеется половое влечение. У взрослых гипогонадизм вызывает обратное развитие вторичных половых органов. Менструальный цикл прекращается. Таким образом, недостаточность овариальных гормонов приводит к недоразвитию половых органов и отсутствию или исчезновению нормальных изменений, характеризующих половой цикл.

Задержка полового созревания

В норме половое созревание у женщин происходит в возрасте 9—14 лет. Задержка наступления половой зрелости сопровождается недоразвитием вторичных половых органов. Матка, влагалище, фаллопиевы трубы, молочные железы остаются недоразвитыми. Во многих случаях недостаточность функции яичников сопровождается отставанием общего физического развития и в таких случаях обозначается как инфантилизм. Инфантилизм обычно является следствием недостаточности гипофиза, который не продуцирует не только гонадотропины, но и другие тропные гормоны, в результате чего задерживается рост и отмечается гипофункция надпочечников и щитовидной железы. Если же недостаточность ограничивается только яичниками, недоразвитие касается главным образом половой системы. В обоих случаях наблюдается аменорея (отсутствие менструации). Недостаточность яичников может быть следствием недостаточности гонадотропинов, рефрактерности яичников к этим гормонам или разрушения ткани яичников.

Механизм полового созревания и его нарушение при инфантилизме

Недоразвитие половой системы связано с выпадением действия эстрогенов, которые являются, образно говоря, гормонами роста для половых органов. Фиксируясь в тканях матки и других половых органах, эстрогены оказывают свое действие как катализаторы, стимулирующие биохимические процессы в органах, не подвергаясь при этом обменным превращениям. Под влиянием эстрогенов возрастает митотический индекс, повышается активность ряда ферментов, увеличивается синтез нуклеиновых кислот и белков.

Поэтому недостаток эстрогенов приводит к следующим изменениям:

- 1) снижается способность вызывать гипертрофию и гиперплазию эпителиальной, мышечной и соединительной тканей;
- 2) предупреждается развитие гиперемии и отека родовых путей, а также секретиции слизистых желез;
- 3) понижается чувствительность мышечной оболочки матки к окситоцину, что уменьшает ее сократительную способность;
- 4) уменьшается гиперплазия канальцев и интерстициальной соединительной ткани в молочных железах.

Гиперфункция яичников

Этиологическими факторами гиперфункции яичников являются:

- ▶ патологические процессы в гипоталамусе и гипофизе (опухоли, менингиты, энцефалиты), что стимулирует гонадотропную функцию гипофиза;
- ▶ опухоли яичников;
- ▶ опухоль надпочечников, секретирующая эстрогены. В этом случае функция яичников по механизму обратной связи угнетается. Однако изменения в организме соответствуют таковым при гиперфункции.

Усиление функции яичников в препубертатном периоде приводит к преждевременному половому созреванию, которое заключается в развитии вторичных половых органов и признаков до 9-летнего возраста. Рано появляются менструации. Усиливается рост, который впоследствии задерживается в результате преждевременного окостенения эпифизарных хрящей. Идет накопление жира по женскому типу. Развиваются молочные железы и половые органы.

Расстройства менструального цикла

Непосредственной причиной таких расстройств менструации является нарушение функции гипофизарно-овариальной системы. Оно может быть вызвано первичными процессами в гипофизе или яичниках, а иногда функция этих желез поражается вторично в связи с первичными процессами в центральной нервной системе или других железах внутренней секреции. Среди этих причин большое значение имеют расстройства нервно-вегетативного или психоневрологического характера, различные хронически истощающие заболевания.

Любое из этих изменений приводит к нарушению последовательности включения различных гонадотропных и овариальных гормонов, регулирующих последовательность стадий менструального цикла.

Адреногенитальные синдромы преимущественно связаны с патологией сетчатой зоны коры надпочечников.