

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Нижегородский университет им. Н.И. Лобачевского

ОСНОВЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано методической комиссией института биологии и биомедицины
для студентов ННГУ, обучающихся по направлению подготовки
06.03.01 «Биология»

Нижний Новгород
2016

УДК 577.1:612.018

ББК 28.072

О-75

О-75 Основы эндокринологии. Корягин А.С. Грачева Е.А. Учебно-методическое пособие. – Нижний Новгород, 2016. –109с.

Рецензент: д.б.н., профессор Романова Е.Б.

В пособии изложены основные представления об организации и принципах функционирования эндокринной системы. Представлены данные о биосинтезе, секреции гормонов, регуляции и механизмах их действия, также рассмотрены методы диагностики и лечения наиболее часто встречающихся эндокринных заболеваний.

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов Института биологии и биомедицины, обучающихся по направлению подготовки «Биология».

УДК 577.1:612.018

ББК 28.072

© Нижегородский государственный
университет им. Н.И. Лобачевского, 2016

Оглавление

Глава 1. Организация и общие принципы функционирования эндокринной системы.....	5
Организация эндокринной системы.....	5
Функция гормонов.....	11
Транспорт и метаболизм гормонов.....	14
Глава 2. Гипоталамо-гипофизарная система.....	16
Гипоталамус.....	16
Гипофиз.....	18
Передняя доля гипофиза.....	19
Гормоны передней доли гипофиза. Регуляция синтеза и секреции.....	20
Нарушенная гипоталамо – гипофизарных функций.....	26
Задний гипофиз и водный обмен.....	27
Гормоны заднего гипофиза.....	28
Глава 3. Щитовидная железа.....	34
Обмен йода.....	35
Дейодиназы.....	35
Синтез тиреоидных гормонов – трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4)..	36
Транспорт тиреоидных гормонов.....	37
Метаболизм тиреоидных гормонов.....	38
Механизм действия тиреоидных гормонов.....	38
Регуляция функции щитовидной железы.....	38
Механизм ауторегуляции щитовидной железы.....	39
Физиологические эффекты тиреоидных гормонов.....	40
Болезни щитовидной железы.....	40
Глава 4. Надпочечники.....	47
Анатомия и гормоны коры надпочечников.....	47
Болезни надпочечников. Болезни коры надпочечников.....	53
Клубочковая зона коры надпочечников.....	58

Болезни клубочкового слоя коры надпочечников.	60
Мозговой слой надпочечников.	61
Болезни мозгового слоя надпочечников.	66
Глава 5. Паращитовидные железы.....	68
Регуляция гомеостаза кальция.	68
Болезни паращитовидных желез	71
Глава 6. Поджелудочная железа	74
Гормоны поджелудочной железы, их функция, эффекты, механизм действия.....	74
Биосинтез инсулина	74
Глюкагон	79
Соматостатин	79
Заболевание эндокринной части поджелудочной железы.	80
Сахарный диабет	80
Глава 7. Половые железы	95
Мужские половые железы - яички (тестис).....	95
Болезни мужских половых желез	99
Анатомия, функция, гормоны яичников.....	104
Гормоны яичников	105
Болезни яичников.	108
Литература.	109

Глава 1. Организация и общие принципы функционирования эндокринной системы

Организация эндокринной системы

Эволюционное появление многоклеточных организмов вызвало необходимость установления координирующих систем для регуляции и интеграции функций различных клеток. Для выполнения этой задачи были развиты два основных регуляторных механизма: нервная и эндокринная системы. В то время как первая из них для передачи команд периферическим органам и получения от них информации использует электрохимические сигналы, последняя осуществляет свою регуляторную деятельность путем продукции химических агентов, которые обычно транспортируются к органам-мишеням с помощью кровотока.

Две системы тем не менее тесно связаны, наиболее хорошо известна связь между гипоталамусом и гипофизом. Гипоталамические нейросекреторные клетки образуют вещества, которые высвобождаются в портальные кровеносные сосуды и транспортируются в передний гипофиз (аденогипофиз), где они регулируют секрецию аденогипофизарных гормонов. Другие гипоталамические нейроны посылают свои аксоны в задний гипофиз, где они заканчиваются рядом с сосудистым руслом железы и высвобождают свои нейросекреторные продукты прямо в кровоток. Нервная и эндокринная системы дополнительно связаны с помощью иннервации эндокринных желез. Большинство эндокринных желез, если не все, включая гонады, щитовидную железу и надпочечники, имеют иннервацию, которая видимо, контролирует кровоток, и их секреторную активность. В свою очередь, эндокринная система регулирует функцию нервной системы. Например, стероиды гонад и надпочечников действуют прямо на центральную нервную систему, либо ингибируя, либо стимулируя секреторную активность этих нейронов, которые продуцируют релизинг-гормоны, участвующие в контроле осей гипофиз-гонады и гипофиз-надпочечники соответственно (т.е. лютеинизирующего гормона релизинг-гормон(ЛГРГ) и кортикотропина релизинг-гормон(КРГ)).

Эндокринные железы и гормоны

Эндокринная система состоит из нескольких желез, расположенных в различных областях тела и продуцирующих гормоны с различными функциями. Главная морфологическая особенность эндокринных желез заключается в том, что у них нет протоков – они высвобождают свои секреторные продукты прямо в кровоток, а не в потоковую систему. Поскольку они сильно васкуляризированы, каждая секреторная клетка может эффективно доставлять свои продукты в кровяное русло.

Классические эндокринные железы и их известные секреторные продукты перечислены в таблице 1.1.

Классические эндокринные железы и их гормоны.

<i>Железа</i>		<i>Гормон</i>
<i>Гипофиз</i>	<i>Передняя доля</i>	Лютеинизирующий гормон(ЛГ), фолликулостимулирующий гормон(ФСГ), пролактин(ПРЛ), гормон роста (ГР), адреноркортотропный гормон (АКТГ), β -липотропин, β -эндорфин, тиреотропный гормон(ТТГ)
	<i>Промежуточная доля</i>	Меланоцитстимулирующий гормон(МСГ), β -эндорфин, окситоцин
	<i>Задняя доля</i>	Вазопрессин (АВП), или антидиуретический гормон (АДГ), окситоцин
<i>Щитовидная</i>		Тироксин(Т4), 3,5,3'-трийодтиронин (Т3), кальцитонин
<i>Паращитовидная</i>		Паратгормон (ПТГ)
<i>Надпочечники</i>	<i>Кора</i>	Кортизол, альдостерон, дегидроэпиандростерон, андростендион
	<i>Мозговой слой</i>	Адреналин, норадреналин
<i>Гонады</i>	<i>Семенники</i>	Тестостерон, эстрадиол, андростендион, ингибин, активин, антимюллеров гормон
	<i>Яичники</i>	Эстрадиол, прогестерон, тестостерон, андростендион, ингибин, активин, ФСГ-рилизинг пептид, релаксин, фоллистатин

<i>Плацента</i>	Хорионический гонадотропин человека (ХГч), плацентарный лактоген человека (ПЛч), прогестерон, эстроген
<i>Поджелудочная</i>	Инсулин, глюкагон, соматостатин, панкреатический полипептид, гастрин, вазоактивный интестинальный пептид(ВИП)
<i>Эпифиз</i>	Мелатонин, биогенные амины, некоторые пептиды

В последние годы традиционное представление о железистой природе эндокринной системы было расширено для включения продукции выявленных гормонов в органах, исходная функция которых не является эндокринной. Возможно, наиболее ранним примером этого было выяснение того, что гормоны продуцируются клетками, рассеянными вдоль слизистой желудка и тонкого кишечника. Мозг, сердце, почки, печень и некоторые элементы крови также продуцируют пептиды и образуют активные метаболиты стероидов из циркулирующих предшественников, которые заслуживают того, чтобы называться гормонами (Табл.1.2.).

Таблица 1.2.

Неклассические «эндокринные органы» и их гормоны

<i>Орган</i>	<i>Гормон</i>
<i>Мозг (особенно гипоталамус)</i>	Кортикотропина рилизинг-гормон(КРГ), тиротропина рилизинг-гормон ТРГ), лютеинизирующего гормона рилизинг-гормон (ЛПРГ), гормона роста рилизинг-гормон (ГРРГ), соматостатин, факторы роста*(факторы роста фибробластов), трансформирующий фактор роста- α (ТФР- α), трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β), инсулиноподобный фактор роста I (ИФР-I)
<i>Сердце</i>	Натрийуретические пептиды предсердий
<i>Почки</i>	Эритропоэтин, ренин, 1,25-дигидроксивитамин D

<i>Печень, другие органы, фибробласты</i>	ИФР-I
<i>Жировая ткань</i>	Лептин
<i>ЖКТ</i>	Холецистокинин (ХЦК), гастрин, грелин, секретин. вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), энтероглокагон, гастрин рилизинг-пептид
<i>Тромбоциты</i>	Фактор роста тромбоцитов (PDGF), ТФР-β
<i>Макрофаги, лимфоциты</i>	Цитокины, ТФП-β, пептиды-производные проопиомеланокортина (ПОМК)
<i>Различные места</i>	Эпидермальный фактор роста (ЭФР), ТФР-α, неурегулины, нейротропины

*- не считаются гормонами, но могут действовать как гормоны.

Пути действия гормонов.

Существует несколько путей действия гормонов:

- эндокринный
- паракринный
- аутокринный
- юкстакринный
- нейрокринный.

Эндокринный (классический). Гормон из эндокринной железы поступает прямо в кровоток и по нему достигает своего эффекторного органа.

Паракринный путь действия гормонов. Гормон поступает во внеклеточную жидкость и действует на рядом лежащие другие клетки в железе, не поступая в кровоток. Например, гормон соматостатин секретируется из D-клеток островков Лангерганса в межклеточную жидкость и действует на рядом лежащие A- и B-клетки островка и тормозит секрецию инсулина и глюкогона.

Гормон секретируется во внеклеточную жидкость и вновь поступает в ту же клетку. Например, инсулин секретируется из β -клетки во внеклеточную

жидкость, затем вновь поступает в эту же клетку и тормозит секрецию инсулина.

Аутокринный путь действия. Действие гормона на ту же клетку в которой он синтезирован.

Юкстакринное действие. Гормон из клетки, в которой он синтезирован, оказывает действие на околежащую клетку, на которой есть рецептор к этому гормону. Такое действие оказывает гемопоэтический фактор роста.

Рецепторы гормонов.

Действие гормонов на эффекторный орган начинается со связывания гормона с его рецептором. Рецепторы являются высокочувствительными к своему гормону, он узнает его из миллиона частиц, окружающих данный рецептор.

Выделяют две группы рецепторов по их расположению:

- На наружной поверхности мембраны клетки.
- Рецепторы внутри клетки – в цитоплазме или ядре.

Рецепторы на поверхности клетки. Рецепторы, которые расположены на поверхности клетки, связывают белковые и пептидные гормоны, катехоламины и простагландины. Эти рецепторы по строению являются пептидами и проходят через мембрану в цитоплазму клетки. Они могут состоять из разного количества субъединиц. Информация от гормона к связанному с ним рецептору передается трансмембранно с нуклеотидсвязывающим «G» протеином и другими протеинами, которые регулируют процесс образования, либо торможения второго мессенджера – цАМФ или цГМФ. Под влиянием сигнала с гормона, через рецептор внутри клетки (при участии цАМФ и цГМФ) активируется тирозинкиназа, которая стимулирует энзимы, синтез белка и осуществляет эффекты данного гормона.

Пример: рецептор инсулина в периферических тканях состоит из двух субъединиц: α -субъединица находится на наружной поверхности клетки, β -субъединица – в цитоплазме клетки. Инсулин занимает α -субъединицу, и сигнал через β -субъединицу приводит к образованию цГМФ и протеинкиназы. В результате активируются транспортные белки для глюкозы, которые переносят глюкозу в клетку. Увеличивается проницаемость клеточных мембран для глюкозы, аминокислот, калия, активируется синтез гликогена. Это ведет к образованию гликогена в клетках печени и мышцах, мышечного белка, в жировой ткани увеличивает синтез жира, т.е. осуществляется функция и эффекты инсулина – утилизация глюкозы тканями, синтез белка, гликогена, жира.

Рецепторы в ядре клетки. Рецепторы внутри клетки связываются со стероидными гормонами, тиреоидными гормонами, витамином D₃,

ретиноидами. Ядерные рецепторы имеют структуру и функцию, подобную рецепторам на клеточной поверхности, хотя имеются некоторые различия в деталях действия. Гормон-рецепторный комплекс стимулирует в ядре специфический ген, или, напротив, репрессирует его. С активированного специфического гена, отвечающего за ту или иную функцию данного гормона, мессенджеры рибонуклеиновой кислоты снимают информацию и передают ее рибосомам в цитоплазму клеток с последующей активацией соответствующих энзимов и осуществлением эффекта данного гормона. Например, под воздействием кортизола активируются гены, передающие информацию в цитоплазму клетки, приводящую к развитию эффектов кортизола, в частности к синтезу глюкозы и гликогена в печени, катаболизму белковой ткани, подавлению активности иммунной системы.

Специфичность рецептора для одного-единственного гормона подтверждается следующими примерами. В коре надпочечников, помимо глюкокортикоидов и миелокортикоидов, синтезируется прогестерон, 17-гидроксипрогестерон, андростендион, тестостерон и эстрогены, т.е. половые гормоны. Эти же гормоны синтезируются в половых железах под влиянием одних и тех же энзимов. Однако для синтеза половых гормонов в надпочечниках необходима стимуляция АКТГ, а в яичниках стимуляция ФСГ и ЛГ.

Исключение составляют рецепторы кортизола и альдостерона. Их рецепторы находятся в ядрах клеток эффекторных органов и являются общими для обоих гормонов. Концентрация кортизола в сыворотке крови в 100 раз выше, чем альдостерона, и он мог бы занять и рецепторы альдостерона в его эффекторных органах – главным образом в почке. Но только в местах действия альдостерона имеется энзим, который инактивирует кортизол, превращая его в неактивный кортизол, и рецептор становится свободным для альдостерона.

Химическая природа гормонов

По своей химической природе гормоны делятся на три основные категории. Первая включает гормоны, происходящие из отдельных аминокислот. Они являются *аминами* (такими как норадреналин, адреналин и дофамин, которые берут начало от аминокислоты тирозина) и *тиреоидными гормонами* (3,5,3'-трийодтиронин (Т3 и 3,5,3',5'-тетрайодтиронин, тироксин, Т4), которые возникают в результате сочетания двух йодированных остатков аминокислоты тирозина.

Вторая категория состоит из пептидов и белков. Они могут быть такими маленькими, как ТРГ (три аминокислоты), и такими большими, как ГР и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), которые содержат приблизительно 200 аминокислотных остатков и имеют молекулярную массу в диапазоне 25000-30000 Да.

Третья категория включает стероидные гормоны, которые являются производными холестерина и могут быть сгруппированы в два типа: 1) соединения с интактным стероидным ядром, такие как стероиды гонад и надпочечников; 2) соединения с разрушенным стероидным ядром (кольцом D), такие как витамины D и его метаболиты.

Функция гормонов

Не зависимо от своей химической природы, гормоны находятся в кровотоке в очень низких концентрациях (от 10^{-7} до 10^{-12} М), поэтому не удивительно, что необходимым условием для осуществления действия любого гормона является то, что он должен сначала связаться со специфическими высокоаффинными клеточными рецепторами. Эти рецепторы могут находиться на клеточной мембране, как это имеет место быть в случаях белковых гормонов и аминах, или в ядре, как в случае тиреоидных и стероидных гормонов. Другая отличительная особенность гормонов заключается в том, что один и тот же гормон может вызывать различные эффекты в различных тканях; наоборот, несколько гормонов могут регулировать одну и ту же функцию.

Гормоны осуществляют свои функции в четырех широких физиологических областях: репродукции, росте и развитии, поддержании внутренней среды и регуляции энергетического обмена.

Репродукция

Гормоны, продуцируемые гонадами (андрогены, эстрогены, прогестины) и передним гипофизом (лютеинизирующий гормон (ЛГ), ФСГ, ГР и пролактин) взаимодействуют между собой, регулируя рост и структурную целостность репродуктивных органов, продукцию гамет, паттерны полового поведения, фенотипические различия между полами и продолжения рода (посредством их действия на овуляцию, сперматогенез, беременность и лактацию).

Рост и развитие

Классическими гормонами, участвующими в процессе роста, являются ГР, тиреоидные гормоны, инсулин, глюкокортикоиды, андрогены и эстрогены. Хотя стимулирующее действие ГР на рост тела опосредуется семейством пептидов, обобщенно известных как инсулиноподобные факторы роста (ИФР), не ясно в какой мере эти факторы роста вовлечены в опосредование стимулирующего действия андрогенов и эстрогенов на линейный рост и увеличение мышечной массы. Примером гормона, который играет и разрешающую, и первичную роль в росте, является T_4 . В его отсутствие ГР не способен стимулировать рост скелета – феномен, который, по-видимому, связан с пониженной способностью ткани отвечать на ИФР. В центральной нервной системе, однако, T_4 играет первичную роль в индукции роста и клеточной дифференцировки. Некоторые из его эффектов в мозге, видимо, опосредуются продукцией тканеспецифичного фактора роста, фактора роста нервов (ФРН).

Поддержание внутренней среды

Поддержание внутренней среды включает контроль объема внеклеточной жидкости и кровяного давления, электролитического состава жидкостей тела, регуляцию уровня ионов кальция и фосфата в плазме и тканях и поддержание костной ткани, мышц и запасов жира в организме.

В регуляции этих процессов принимает участие множество гормонов. Например, вазопрессин, или антидиуретический гормон, который синтезируется в гипоталамусе и высвобождается из задней доли гипофиза, действует на почки, индуцируя реабсорбцию воды; альдостерон, продуцируемый корой надпочечников, стимулирует реабсорбцию натрия и экскрецию калия в почках. Таким образом, оба гормона вносят вклад в регуляцию кровяного давления, объема внеклеточной жидкости и электролитного состава жидкостей тела.

Уровни ионов кальция и фосфатов в плазме контролируется паратгормоном паращитовидных желез. Паратгормон повышает концентрацию кальция в сыворотке преимущественно посредством своего стимулирующего действия на транспорт кальция в костях и почках, а также путем усиления всасывания кальция в кишечнике посредством стимулирующего влияния на образование в почках 1,25-дигидроксивитамина D. Кроме того, паратгормон действует на почки, повышая экскрецию фосфата.

Регуляция энергетического обмена

Для выживания организма он должен быть способен превращать калории, полученные с пищей, в энергию, сохраняя часть этой энергии для последующего использования и мобилизовать ее при необходимости. Поддержание энергетического гомеостаза является чрезвычайно важным для надлежащей регуляции массы тела, при которой требуется соблюдать баланс между потреблением пищи и энергозатратами. Центральную роль в этом процессе играет гипоталамус, который интегрирует множество афферентных сенсорных, визуальных, биохимических и гормональных сигналов, отражающих алиментарное состояние организма. Обработка этих сигналов приводит к активации эфферентных сигналов, которые регулируют пищевое поведение, и энергозатраты. Последние регулируются через механизмы, контролирующие интенсивность обмена веществ и зависимые от симпатической и парасимпатической нервной системы, а также от инсулина, глюкагона и тиреоидных гормонов.

Синтез и высвобождение гормонов

Пептидные и белковые гормоны синтезируются в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме. Как в случае всех белков, аминокислотная последовательность белковых гормонов определяется специфическими матричными РНК, которые синтезируются в ядре и содержат нуклеотидную последовательность, определяемую конкретным геном. Трансляция

последовательности специфической матричной РНК приводит к рибосомальному синтезу белка, более крупного, чем зрелый белок. Это предшественник может быть либо прогормоном, либо препрогормоном. Прогормоны удлинены по их аминоконцам гидрофобной аминокислотной последовательностью, называемой *лидирующим*, или *сигнальным пептидом*.

Благодаря своей гидрофобной природе лидирующая пептидная последовательность и препрогормонов, и прогормонов обеспечивает продвижение новосинтезированного белка через мембрану эндоплазматического ретикулума для транспортировки в аппарат Гольджи. Лидирующий пептид удаляется из гормона до окончания синтеза полипептидной цепи, что позволяет белку приобрести свою вторичную структуру во время его транспортировки в аппарат Гольджи. После поступления в эту органеллу гормон может быть дополнительно подвергнут процессингу (обработке) протеолитическими ферментами, которые расщепляют прогормон с образованием одного или более зрелых гормонов, и /или другими ферментами, добавляющими небелковые остатки, такие как углеводы. В любом случае гормон всегда хранится в гранулах, которые сливаются с клеточной мембраной во время процесса высвобождения и обеспечивают выдавливание их содержимого во внеклеточное периваскулярное пространство. Этот процесс называется экзоцитозом и включает участие микротрубочек и мобилизацию кальция через клеточную мембрану. Во время высвобождения из гранул выделяется не только гормон, но и расщепляющие ферменты и пептиды, ассоциированные с прогормоном.

Аминные и стероидные гормоны синтезируются способом, сильно отличающимся от таковых для белков. Они берут начало от молекул-предшественников (тирозина и холестерина, соответственно), которые либо полностью (тирозин), либо частично (холестерин) транспортируются в синтезирующую клетку через кровоток. Находясь внутри клетки, эти молекулы-предшественники подвергаются последовательному действию нескольких ферментов, в результате чего образуются различные промежуточные продукты, которые сами по себе могут быть гормонами. Как и белки, амины упаковываются в гранулы и высвобождаются путем сходного способа - экзоцитоза. В противоположность белковым гормонам, тиреоидные гормоны и стероиды после образования могут свободно проникать через клеточную мембрану без упаковки в гранулы и активного экзоцитоза.

Паттерны секреции гормонов

Концентрация гормонов в кровном русле обычно регулируется петлями контроля или механизмами обратной связи для обеспечения ответа, соответствующего физиологическим потребностям. Кроме того базальная секреция большинства гормонов является не непрерывным процессом, а, напротив, носит пульсирующий характер.

Эпизоды секреции происходят с разной периодичностью. Например, наиболее выраженные эпизоды высвобождения могут происходить с частотой, равной приблизительно 1 ч. Такой способ высвобождения называют *цирхоральным*. Если эпизоды высвобождения происходят с интервалом более 1 ч, но менее 24ч, то ритм называют *ультрадианным*; если периодичность составляет приблизительно 1 день, то ритм называют *циркадным*; и если он снова повторяется каждый день, его называют *суточным*. Паттерны высвобождения последнего типа обычно относят к диурнальным, поскольку повышение секреторной активности начинает проявляться в определенные периоды дня. Например, АКТГ имеет типичный диурнальный паттерн высвобождения с резким ростом уровня в плазме в ранние утренние часы.

Паттерн высвобождения гормона может иметь менее частую периодичность. Например, ежемесячный предовуляторный выброс гонадотропинов повторяется приблизительно каждые 30 дней, который был назван *циркастригинтаным*. У других гормонов, таких как T_4 , изменения уровня в плазме проявляются на протяжении месяцев. Если изменения происходят на годичной основе, ритм называют циркадианным или сезонным, поскольку он связан с сезонными фазами года.

Транспорт и метаболизм гормонов

После высвобождения в кровяное русло гормон может циркулировать свободно, или может связываться с транспортным белком. Обычно амины, пептиды и белки циркулируют в свободной форме, тогда как стероиды и тиреоидные гормоны связываются с транспортными белками. Хорошо известным исключением из этого правила являются ИФР, которые, хотя и являются полипептидами, циркулируют прочно присоединенными к специфическим связывающим белкам. Некоторые белки плазмы, например, альбумин и преальбумин, обладают способностью транспортировать не избирательно много низкомолекулярных гормонов. Напротив, специфические транспортные белки, являющиеся глобулинами, содержат насыщаемые, высокоаффинные сайты связывания для переносимых ими гормонов. Такие белки включают связывающий тиреоидные гормоны глобулин (или тироксинсвязывающий глобулин, ТСГ), тестостеронсвязывающий глобулин (ТеСГ), или сексстероидсвязывающий глобулин (ССГ) или кортизолсвязывающий глобулин (или кортикостероидсвязывающий глобулин, КСГ). Связывание гормонов с транспортными белками оказывает выраженное действие на скорость клиренса (удаления) гормона из циркуляции.

Таблица 1.3.

Период полужизни белковых, аминовых и стероидных гормонов в плазме.

<i>Гормон</i>	<i>Период полужизни</i>
<i>Амины</i>	2 - 3 мин

<i>Тиреоидные гормоны</i>	
<i>T₄</i>	6 - 7 дней
<i>T₃</i>	0,75 дня
<i>Полипептиды</i>	4 - 40 мин
<i>Белки</i>	15 - 170 мин
<i>Стероиды</i>	4 - 120 мин

Механизмы обратной связи

Секреция большинства, если не всех, гормонов регулируется системами замкнутого контура, известными как механизмы обратной связи. Действительно, эндокринная система как целое организована в виде иерархии систем замкнутого контура, которые не только осуществляют взаимодействие между клетками, но и составляют важную особенность внутриклеточной регуляции. Имеется два типа механизмов обратной связи: отрицательный и положительный. Отрицательная обратная связь является преобладающим механизмом контроля, регулирующим эндокринную функцию; в своей простейшей форме она представляет собой замкнутый контур, где гормон А стимулирует продукцию гормона В, который в свою очередь, действует на клетки, продуцирующие гормон А, снижая скорость его секреции. Пример такого типа обратной связи можно найти в стимуляции секреции кортизола надпочечниками гормоном аденогипофиза АКТГ (гормон А) и возникающем ингибировании высвобождения АКТГ повышенным уровнем кортизола в плазмы (гормон В). В менее распространённых механизмах положительной обратной связи гормон В дополнительно стимулирует продукцию гормона, вместо ее подавления. Типичным примером петли положительной обратной связи является связь между ЛГ и эстрадиолом. Во время менструального цикла постепенное увеличение уровня ЛГ в плазме стимулирует продукцию эстрадиола яичником; после достижения определенного уровня эстрадиол индуцирует резкое увеличение секреции ЛГ, известное как предовуляторный выброс ЛГ, поскольку он индуцирует овуляцию. После достижения максимального уровня, ЛГ плазмы снижается, несмотря на наличие все еще повышенной концентрации эстрогенов. Этот последний феномен иллюстрирует самоограничивающую природу систем положительной обратной связи.

Глава 2. Гипоталамо-гипофизарная система

Гипоталамус

Гипоталамус – высший нейроэндокринный орган, в котором происходит интеграция вегетативной нервной и эндокринной систем. В гипоталамусе вегетативная нервная система оказывает регулирующее действие на эндокринную систему, а та, в свою очередь, оказывает моделирующее влияние на нервную систему. Под воздействием этой единой нейроэндокринной системы происходит регуляция всех физиологических функций организма.

В ядрах гипоталамуса секретируются гипофизотропные гормоны – гормоны, стимулирующие или тормозящие синтез и секрецию тропных гормонов гипофиза. Гипофизотропные гормоны по аксонам нейронов, в которых они синтезируются, поступают в срединное возвышение гипоталамуса, а оттуда по воротной вене поступают в переднюю долю гипофиза. В гипоталамусе синтезируются также вазопрессин (антидиуретический гормон) и окситоцин. Эти гормоны по аксонам нейронов, в которых они секретируются, транспортируются по ножке гипофиза в его заднюю долю.

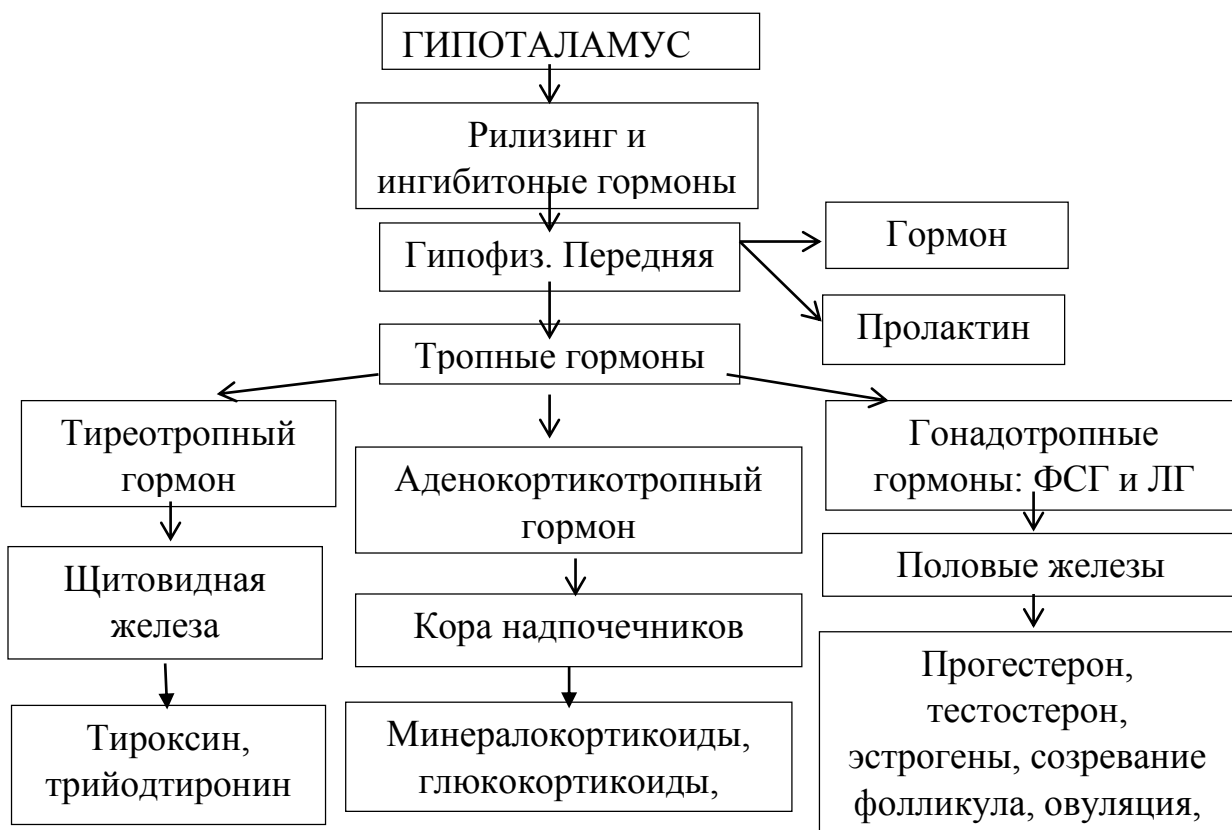


Рисунок 2.1. Схема гипоталамо-гипофизарной системы.

Гипофизотропные гормоны гипоталамуса.

В гипоталамусе синтезируются: тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ), кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), соматотропин-рилизинг-гормон (СТРГ), пролактинстимулирующий гормон (ПрСГ), соматостатин, допамин.

1. Тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ). ТРГ стимулирует синтез и секрецию тиреотропного гормона. По строению ТРГ является трипептидом. Он синтезируется в нейронах медиальных отделов паравентрикулярных ядер гипоталамуса. По аксонам нейронов, в которых он синтезировался, ТРГ поступает в срединное возвышение гипоталамуса. Из него, по воротной вене гипофиза, ТРГ достигает своих клеток-мишеней – тиреотрофов и стимулирует в них синтез и секрецию тиреотропного гормона (ТТГ). ТРГ секретируется пульсаторно, через каждые 30-40 мин.
2. Кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ). КРГ стимулирует синтез и секрецию аденокортикотропного гормона (АКТГ). КРГ синтезируется в нейронах преоптических ядер гипоталамуса и по их аксонам поступает в срединное возвышение гипоталамуса. Из него по воротной вене КРГ перемещается в гипофиз к клеткам-мишеням – кортикотрофам. КРГ занимает места на своих рецепторах на поверхности кортикотрофов и стимулирует в них синтез и секрецию АКТГ.
3. Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ). ГнРГ стимулирует синтез и секрецию гонадотропных гормонов. По строению он является декапептидом и синтезируется в нейронах преоптических ядер гипоталамуса. По их аксонам ГнРГ перемещается к срединному возвышению гипоталамуса и затем – по воротной вене в гипофиз, к клеткам-мишеням – гонадотрофам. ГнРГ занимает свои рецепторные поверхности гонадотрофов и стимулирует в них синтез и секрецию гонадотропных гормонов: фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ). ГнРГ секретируется пульсаторно, через каждые 40-60 мин. Подобно ГнРГ пульсаторно секретируются и ФСГ и ЛГ.
4. Соматотропин-рилизинг-гормон (СТРГ). СТРГ стимулирует синтез и секрецию гормона роста. Он синтезируется в нейронах дугообразных ядер гипоталамуса и по аксонам поступает в срединное возвышение гипоталамуса. Из последнего СТРГ во воротной вене поступает в гипофиз к клеткам-мишеням – соматотрофам. СТРГ занимают рецепторы на поверхности соматотрофов и стимулируют синтез и секрецию гормона роста.
5. Пролактинстимулирующий гормон (ПрСГ). ПрСГ стимулирует синтез и секрецию пролактина. По строению аналогичен тиреотропин-рилизинг-гормону. Возможно, это один и тот же гормон. Однако, между ПрСГ и ТРГ имеется ряд отличий в их действии на тиреотрофы и лактотрофы. ПрСГ стимулирует только лактотрофы и синтез в них пролактина. ТРГ, стимулируя тиреотрофы и секрецию тиреотропного гормона, не оказывает

стимулирующего действия на секрецию лактотрофами пролактина. Однако, в других случаях ТРГ стимулирует секрецию пролактина лактотрофами, не увеличивая секрецию ТТГ тиреотрофами.

6. Соматостатин тормозит секрецию гормона роста и тиреотропного гормона. Соматотропин является тетрадекапептидом, синтезируется в нейронах паравентральных ядер гипоталамуса. По их аксонам соматостатин перемещается в среднее возвышение гипоталамуса. Далее соматостатин по воротной вене поступает в гипофиз к клеткам мишеням – соматотрофам и тиреотрофам, занимает места на рецепторах этих клеток и тормозит секрецию гормона роста и ТТГ. Соматостатин, кроме гипоталамуса синтезируется в D-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы и в кишечнике.
7. Дофамин является пролактинингибирующим гормоном. Поступая из срединного возвышения гипоталамуса в воротную вену гипофиза, он достигает лактотрофов, занимает свои рецепторы на их поверхности и тормозит секрецию пролактина. Установлено, что секрецию пролактина также тормозит нейротрансмиттер - гамма-аминомасляная кислота.

Некоторые гипофизотрофные гормоны, а именно соматостатин и вазоактивный кишечный пептид, помимо гипоталамуса, синтезируются в островках Лангерганса поджелудочной железы и в ЖКТ. Соматостатин, кроме того, синтезируется в парафолликулярных C-клетках щитовидной железы.

Гипофиз.

Гипофиз располагается в основании черепа, в выемке решетчатой кости, которая называется «турецкое седло». Гипофиз окружен твердой оболочкой и сверху его отделяет от других частей мозга диафрагма турецкого седла. Она препятствует попаданию в седло спинномозговой жидкости. К гипофизу через отверстие диафрагмы проходит ножка гипофиза, окруженная кровеносными сосудами. Вес гипофиза колеблется от 600 до 1200 мг. Во время беременности вес гипофиза увеличивается за счет гипертрофии лактотрофов и увеличения кровотока.

Гипофиз состоит из двух долей – большей передней и меньшей задней доли. Передняя доля, или аденогипофиз, эктодермального происхождения, она образуется из эктодермы орофаринкса, которая внедряется в турецкое седло. Задняя доля, нейрогипофиз, образуется путем инвагинации в турецкое седло вентрального отдела гипоталамуса. Задняя доля состоит из аксонов и нервных окончаний нейронов, которых отходят от нервных клеток, расположенных в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса. Аксоны этих клеток образуют ножку гипофиза и распространяются в заднюю долю. Гипоталамо-нейрогипофизарный тракт состоит примерно из 100 000 нервных фибрилл.

Кровоснабжение передней доли очень обильное. Артериальная кровь поступает в аденогипофиз из верхней, средней и нижней гипофизарных

артерий. Верхняя гипофизарная артерия образует капиллярную сеть в срединном возвышении гипоталамуса, кровь из нее поступает в одну вену, которая окружает ножку гипофиза, - воротную вену. Воротная вена входит в переднюю долю гипофиза и вновь разветвляется на капилляры. Капилляры окружают тропные клетки и по ним в эти клетки поступают гипоталамические гормоны. Вены, идущие из гипофиза, впадают в кавернозный синус, а из него в верхний и нижний петрозные синусы, а затем в югулярную вену.

В задней доле аксоны ножки гипофиза оканчиваются на капиллярах, которые собираются в вену задней доли, впадающую в кавернозный синус. В задней доле освобождаются в кровоток гормоны, синтезированные в гипоталамусе, - вазопрессин и окситоцин.

Между задней и передней долями гипофиза располагается очень небольшая часть гипофиза, остаток кармана Ратке, которая называется средней долей. У человека она практически не активна. Предполагается, что в ней может синтезироваться предшественник АКТГ – проопиомеланокортин.

Передняя доля гипофиза

В передней доле гипофиза – аденогипофизе выделяют шесть типов клеток которые синтезируют тропные гормоны гипофиза.

1. Гонадотрофы. В гонадотрофах синтезируются гонадотропные гормоны – фолликулостимулирующий и лютеинизирующий. На долю этих клеток приходится около 10-15% клеточного состава аденогипофиза.
2. Тиреотрофы. В этих клетках синтезируется тиреотропный гормон (ТТГ). Тиреотрофы составляют 10 % клеток аденогипофиза.
3. Кортикотрофы. В кортикотрофах синтезируется адренкортикотропный гормон (кортикотропин). Кортикотрофы составляют 15-20% клеток аденогипофиза.
4. Соматотрофы. В соматотрофах синтезируется гормон роста (ГР) или соматотропный гормон (СТГ). Соматотрофы составляют примерно 50% всех клеток аденогипофиза.
5. Лактотрофы. В лактотрофах синтезируется пролактин. Эти клетки составляют 10-25% клеток аденогипофиза.
6. Хромофобные клетки. Эти клетки считаются гормонально не активными, но, возможно, они синтезируют еще не установленные гормоны. Предполагают, что хромофобные клетки могут синтезировать фактор роста яичников и гормон, стимулирующий синтез надпочечниковых андрогенов, и проопиомеланокортин. Из хромофобных клеток часто развиваются функционально не активные аденомы. Имеются данные, что в аденогипофизе могут синтезироваться хорионический гонадотропин, маммосоматотропин, состоящий из гормона роста и пролактина. Клетки, в которых они синтезируются не известны.

Гормоны передней доли гипофиза. Регуляция синтеза и секреции.

Тиреотропный гормон (ТТГ).

Тиреотропный, или тиреостимулирующий гормон является гликопротеином и, как и другие гликопротеиновые гормоны (ЛГ и ФСГ), состоит из двух субъединиц: α и β . У всех гликопротеиновых гормонов α -субъединица одинакова и является функционально неактивной, а β -субъединица обладает характерным для данного гормона иммунологическими свойствами, биологической активностью и осуществляет его эффекты.

ТТГ стимулирует все функции щитовидной железы. На мембранах тиреоидных клеток имеются рецепторы ТТГ. Занимая места на своих рецепторах, ТТГ через активацию цАМФ стимулирует поступление неорганического йода в щитовидную железу, синтез тиреоглобулина, активность пероксидазных систем окисление йода и йодирование тирозинов в тиреоглобулине, в клеточно-коллоидном пространстве. Он стимулирует образование моно- и дийодтирозинов активных гормонов щитовидной желез: тироксина и трийодтиронина. ТТГ стимулирует гидролиз тиреоглобулина в тиреоидных клетках, освобождение из него тиреоидных гормонов и поступление их в кровь. ТТГ стимулирует рост щитовидной железы и ее кровоснабжение.

На секрецию ТТГ и, как следствие, на секрецию тиреоидных гормонов щитовидной железой стимулирующее влияние оказывает стресс, понижение температуры. Соматостатин, глюкокортикоиды и гормон роста оказывают ингибиторное влияние на секрецию ТТГ.

Регуляция синтеза и секреции ТТГ в тиреотрофах осуществляется по механизму отрицательной обратной связи. Увеличение секреции ТТГ под влиянием тиреотропин-рилизинг-гормона (ТРГ) ведет к увеличению синтеза и секреции тиреоидных гормонов. Тироксин (Т4) в гипоталамусе и гипофизе под влиянием энзима дейодиназы превращается в трийодтиронин (Т3), который тормозит секрецию ТТГ и ТРГ. Этот механизм поддерживает нормальные концентрации ТТГ, Т3 и Т4 в сыворотке крови.

В сыворотке крови ТТГ циркулирует в свободном состоянии. Концентрация ТТГ колеблется от 0,25 до 4,5 мМЕ/мл.

Адренкортикотропный гормон (АКТГ).

АКТГ – пептидный гормон, предшественником которого является проопиомеланокортин (ПОМК). ПОМК включает в себя β -липотропный гормон, α - и β -меланоцитостимулирующий гормон (МСГ), β -эндорфин и аминокотермальский фрагмент. ПОМК расщепляется на фрагменты под влиянием протеолитических энзимов с освобождением АКТГ, β -липотропина, β -МСГ и β -эндорфина. β -Липотропин и АКТГ секретируются и поступают в кровоток в

равных количествах. Физиологическая функция β -липотропина и β -эндорфина не установлена.

АКТГ стимулирует функцию коры надпочечников, ее рост и кровоснабжение, а также стимулирует синтез кортизола, надпочечниковых андрогенов и минералокортикоидов (до 18 гидроксикортикостерона и альдостерона). Уровень последних регулируется ренин-ангиотензиновой системой и уровнями натрия и калия в сыворотке крови.

Регуляция секреции АКТГ осуществляется положительным стимулирующим действием КРГ гипоталамуса и отрицательной обратной связью со стороны надпочечников. Тормозит секрецию АКТГ по механизму отрицательной обратной связи кортизол. Выделяют короткую отрицательную связь – кортизол прямо тормозит синтез и секрецию АКТГ и длинную отрицательную обратную связь - кортизол тормозит секрецию КРГ. Стимулирующее действие на секрецию КРГ оказывают физический и эмоциональный стресс, гипогликемия.

Секреция КРГ и, соответственно, АКТГ носит циркадный характер (в зависимости от времени суток) с максимумом в 6-8 ч утра, минимумом в 22-24 ч. Секреция АКТГ, также как и КРГ, носит пульсирующий характер.

Концентрация АКТГ в сыворотке крови утром (8-9 ч.) колеблется от 9 до 52 нг/мл (2,2-11 нмоль/л).

Гонадотропные гормоны – фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ).

Эти гормоны являются гликопротеинами и состоят из 2 субъединиц – α и β . Для обоих гормонов α -субъединица одинакова и функционально не активна и не влияет на их биологическую активность. У каждого гормона β -субъединица различна, и именно она определяет биологическую активность и эффекты гонадотропных гормонов. ФСГ и особенно ЛГ секретируются пульсаторно.

В яичниках ФСГ стимулирует рост и созревание фолликула, синтез и секрецию эстрадиола. ЛГ стимулирует синтез тестостерона в текаклетках и фолликулах, из которого под влиянием ФСГ в гранулезных клетках фолликула образуется эстрадиол. ЛГ вызывает овуляцию и образование желтого тела, синтез и секрецию прогестерона.

Регуляция секреции ФСГ и ЛГ осуществляется путем механизма обратной связи - отрицательной и положительной. Эстрадиол в начале менструального цикла стимулирует секрецию ФСГ, а в середине цикла тормозит его секрецию и стимулирует секрецию ЛГ, который индуцирует овуляцию, образование желтого тела и секрецию прогестерона. По мере увеличения секреции прогестерона, последний тормозит ЛГ и, если не наступает беременность, желтое тело подвергается регрессии и весь цикл повторяется вновь.

У мужчин ФСГ стимулирует клетки Сертоли в яичках, сперматогенез и синтез ингибина. ЛГ стимулирует клетки Лейдига и синтез тестостерона. По механизму отрицательной обратной связи эстрадиол, образующийся в гипоталамусе из тестостерона, тормозит секрецию ЛГ. Секрецию ФСГ тормозит ингибин – белковый гормон, который синтезируется в клетках Сертоли яичек.

Пролактин.

Пролактин синтезируется в лактотрофах гипофиза. Во время беременности и лактации пролактин стимулирует образование и секрецию молока. В этом процессе также принимают участие прогестерон, кортизол, инсулин, хорионический гонадотрапин. В физиологических дозах пролактин не оказывает влияния на функцию половых желез. При гиперпролактинемии у женщин развивается гипогонадизм: ановуляция, олигоменорея или аменорея, бесплодие. У мужчин избыток пролактина угнетает синтез тестостерона и сперматогенез, снижает потенцию, либидо и приводит к бесплодию.

Предполагают, что избыток пролактина нарушает гипоталамо-гипофизарный контроль секреции гонадотропинов, но, возможно, оказывает прямое ингибиторное влияние на функцию половых желез.

Секреция пролактина стимулируется пролактинстимулирующим гормоном гипоталамуса или ТРГ, подавляется – дофамином. Кроме того, секреция пролактина повышается при беременности, лактации, при стимулировании сосков, во время сна, гипогликемии, физических нагрузках. Многие лекарственные препараты стимулируют секрецию пролактина. К препаратам, повышающим выработку пролактина, относятся эстрогены, антагонисты дофамина, резерпин, фенотиазины, галоперидол, опиоиды, метилдопа, циметидин, верапамил.

В норме базальный уровень пролактина в сыворотке крови в среднем составляет 13 нг/мл (0,6 нмоль/л) у женщин и 5 нг/мл (0,23 нмоль/л) у мужчин. Из-за колебаний уровня пролактина в сыворотке крови верхним пределом нормы является 15 нг/мл (0,7-0,9 нмоль/л).

Гормон роста (соматотропный гормон).

Гормон роста синтезируется в соматотрофах гипофиза и является полипептидным гормоном. В отличие от других гипофизарных гормонов, гормон роста не имеет эффекторной эндокринной железы. Основной функцией гормона роста является обеспечение линейного роста и анаболическое действие на органы и ткани (синтез белка, соединительной ткани). Действие на рост гормон роста оказывает не прямо, а опосредованно через инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1). ИФР-1 стимулирует рост хрящей длинных костей, увеличивает синтез белка и включение в белковые структуры сульфатных групп, поэтому его называли сульфатным фактором. Затем он был назван

соматомедином С, так как он опосредует действие соматотропина (СТГ). Поскольку впоследствии было показано, что аминокислотная последовательность соматомедина С гомологична инсулину, его назвали ИФР-1.

ИФР-1 синтезируется печенью под контролем гормона роста. При недостатке гормона роста у детей и подростков, уменьшается секреция ИФР-1 и рост замедляется или прекращается. С другой стороны, при патологии печени уменьшается синтез ИФР-1 и, не смотря на компенсаторное увеличение гормона роста в сыворотке крови, рост ребенка или подростка замедляется. ИФР-1 стимулирует увеличение размера органов и усиление их функций. Например, у быстрорастущего ребенка он обеспечивает соответственный быстрый рост сердца, легких, почек и других структур. ИФР-1 также сильно влияет на хондроциты в костях; он усиливает транскрипцию, синтез белков, включение хондроитинсульфата, увеличивает размер и количество клеток, что в совокупности ведет к увеличению линейных размеров тела. Гормон роста увеличивает синтез белка и тормозит его катаболизм. Он обладает липолитическим эффектом и обеспечивает ткани энергией натошак и при голодании. Гормон роста оказывает существенное влияние на метаболизм углеводов. Он снижает чувствительность тканей к инсулину, способствуя развитию инсулинорезистентности на пострецепторном уровне и уменьшает утилизацию глюкозы тканями. В действии на синтез белка гормон роста и инсулин являются синергистами. Они стимулируют пентозофосфатный путь окисления глюкозы, в ходе которого образуются пентозы и рибозы необходимые для синтеза белка. Гормон роста и инсулин активируют ферменты, участвующие в синтезе белка и тормозят катаболизм белка.

Гипоталамическая регуляция секреции СТГ осуществляется с помощью стимулирующих и ингибиторных гипофизотропных факторов. Нейроны гипоталамуса синтезируют рилизинг-гормон, стимулирующий выделение СТГ, и соматостатин, подавляющий СТГ. Эти нейроны получают импульсы от высших мозговых центров и сенсорные стимулы – как и система гипоталамус – гипофиз - надпочечники. Увеличение секреции СТГ может быть обусловлено повышением выделения рилизинг-гормона для СТГ или снижением выделения соматостатина. СТГ, кроме того, стимулирует выделения ИФР-1, который может непосредственно подавлять выделение СТГ гипофизом, либо подавлять выделение рилизинг-гормона и стимулировать выделение соматостатина, причем каждое из этих влияний регулируется по петле отрицательной обратной связи. Было показано, что СТГ может стимулировать отрицательную обратную связь через гипоталамус.

СТГ в жировой ткани уменьшает усвоение глюкозы и усиливает липолиз, приводя к уменьшению количества жировой ткани; в мышцах снижает усвоение глюкозы и увеличивает усвоение аминокислоты и синтез белков, приводя к повышению массы тела за счет тканей, не являющихся жировыми, а печени усиливает глюконеогенез (секрецию глюкозы) и высвобождение ИФР-1.

Большинство прямых эффектов СТГ связано с влиянием на промежуточный обмен веществ. СТГ приводит к гипергликемии, так как он снижает усвоение и повышает образование глюкозы (противодействует инсулину). СТГ также стимулирует увеличение мышечной массы. Результатом этих двух эффектов является уменьшение количества жировой ткани и увеличение мышечной массы. Поэтому гормоном роста часто злоупотребляют спортсмены.

Физиологическими стимуляторами секреции гормона роста являются сон, стресс, гипогликемия. Главным физиологическим ингибитором секреции гормона роста является постпищевая гипергликемия и повышение уровня жирных кислот в сыворотке. Тормозят секрецию гормона роста соматостатин, прогестерон, глюкокортикоиды, фентоламины, антагонисты дофамина. Секреция гормона роста снижается при ожирении, гипотиреозе и гипертиреозе.

Гормон роста циркулирует в сыворотке крови, связанный со специфическим протеином (соматотропинсвязывающий белок), который, как предполагается, идентичен белку рецептора гормона роста в его тканях- мишенях. Секреция гормона роста наиболее высока ночью, через 2-3 часа после засыпания. Базальный уровень гормона роста в сыворотке крови натошак – до 5нг/мл, но обычно не превышает 2 нг/мл (90 нмоль/л).

Паращитовидные железы, островки Лангерганса поджелудочной железы, мозговой слой надпочечников и почки прямо не регулируются тропными гормонами гипофиза, но косвенно имеют тесное взаимодействие со всеми эндокринными железами.

1. Паращитовидные железы. Синтезируют паратиреоидный гормон (ПТГ). Функция ПТГ – резервация Ca^{+2} в организме. Стимулом для секреции является снижение уровня ионизированного кальция в сыворотке крови. Тормозит секрецию ПТГ, повышение уровня Ca^{+2} в крови.
2. С-клетки, или парафолликулярные клетки, щитовидной железе синтезируют гормон кальцитонин. Ее секреция регулируется уровнем Ca^{+2} в сыворотке крови. Стимулирует секрецию кальцитонина – повышение уровня ионизированного кальция в сыворотке крови, а тормозит – понижение уровня Ca^{+2} в крови.
3. Островки Лангерганса поджелудочной железы:
 - А) В-клетки островков. Синтезируют и секретируют инсулин. Стимулом является повышение уровня глюкозы в крови;
 - Б) глюкагон синтезируется А-клетками островков. Стимулом для секреции служит снижение уровня глюкозы в крови.
4. Альдостерон – секретируется клетками клубочковой зоны коры надпочечников. Стимулирующий эффект АКТГ на секрецию альдостерона минимален. Стимулирует секрецию альдостерона ангиотензин II уровень калия и натрия в сыворотке крови.
5. Синтез активного витамина D_3 в почке регулируется паратиреоидным гормоном.

6. Мозговой слой надпочечников. Высший симпатический орган. Не имеет тропного гормона гипофиза.

Таблица 2.1.

Гормоны передней доли гипофиза

Гормон	Структура	Регуляция секреции		Эффект
		Стимулирует	Тормозит	
Адренкортикотропный гормон	Полипептид	КРГ, гипогликемия, стресс, эндогенные пирогены	Кортизол	Стимулирует синтез стероидных гормонов коры надпочечников. Внегипофизарное действие: меланоцитостимулирующая, увеличивает липолиз
Фолликулостимулирующий гормон	Гликопротеин	ГнРГ, моноамины в мозгу, эстрогены, в зависимости от фазы цикла	Ингибин, андрогены, эстрогены	Рост и созревание фолликулов в яичниках. Синтез эстрогенов. Стимулирует клетки Сертоли в яичках у мужчин.
Лютеинизирующий гормон	То же	ГнРГ, эстрогены	Прогестерон, андрогены у мужчин	Стимулирует овуляцию, образование желтого тела и его функцию, синтез тестостерона у мужчин
Тиреотропный гормон	« «	ТРГ	Трийодтиронин	Стимулирует все функции щитовидной железы и ее рост
Гормон роста	Полипептид	Соматотропина-рилизинг - гормон	Соматостатин	Ростовое действие, синтез белка, стимуляция липолиза, снижение чувствительности тканей к инсулину
Пролактин	То же	Пролактинстимулирующий гормон, ТРГ, вазоактивный кишечный пептид, вазопрессин, аргинин, опиоиды, антагонисты допамина	Пролатингибирующий фактор, допамин	Стимуляция образования и секреции молока

Нарушенная гипоталамо – гипофизарных функций

Гипоталамическое заболевание.

Множество гипоталамических нарушений, включая опухоли, травмы, инфекции, врожденные пороки развития, генетические дефекты и сосудистые нарушения, может влиять на секрецию различных рилизинг-гормонов либо избирательно, либо совместно, в зависимости от локализации и степени повреждения. В целом повреждения в области срединного возвышения – серого бугорка снижают функцию гипофиза. Исключением из этого является секреция пролактина, которая возрастает после таких повреждений благодаря утрате ингибирующего гипоталамического тонуса. Дефицит отдельных гипоталамических гормонов приводит к изолированной недостаточности гипофизарных гормонов. Известные примеры этого состояния – синдромы гипоталамического гипотиреоза, вызываемого недостаточностью тиротропин–рилизин-гормона (ТРГ), ольфактора-генитальной дисплазии (синдром Каллманна, или изолированная гонадотропиновая недостаточность), отличающейся недостаточностью секреции ЛГРГ, ассоциированной с гипосмией, и идиопатическая карликовость, вызываемая недостаточностью ГРРГ. Синдром Кальмана особенно интересен, поскольку недостаточность ЛГРГ связана с неспособностью эмбриональных ЛГРГ-нейронов мигрировать из места их возникновения (обонятельные плакиды) к месту их конечного назначения в гипоталамусе, возможно, из-за дефекта в молекуле нейрорадгезии.

Гипопитуитаризм

Если гипопитуитаризм развивается в детстве, дефект в секреции ГР ведет к развитию гипофизарной карликовости. Для этого состояния характерно пропорциональное снижение размеров тела, в отличие от явного укорочения длинных костей у так называемых ахондриопластических карликов. Если недостаточность распространяется на другие гормоны переднего гипофиза, имеются другие симптомы и признаки. Они включают слабость, утомление и головные боли, но имеют не большую диагностическую значимость.

Развитие гипопитуитаризма во взрослом возрасте тоже может вызывать слабость, утомление и головные боли, а кроме того, признаки и симптомы, связанные со снижением секрецией гонадотропинов, такие как утрата подмышечных и лобковых волос и атрофия молочных желез. Возможно, снижение ГР отчасти ответственно за бледность и мелкую морщинистость на коже лица, наблюдаемые при гипопитуитаризме взрослых. У женщин прекращаются менструальные циклы, происходит атрофия гениталий. У мужчин вторичная недостаточность семенников может вызвать утрату полового влечения и потенции, причем снижение размеров семенников происходит из-за сниженной секреции гонадотропинов, а снижение полового влечения, силы и роста бороды – из-за утраты тестостерона.

Гипопитуитаризм может быть вызван гипоталамическим заболеванием или нарушениями, которые прямо поражают гипофиз, таким как инактивирующие мутации рецепторов рилизинг-гормонов, опухоли, инфаркт повреждения лучевой терапией.

Акромегалия и гигантизм

Избыток выделения ГР ведет к развитию гигантизма, если гиперсекреция имела место в раннем возрасте, или акромегалия, если гиперсекреция происходит после остановки роста тела. В случае гигантизма достаточно пропорциональное увеличение тела дает истинного гиганта с избыточным ростом длинных костей, соединительной ткани и внутренних органов. В случае акромегалии эпифизарный и диафизарный центры длинных костей (бедро, большой берцовой кости и т.д.) сливаются и дальнейшее удлинение этих костей становится невозможным. Происходит избыточный рост спонгиозных костей, что приводит к развитию выступающей челюсти (прогнатизм), утолщению фаланг, избыточному росту мягких тканей (вызывает утолщение кожи), и избыточному росту внутренних органов. Акромегалия и гигантизм вызываются эозинофильными аденомами, такие аденомы состоят из фибробластов, обеспечивающих избыточную секрецию ГР.

Гиперпролактинемия

Гиперпролактинемия служит наиболее обычным примером гиперфункции гипофиза и вызывается микроаденомами лактотрофов. Гиперпролактинемия может также возникать в результате лечения рецепторов дофамина, которые начинаются при психиатрических заболеваниях. У женщин гиперпролактинемия часто ведет к аменорее и галакторее. Аменорея вызывается результатом прямого действия ПРЛ на молочную железу. У мужчин галакторея редка; однако гиперпролактинемия может вызвать утрату полового влечения, импотенцию и снижение плотности спермы, обычно связанные со снижением уровней ЛГ и тестостерона в плазме. Диагностика осуществляется путем измерения ПРЛ в плазме и последующего обследования на наличие микро- или макроаденом гипофиза с помощью компьютерного томографического сканирования или магнитно-резистентной визуализации. Гиперпролактинемия можно лечить антагонистом дофамина, таким как бромкриптин, или путем хирургического удаления аденомы.

Задний гипофиз и водный обмен

Структура задней доли гипофиза

Нейрогипофиз – вентральное выпячивание гипоталамической ткани, возникшее при развитии в результате замедления роста нейроэктодермы, образующей дно третьего желудочка мозга. У человека его масса составляет приблизительно 0,10-0,15 г, и он хорошо развит к рождению, появляется с пятого месяца внутриутробной жизни. Кроме глиальных элементов (питуицитов) задний гипофиз состоит из немиелинизированных нервных

волокон и аксональных терминальных нейронов, клеточные тела которых находятся преимущественно в супероптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса. Эти гипоталамо-нейрогипофизарные волокна доставляют в нервную долю два основных гормона заднего гипофиза, окситоцин (ОТ) и вазопрессин (ВП), в ассоциации со специфическими белками, нейрофизинами, которые, как полагали, служат белками-носителями. Однако, в настоящее время известно, что они являются частями молекул-предшественников ОТ и ВП.

Нейроны продуцируют либо ОТ, либо ВП, но никогда оба гормона одновременно. По недавним исследованиям, ОТ- или ВП-содержащие клетки в дополнение к одному из этих двух гормонов продуцируют также другие нейропептиды, такие как кортикотропин релизинг-гормон (КРГ), и нейромедиаторы. Феномен совместной локализации нейромодуляторных агентов вызвал большой интерес клиницистов к роли нейромедиаторов, таких как ОТ и ВП, в функции мозга. И ОТ-, и ВП-содержащие нервные волокна, берущие начало из супраоптического и паравентрикулярного ядер, также проецируются на множество других структур мозга, которые, как полагают, являются местами их известного действия на центральную нервную систему, а также рядом с гипофизарными портальными сосудами в срединном возвышении. Высвобождение ОТ и ВП из этих волокон объясняет высокий уровень этих гормонов в портальной крови и служит основой для действия ОТ и ВП в качестве модуляторов функции переднего гипофиза.

Снабжение заднего гипофиза артериальной кровью осуществляется через нижнюю (и в некоторой степени верхнюю) гипофизарные артерии, которые берут начало от кавернозных и постклиноидных частей внутренней сонной артерии. Венозный дренаж состоит из выносящих сосудов, соединяющих межпещеристые синусы и, в конечном итоге, внутреннюю яремную вену.

Гормоны заднего гипофиза

Гормоны ОТ и ВП (называемый также антидиуретическим гормоном, АДГ) – нонапептиды с внутренними дисульфидными связями, соединяющими цистеиновые остатки в положениях 1 и 6, что придает им кольцевую структуру, необходимую для некоторых видов биологической активности пептидов. Оба гормона собираются на рибосомах в виде частей больших молекул предшественников соответствующего гормона и ассоциированного с ним белка-носителя (α -нейрофизина, молекулярная масса которого приблизительно равна 10000). Ассоциированные с ВП нейрофизин, стимулируемый никотином нейрофизин, представляет собой полипептид с С-концевым расширением, которое содержит 39-аминокислотный, ассоциированный с ВП С-концевой гликопротеин. Стимулируемый эстрогенами нейрофизин, ассоциированный с ОТ, является полипептидом без С-концевого гликопротеинового расширения после рибосомальной сборки молекулы-предшественники переносятся в комплекс Гольджи и упаковываются в нейросекреторные гранулы, которые движутся вдоль аксона со скоростью 8мм/ч (быстрее

нормального аксоплазматического тока). Не доказано, что предшественники и ассоциированные нейрофизины обладают биологической активностью; однако, во время аксоплазматического транспорта нейрофизиновый носитель протеолитически отщепляется от ассоциированного нейрогормона, и в капиллярного пространство заднего гипофиза высвобождается и нейрофизин, и нейрогормоны (ОТ и ВП). Эти гипоталамо-нейрогипофизарные клетки являются нейронами, способными генерировать и распространять потенциалы действия, которые при достижении нервных терминалей вызывают деполяризацию и экзоцитоз содержимого секреторных гранул (сопряжение стимул-секреция). ОТ и ВП циркулируют в крови не связанными с другими белками и быстро удаляются из кровотока (главным образом почками, а также печенью и мозгом). Ранее период полужизни в плазме для обоих гормонов оценивался равным приблизительно 5 мин; однако исследования с применением чувствительных радиоиммуноанализаторов для обоих пептидов и расчеты, обоснованные на более физиологических условиях, выявили двухкомпонентную кривую исчезновения со значительно более быстрым одним компонентом и вторым компонентом приблизительно 2-3 мин.

Вазопрессин

Первичное действие: антидиурез

Вазопрессин, базальный уровень которого в кровотоке составляет около 1 пг/мл плазмы ($10^{-12}M$), связывается со специфическим мембранным рецептором – V_2 –рецептором – на перитубулярной (серозной) поверхности клеток дистальных извитых канальцев и медуллярных собирательных трубочек, индуцируя аденилатциклазную активность.

Таблица 2.2

Рецепторы вазопрессина

Подтип	Локализация	Функция
V_1	Кровеносные сосуды	Вазоконстрикция
V_2	Эпителий собирательных трубочек	Повышение проницаемости для воды
V_3	Передний гипофиз	Стимуляция высвобождения адренокортикотропина

Образующийся циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) ответственен за активацию протеинкиназы, которая инициирует каскад фосфорилирования, приводящий к включению белка аквапорина в люминальную мембрану, тем самым повышая проницаемость клетки для воды. Это зависимое от ВП повышение мембранной проницаемости для воды обеспечивает обратную диффузию свободной от растворенных веществ воды,

остающейся в моче после снижения осмотического градиента в проксимальном канальце от гипоосмотической мочи до гипертонического интерстиция медуллярного слоя почки, приводя к повышению осмолярности мочи (относительно клубочкового фильтрата или плазмы). Конечным результатом является повышением осмолярности мочи и снижение ее объема.

Контроль секреции

Осмолярность плазмы

Потеря воды приводит к повышению осмолярности плазмы, которые воспринимается специализированными клетками мозга (осморецепторами), локализованными в двух двух сильно васкуляризированных областях (где отсутствует гемэнцефалический барьер) центральной нервной системы (ЦНС): васкулярном органе концевой пластинки и подсводном органе. Повышенная осмолярность плазмы ведет к выходу внутриклеточной воды из осморецепторов и стимуляции высвобождения ВП. Сами осморецепторные клетки не высвобождают ВП; вместо этого они, как показали исследования на животных, передают сообщение на ВП-нейроны с использованием в качестве их нейромедиатора ацетилхолина. Чувствительность осморецептора к изменениям осмолярности плазмы повышается ангиотензином II; он усиливает высвобождение ВП в ответ на осмотические стимулы. Ответ ВП на изменения в осмолярности плазмы чрезвычайно чувствителен; уже такое малое изменение, как на 1%, приводит к повышению секреции ВП.

Неосмотические факторы

Падение объема крови более чем на 8% (геморрагия), спокойное состояние (ортостатическая гипотензия) и дыхание при повышенном давлении - все они снижают сердечный выброс и, следовательно, центральный объем крови, служат сильными стимулами высвобождения ВП. Повышение общего объема крови в результате введения изотонического раствора или крови, а также погружение в холодную вод подавляет высвобождение ВП. Барорецепторы низкого и высокого давления воспринимают небольшие изменения в объеме крови и сообщают об этом структурам ЦНС через медуллярные афференты 9-го и 10-го черепных нервов. Эти рецепторы давления в норме оказывают тоническое ингибирующее действие на высвобождение ВП через медуллярные афференты в гипоталамус; таким образом, снижение объема крови разгружает барорецепторы (снижение афферентации), что приводит к меньшему ингибированию (α -адренергическому) высвобождения ВП и повышения ВП в кровотоке. Гиповолемия также ведет к высвобождению ренина из юктагломерулярного аппарата почек и образованию ангиотензина II. Гиповолемия и ангиотензин II стимулируют осморецепторные клетки гипоталамуса, что ведет к повышению высвобождения ВП. Таким образом, изменение объема крови может переустанавливать центральный осмотический порог и, возможно, чувствительность для высвобождения ВП, так что ответ ВП на любое заданное повышение в осмолярности плазмы усиливается при более

значительном снижении объема. На высвобождение ВП влияют многие другие стимулы. Повышенное парциальное давление диоксида углерода (P_{aCO_2}) или сниженное парциальное давление кислорода (P_{aO_2}), боль, стресс, повышенная температура, β -адренергические агенты, эстрогены, прогестерон, опиаты, барбитураты, никотин и простагландины стимулируют высвобождение ВП. Снижение температуры, α -адренергические агенты, этанол и сердечные гормоны – ингибируют.

Вторичные эффекты

Вазопрессин действуют на ЦНС, снижая температуру тела и облегчая консолидацию и восстановление памяти. Действительно, исследования на пожилых людях выявили улучшение краткосрочной памяти после введения ВП. Содержащие вазопрессин волокна, которые продуцируются на портальное сплетение гипофиза в срединном возвышении, поставляют АВП в портальную кровь в передний гипофиз. Здесь гормон действует через подтип рецепторов А ВП, который отличается от таковых в почках и сосудах, повышая высвобождение адренкортикотропина (АКТГ) в ответ на КРГ. Это действие ВП, по-видимому, согласовано с усилением ответа адренкортикотропина на стресс.

В дополнение к своему действию на почки через V_2 –рецепторы АВП оказывает сильное действие на сосуды. Взаимодействие АВП со специфическими (V_1) рецепторами на гладких мышцах сосудов приводит к сильному сокращению, перемещая кровь с периферии и повышая центральное венозное давление. Общее периферическое сопротивление возрастает линейно с ростом ВП в кровотоке. Однако рост общего периферического сопротивления, наблюдаемый в ответ на ВП, нивелируется опосредуемым барорецепторами снижением сердечного выброса и общего симпатического тонуса. В результате, за исключением продолжительного действия на региональное распределение тока крови, общее повышение артериального давления является минимальным.

Нарушение секреции вазопрессина

Недостаточная секреция

Обычно вызываемый повреждением или дисфункцией гипталамо-нейрогипофизарного комплекса несахарный диабет характеризуется неспособностью к образованию концентрированной мочи, частым мочеотделением (с низким удельным весом и осмолярностью) и часто избыточной жаждой. Лечение этого нарушения включает использование аналога вазопрессина, десмопрессина, который в терапевтических дозах не взаимодействует с рецепторами ВП сосудов (V_1), но узнается рецепторами почечных канальцев (V_2); но обладает дополнительным преимуществом

длительности действия благодаря более продолжительному пребыванию в плазме и повышенной антидиуретической активностью.

У больных с несахарным диабетом образование мочи не может быть уменьшено вовремя стандартного теста с лишением воды из-за неспособности к концентрированию мочи. Несахарный диабет может возникать в результате повреждения ЦНС (неспособности к секреции ВП) или из-за почечного нарушения (неспособности отвечать на ВП). Дифференциальная диагностика может быть осуществлена путем введения ВП. Больные несахарным диабетом центрального происхождения отвечают на такое введение, тогда как больные нефрогенным несахарным диабетом – нет. Почечная форма несахарного диабета – преимущественно локальное повреждение, отличающееся нечувствительностью канальцев к подходящему уровню ВП, и не связана с повреждениями гипоталамуса и заднего гипофиза. Неспособность почечных канальцев отвечать на ВП может быть обусловлена, по меньшей мере, двумя причинами: генетической и приобретенной сниженной чувствительностью. Врожденный нефрогенный несахарный диабет обычно выявляется на первой неделе жизни и может быть вызван мутацией самого рецептора V_2 или аквапоринового белка водного канала. Приобретенная сниженная чувствительность может быть вызвана множеством факторов, большинство из которых приводит к структурному повреждению почек, а также взаимодействием лекарств (например, лития).

Окситоцин

Первичное действие

Окситоцин стимулирует отделение молока путем сокращения миоэпителиальных клеток, окружающих альвеолы протоков молочной железы. Кроме того, он стимулирует ритмические сокращения миометрия матки для изгнания плода. Окситоцин не является необходимым для инициации родов, но в его отсутствии они происходят медленнее. В терапевтическом отношении ОТ (называется также питоцином) применяют после родов для поддержания сокращений матки и снижения кровотечения.

Контроль высвобождения

Окситоцин обычно присутствует на едва выявляемом уровне (1/10 пг/мл плазмы), но во время овуляции, родов и лактации, а также у мужчин и женщин во время определенных умеренных стрессов он обнаруживается в легко определяемых количествах. Стимуляция влагалища во время полового акта или родов и стимуляция тактильных рецепторов сосков вызывает афферентный нервный сигнал (через спиноталамический тракт и множество переключений в стволе мозга) к продуцирующим ОТ клеткам в паравентрикулярном и супраоптическом ядрах. Полагают, что стимулирующим нейромедиатором при этом служит ацетилхолин или дофамин. Очень сильная боль, повышенная температура и громкий звук могут ингибировать высвобождение ОТ

(возможно, через опиоидный механизм), тогда как геморрагия и психогенный стресс (ограничение движения, новая обстановка, умеренное мрачное предчувствие и страх) стимулируют секрецию ОТ. Наблюдаемое в период, непосредственно предшествующий овуляции, высвобождение ОТ, возможно, обусловлено происходящим в это время ростом уровня эстрогенов (напомним, что ассоциированный с ОТ носитель известен также как стимулируемый эстрогенами нейрофизин). Действительно, введение экзогенных эстрогенов может стимулировать высвобождение ОТ.

Вторичные эффекты

Кроме определенного действия на почки и сосуды, напоминающего действие ВП (вероятно, благодаря взаимодействию с рецептором ВП), ОТ может усиливать индуцируемое КРГ высвобождение адренокортикотропина (вновь путем взаимодействия с рецептором ВП). Влияние ОТ на центральную нервную систему включает нарушение памяти и стимуляцию материнского поведения. Показано, что ОТ действует на ЦНС, сдерживая солевой аппетит. Повышение уровня ОТ в плазме часто происходит параллельно с повышением пролактина (при умеренном стрессе, овуляции и лактации). Кроме того, ОТ может прямо действовать на лактотрофы, стимулируя высвобождение пролактина, что предполагает физиологическую роль ОТ в качестве пролактина релизинг-фактора.

Нарушение секреции окситацина

Избыток окситацина не был четко показан. Недостаточная секреция ОТ обычно приводит к затруднениям кормления из-за неадекватного отделения молока.

Глава 3. Щитовидная железа

Щитовидная железа является самой большой эндокринной железой у человека. Она синтезирует два жизненно важных гормона – трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4) и обладают тремя уникальными свойствами:

- Щитовидная железа расположена снаружи тела и поэтому доступна для физикального исследования;
- Для синтеза гормонов щитовидной железе необходим неорганический йод, который поступает извне;
- Щитовидная железа обладает способностью запасать свои гормоны в тиреоглобулине. При полном выключении функции щитовидной железы этого запаса гормонов достаточно, чтобы поддерживать эутиреоз в течении 10-14 дней.

Щитовидная железа расположена на шее. Она состоит из двух долей и соединяющего их перешейка. Доли располагаются по бокам гортани, а перешеек – спереди и ниже перстневидного хряща. Щитовидная железа образуется из выпячивания нижней поверхности языка и по тиреоглоссальному тракту мигрирует на место своего расположения. Из остатка тиреоглоссарного тракта нередко образуется добавочная доля щитовидной железы – пирамидальная доля. Она отходит от перешейка вверх, в виде пальца, но пальпировать ее удастся лишь при увеличении железы.

Вес железы колеблется от 10 до 20 г. Объем железы у женщин не превышает 18 мл, у мужчин 25 мл. Длина каждой доли колеблется от 2,5 до 4 см, ширина 1,5 – 2 см, толщина 1 -1,5 см. на задней поверхности каждой доли располагается по паре паращитовидных желез. Железа обильно снабжается кровью из верхней и нижней тиреоидных артерий. Кровоток в железе составляет 5 мл/г/мин. При гиперфункции железы кровоток в ней резко возрастает и его можно ощутить при пальпации железы в виде вибрации.

Щитовидная железа состоит из фолликулов разных размеров. Полость фолликула наполнена коллоидом и окружена одним слоем кубических эпителиальных клеток (тиреоидные и фолликулярные клетки). При гиперфункции железы тиреоидные клетки приобретают цилиндрическую форму, при гипофункции клетки становятся плоскими. Многочисленные микроворсинки отходят от внутренней поверхности клеток в просвет фолликула.

В тиреоидных клетках синтезируется особый белок – тиреоглобулин, который путем эндоцитоза поступает в просвет фолликула. Тиреоглобулин является гликопротеином с большим молекулярным весом 660000 Да. В каждой его молекуле весовое содержание составляет 0,1 – 1%. В тиреоглобулине в клеточно-коллоидном пространстве осуществляется синтез гормонов щитовидной железы трийодтиронина и тироксина.

Рядом с фолликулами располагаются крупные клетки - парафолликулярные, или С-клетки, в которых синтезируется тиреокальцитонин.

Обмен йода

Для синтеза тиреоидных гормонов необходим йод, который поступает в виде неорганического йода с пищей и водой. Неорганический йод может поступать с лекарствами или контрастными веществами, используемыми для исследования почек, печени, легких.

Согласно рекомендациям ВОЗ, суточная потребность в неорганическом йоде составляет 150 мкг/сут. При недостаточном поступлении йода (< 50мкг/сут) в щитовидной железе уменьшается синтез гормонов. Это ведет к развитию зоба и, в конечном итоге, к гипотиреозу.

В норме во внеклеточной жидкости поддерживается постоянный пул неорганического йода (100-150 мкг), который все время обновляется. Неорганический йод, поступающий с пищей, водой, лекарствами, быстро всасывается в кишечнике и поступает во внеклеточную жидкость в пул неорганического йода. Из него поступает в щитовидную железу, где используется для синтеза гормонов. Из щитовидной железы небольшие количества неорганического йода (20-30 мкг), не использованные для синтеза гормонов или высвободившиеся при катаболизме моно и дийодтирозинов, пополняют внеклеточный пул. Кроме того, во внеклеточный пул поступает йод, освобожденный при метаболизме Т3 и Т4 в органах и тканях. Таким образом поддерживается постоянный пул неорганического йода во внеклеточной жидкости.

Самый большой пул неорганического йода находится в щитовидной железе, в запасенных в тиреоглобулине йодированных тирозинах и тиреоидных гормонах, и составляет 6000-80000 мкг йода. В циркулирующих в крови тиреоидных гормонах содержится 500-600 мкг неорганического йода. При постоянном обмене йода между неорганическим пулом, щитовидной железой, йодом, высвобождающимся при метаболизме гормонов, сохраняется равновесие между количеством поступившего неорганического йода и равным ему выведением из организма. В норме 85-95% йода выводится через почки и 10-15% - с калом.

При недостатке йода пул неорганического йода уменьшается, щитовидная железа забирает больше йода и выделение его с мочой уменьшается. Напротив, при избытке йода щитовидная железа забирает меньше йода и экскреция его с мочой увеличивается.

Дейодиназы

В периферических тканях (мышцы, печень, почки, сердечная мышца, щитовидная железа) находится фермент 1,5'-дейонидаза, который дейонизирует тироксин, отщепляет от него одну молекулу йода в положении 1,5', и

превращает его в трийодтиронин. Трийодтиронин в 3-4 раза активнее тироксина и рассматривается как истинный гормон, а Т4 – как прогормон.

Функция 1,5'-дейодиназы состоит в поддержании нормального уровня Т3 в сыворотке крови. В щитовидной железе образуется всего лишь 20% Т3, а остальные 80% образуются в периферических тканях под влиянием 1,5'-дейодиназы. В щитовидной железе 1,5'-дейодиназа дейонизирует моно- и дийодтиронины при гидролизе тиреоглобулина в тиреоидных клетках. Активность тиреоидной 1,5'-дейодиназы увеличивается при гипертиреозе, и таким образом, концентрация Т3 в сыворотке крови поддерживается в пределах нормы при низком уровне Т4. В мозгу и гипофизе находится 2,5'-дейодиназа. Роль этого энзима состоит в поддержании нормального внутриклеточного количества Т3 в мозгу и в гипофизе. Уменьшение в сыворотке крови тироксина ведет к повышению активности 2,5'-дейодиназы и образованию внутриклеточного Т3 в мозгу. Предполагают, что 2,5'-дейодиназа является монитором, посредством которого гипоталамус и гипофиз поддерживают нормальный уровень тироксина в сыворотке крови. Активность 1,5'-дейодиназы в периферических тканях и превращение Т4 в Т3 уменьшают пропилтиоурацил, неселективные β -адреноблокаторы, йодсодержащие контрастные вещества, глюкокортикоиды. На активность 2,5'-дейодиназы в мозгу эти препараты не влияют.

Синтез тиреоидных гормонов – трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4)

Синтез тиреоидных гормонов происходит в тиреоглобулине из аминокислоты тирозин путем йодирования ее фенольного кольца и сохраняющимся с ним остатка ее молекулы.

Неорганический йод проходит через базальную мембрану тиреоидных клеток путем активного транспорта с участием $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ и белка, который находится внутри клеточной мембраны и называется Na^+/I^- -симпортер. Активный транспорт I^- в щитовидную железу позволяет поддерживать в ней концентрацию свободного йода в 30-40 раз больше, чем в сыворотке крови.

В клеточной мембране тиреоидных клеток находятся пероксидазные энзимы, которые окисляют поступивший в железу неорганический йод в активный органический.

Окисление и органификация иодида в коллоидной части фолликулярной клетки. Этот процесс, возможно представляет собой превращение I^- в IO и катализируется ферментом тиреопероксидазой. IO обладает большой реакционной способностью и быстро связывается с кольцом тирозинового остатка тиреоглобулина.

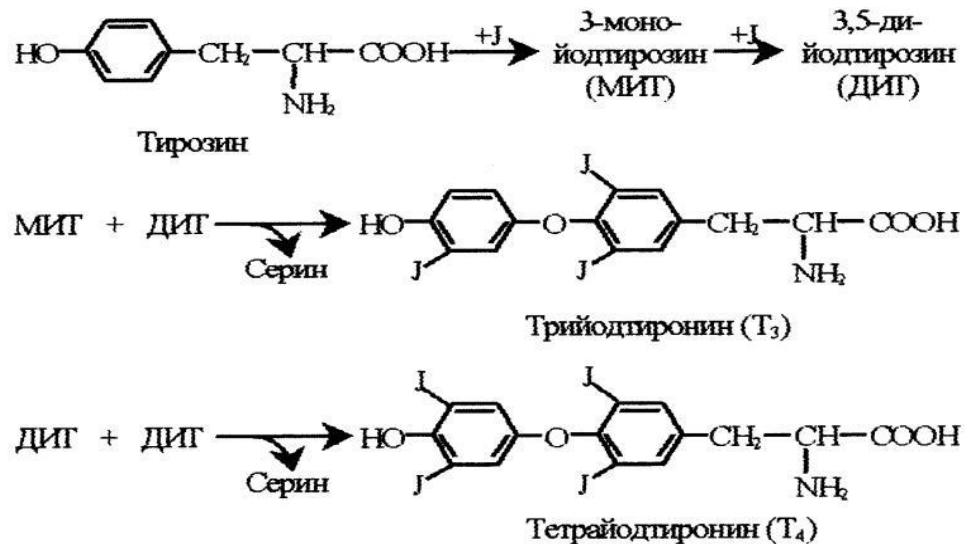


Рисунок 3.1. Схема синтеза тиреоидных гормонов

Йодирование тирозиновых остатков тиреоглобулина. Оно происходит в просвете фолликула и, следовательно, является внеклеточной реакцией. Если один атом углерода в тирозиновом кольце йодирован, образуется 3-монойодтирозин (МИТ). Если в тирозиновом кольце йодированы два атома углерода, образуется 3,5-дийодтирозин (ДИТ). При взаимодействии МИТ и ДИТ происходит сцепление йодтирозинов (в молекуле тиреоглобулина). Если происходит сцепление МИТ и ДИТ, то образуется Т₃. Если соединяется ДИТ и ДИТ, то образуется Т₄. Эндцитоз тиреоглобулинсодержащего тиреоидного гормона.

Транспорт тиреоидных гормонов

Тиреоидные гормоны Т₃ и Т₄ после секреции их в кровотоки связываются своими транспортными белками. Практически весь Т₄ находится в сыворотке крови в связанном с белком состоянии и лишь 0,04% Т₄ находится в свободном биологически активном состоянии. Связывающий Т₄ белок синтезируется в печени и называется тироксинсвязывающий глобулин. Он связывает 70-75% Т₄, а остальной Т₄ связывается преальбумином — 5-10% и альбумином — 15-25%. Свободный трийодтиронин в сыворотке крови составляет 4%, а 96% связано с белками — 70-75% с тироксинсвязывающим глобулином и 25-30% — с альбумином.

Общий тироксин и общий трийодтиронин включают в себя свободный и связанный с белком. Однако о функциональном состоянии щитовидной железы можно в должной мере судить по концентрации свободных Т₃ и Т₄. На уровень связанных с белком Т₄ и Т₃ влияет целый ряд физиологических и патологических состояний, лекарств. При этом может увеличиваться синтез белков, связывающих Т₄ и Т₃, может увеличиваться их связывающая способность, что ведет к увеличению концентрации общих Т₃ и Т₄ в сыворотке крови, тогда как свободные Т₃ и Т₄ находятся в пределах нормы. В других случаях количество связывающих Т₄ и Т₃ белков может уменьшаться

или снижается их связывающая способность. В этих условиях общие Т3 и Т4 будут низкими, тогда как свободные Т3 и Т4 в норме. Поэтому важно знать, какие состояния уменьшают или увеличивают общий Т3 и Т4.

Увеличивают: концентрацию тироксинсвязывающего глобулина: гиперэстрогемия (беременность, лечение эстрогенами), острый инфекционный гепатит, гипотиреоз.

Уменьшают: андрогены, глюкокортикоиды, плохое питание, нефротический синдром, гипертиреоз, тяжелые соматические болезни.

Метаболизм тиреоидных гормонов

Метаболизм Т3 и Т4 происходит в печени, почках и других периферических тканях под влиянием 1, 5'-дейодиназы, которая превращает левовращающий Т4 в правовращающий, затем отщепляет от него йод, который поступает в кровоток и пополняет внеклеточный пул неорганического йода, часть которого поступает в щитовидную железу. Оставшаяся нейодированная часть молекулы тирозина дезаминируется. Другой путь метаболизма Т4 — это превращение его в Т3 и в реверсивный (правовращающий) Т3. В печени он соединяется с глюкуроновой кислотой и выводится с желчью.

Механизм действия тиреоидных гормонов

Тиреоидные гормоны, подобно стероидным гормонам, имеют рецепторы внутри клетки, в ядре. Они свободно проходят через клеточную мембрану и в клеточном ядре связываются со своим рецептором. Однако перед поступлением в ядро Т4 под влиянием 1, 5'-дейодиназы превращается в Т3. Только Т3 имеет рецептор в клеточном ядре. В ядре имеются два гена для трийодтиронина. Т3 активирует эти гены, а транспортная рибонуклеиновая кислота (тРНК) снимает с них информацию, свойственную эффектам Т3 и Т4, и переносит ее в цитоплазму клетки.

Регуляция функции щитовидной железы

Регуляция функции щитовидной железы осуществляется по механизму отрицательной обратной связи. Тиреотропный гормон (ТТГ) гипофиза стимулирует функцию железы, а избыток тироксина, превращаясь в гипофизе в трийодтиронин, тормозит синтез и секрецию ТТГ.

ТТГ синтезируется в тиреотрофах гипофиза. Он является гликопротеином и состоит из двух субъединиц — α и β . α -Субъединица не обладает биологическим действием, как и подобные ей α -субъединицы других гликопротеиновых гормонов (ФСГ, ЛГ). β -Субъединица ТТГ обладает всеми его биологическими эффектами. ТТГ находится под контролем тиреотропин-рилизинг-гормона (ТРГ), который синтезируется в гипоталамусе. ТРГ является трипептидом, синтезируется в нейронах супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса. По аксонам этих нейронов ТРГ поступает в срединное возвышение гипоталамуса, оттуда по воротной вене

гипофиза поступает в гипофиз к тиреотрофам, на которых имеются к нему рецепторы. Он занимает их и стимулирует синтез и секрецию ТТГ.

На плазменной стороне мембран тиреоидных клеток щитовидной железы находятся рецепторы ТТГ. Занимая их, ТТГ оказывает свои эффекты. ТТГ стимулирует все функции щитовидной железы. Он стимулирует системы переноса неорганического йода в железу, активность $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATФ}$, активность внутреннего мембранного белка Na^+/I^- -симпортера. ТТГ активирует в тиреоидных клетках синтез тиреоглобулина, пероксидазных и лизосомальных ферментов и их активность. ТТГ активирует окисление йода, йодинацию тирозинов в тиреоглобулине и синтез Т3 и Т4. Он стимулирует абсорбцию коллоидных везикул с тиреоглобулином в тиреоидные клетки, гидролиз тиреоглобулина и поступление Т3 и Т4 в кровоток. ТТГ стимулирует дейодинацию моно- и дийодтирозинов, стимулирует рост железы и пролиферацию тиреоидных клеток. В свою очередь, секреция ТТГ и ТРГ тормозится повышением уровня Т4 и Т3 в сыворотке крови. Торможение или стимуляция секреции ТРГ и ТТГ осуществляется трийодтиронином, который образуется в гипофизе и гипоталамусе путем дейодинации - отщепления одной молекулы йода от тироксина.

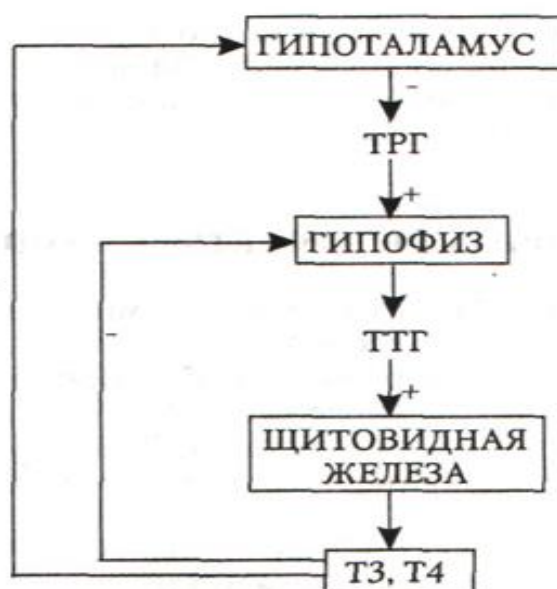


Рисунок 3.2. Регуляция функции щитовидной железы.

Механизм ауторегуляции щитовидной железы

Наряду с гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной регуляторной системой, существует механизм ауторегуляции функции щитовидной железы. Этот механизм не зависит от ТТГ и связан с доступностью неорганического йода. При недостатке йода (< 50 мкг/сут.) щитовидная железа может поддерживать нормальную функцию за счет увеличения поступления в нее неорганического йода, увеличения образования более potentного гормона трийодтиронина и повышения метаболической эффективности секретируемого гормона. Напротив, при избытке йода в организме поступление йода в железу

уменьшается, снижается активность пероксидазных ферментов, связывание ТТГ его рецепторами на тироцитах и, соответственно, синтез и секреция Т3 и Т4. Такой механизм ауторегуляции позволяет поддерживать до определенного предела нормальную функцию железы как при недостатке, так и при избытке йода.

Физиологические эффекты тиреоидных гормонов

Тиреоидные гормоны (Т4 и Т3) обладают многочисленными эффектами и влияют на функцию всех органов и систем.

Тиреоидные гормоны совершенно необходимы для нормального роста и развития плода, в том числе головного мозга. Они оказывают существенное влияние на деятельность ЦНС, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, на желудочно-кишечный тракт, эндокринную и гемопоезическую системы, на скелетные мышцы.

Большинство своих эффектов тиреоидные гормоны осуществляют за счет двух фундаментальных механизмов. Одним из них является тропное действие на митохондрии. Под влиянием Т3 митохондрии увеличиваются в размерах, повышается их активность, клеточное дыхание, потребление кислорода и образование богатых энергией АТФ. Таким образом, тиреоидные гормоны обеспечивают все органы и ткани энергией.

Второе фундаментальное действие тиреоидных гормонов состоит в перmissiveм действии на катехоламины. Они увеличивают активность катехоламинов за счет увеличения количества их рецепторов. Тиреоидные гормоны увеличивают количество β -адренорецепторов в миокарде, скелетных мышцах, жировой ткани, на лимфоцитах. Наряду с этим, они уменьшают количество α -адренорецепторов в миокарде.

Действие тиреоидных гормонов на *сердце* проявляется увеличением потребности в кислороде, увеличением сократительной способности миокарда, увеличением частоты сердечных сокращений и скорости проведения импульсов в проводящей системе миокарда.

Действие на *желудочно-кишечный тракт* состоит в увеличении моторики кишечника, на дыхательную систему - в поддержании нормальной функции дыхательного центра, поддержании равновесия между гипоксией и гиперкапнией.

Действие Т3 и Т4 на мышечную ткань выражается увеличением синтеза структурных белков. При гипертиреозе синтез белка в мышцах уменьшается, нарушаются энергетические процессы и нередко развивается тиреотоксическая миопатия.

Болезни щитовидной железы

Тиреотоксический синдром

Тиреотоксикоз - полиэтиологичный клиничко-биохимический синдром, следствие хронического избытка тиреоидных гормонов трийодтиронина (Т3) и

тироксина (Т4) в сыворотке крови и избыточного их действия на органы и ткани.

В подавляющем большинстве случаев тиреотоксикоз является следствием гиперфункции щитовидной железы (гипертиреоз).

Болезнь Грейвса

Болезнь Грейвса (болезнь Перри, Базедова) - многосистемное заболевание, для которого характерны: диффузный гиперфункционирующий зоб (диффузный токсический зоб); инфильтративная офтальмопатия.

Диффузный токсический зоб болезни Грейвса является наиболее частой причиной тиреотоксикоза. Болезнь Грейвса может встречаться в любом возрасте, но наиболее часто от 20 до 50 лет. Женщины болеют в 5 раз чаще, чем мужчины.

Этиопатогенез. Болезнь Грейвса — аутоиммунное заболевание, которое развивается по типу гиперчувствительности замедленного типа. Генетический дефект находится в органоспецифических CD8-лимфоцитах, которые не оказывают тормозящего действия на сенсibilизированные к антигенам щитовидной железы лимфоциты CD4. Эта болезнь имеет тесную связь с системой гистосовместимости тканей HLA-антигенами. При ней особенно часто встречаются HLA B8, HLA DR3 и DR4.

Сенсibilизированные к антигенам щитовидной железы клоны лимфоцитов хелперов - Тх (CD 4+), при недостаточном сдерживающем влиянии (CD 8+), стимулируют В-лимфоциты к синтезу антител, направленных к антигенам щитовидной железы.

При болезни Грейвса вырабатываются антитела к рецепторам тиреотропного гормона (ТТГ) на поверхности мембран тиреоидных клеток. В результате эти антитела занимают места на рецепторах ТТГ и стимулируют функцию щитовидной железы, ее гиперплазию и рост. Эти антитела получили название тиреостимулирующих, или тиреотропинрецептор-стимулирующих, антител — Ts ab, или TRsab. Tsab являются иммуноглобулинами, их также называют «тиреостимулирующие иммуноглобулины» (TsIg).

Tsab оказывают на щитовидную железу действие, подобное ТТГ. Они, занимая рецептор ТТГ, стимулируют все ее функции: захват неорганического йода, синтез тиреоглобулина и активность энзимов (протеолитических, пероксидаз), органификацию йода, йодирование тирозинов, синтез тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3), протеолиз тиреоглобулина и освобождение Т3 и Т4 в кровоток. Tsab стимулируют гиперплазию и рост железы, развитие зоба. Выраженность тиреотоксикоза и размеров зоба зависит, возможно, от степени стимуляции железы Tsab и от ответа железы на стимулирующее влияние Tsab. Возможно, Tsab вызывают рост железы не прямо, а путем повышения ее чувствительности к ростовым факторам. Не исключено наличие стимулирующих рост железы аутоантител.

В результате, щитовидная железа гиперфункционирует автономно, под контролем Tsab, независимо от ТТГ. Секреция ТТГ подавляется избытком

тиреоидных гормонов и концентрация его в сыворотке крови низкая. Размеры зоба могут варьировать от первой степени до зоба больших размеров, который может вызвать сдавление окружающих структур шеи. Железа обильно снабжается кровью, кровотоков в ней в 10—15 раз больше, чем в норме.

Клинические проявления тиреотоксикоза многосимптомны, так как в болезнь вовлечены практически все органы и системы: нервная система, кожа и придатки кожи, сердечно-сосудистая, дыхательная, желудочно-кишечная, мышечная и костная, гемопоэтическая и эндокринная системы.

Выраженность симптомов и частота тех или иных проявлений зависит от тяжести течения тиреотоксикоза и возраста больных.

1. *Неврологические проявления.* Характерны жалобы на эмоциональную лабильность, неустойчивость настроения, раздражительность, обидчивость, утомляемость, трудность сосредоточиться. Характерны быстрая речь, тремор пальцев рук, языка, век, чувство внутренней дрожи, может быть чувство тревоги, беспокойства.

2. *Кожа и придатки кожи:* а) кожа влажная, теплая, эластичная. Ладони горячие влажные. Может быть кожный зуд. Эти симптомы являются следствием увеличенной отдачи избытка тепла путем периферической вазодилатации и потоотделения; б) гиперпигментация кожи. Гиперпигментация кожи встречается при тяжелом течении тиреотоксикоза и вызвана избытком АКТГ. Избыток АКТГ является следствием относительной недостаточности кортизола из-за увеличения потребности в глюкокортикоидах и ускорения их метаболизма; в) витилиго - участки депигментации кожи очень часто встречаются у больных тиреотоксикозом болезни Грейвса и являются аутоиммунными маркерами. Витилиго нередко встречается при других аутоиммунных заболеваниях, в частности при первичной (аутоиммунной) недостаточности коры надпочечников, сахарном диабете тип 1, аутоиммунном тиреоидите; г) ладонная эритема. Эритема на ладонях («пальмарная ладонь») относится к частому проявлению тиреотоксикоза. Она является следствием периферической вазодилатации;

д) волосы становятся тонкими, мягкими, может быть выпадение волос, вплоть до алопеции; е) в редких случаях развивается онихолизис, который характеризуется отделением ногтей от ногтевого ложа — «плюммеровские ногти».

3. *Сердечно-сосудистая система.* Проявления со стороны сердечно-сосудистой системы занимают центральное место в клинике тиреотоксикоза: а) синусовая тахикардия, разной степени выраженности, встречается более чем у 98% больных. Тахикардия постоянная и сохраняется во сне;

б) артериальное давление характеризуется повышением систолического, снижением диастолического и увеличением пульсового (150/60, 140/50 мм рт. ст.). Это связано с увеличением сердечного выброса (систолическое давление) и периферической вазодилатацией (диастолическое давление); в) может быть гипертрофия левого желудочка.

Избыточное действие тиреоидных гормонов и катехоламинов на миокард

может привести к развитию тиреотоксической миокардиопатии. Существенный вклад в ее развитие вносит относительный недостаток витамина В₁ (тиамин), вследствие увеличенной потребности в тиамине в условиях гиперметаболизма.

В большинстве случаев тиреотоксическая миокардиопатия проявляется расширением границ сердца за счет дилатации полостей сердца и систолическим шумом относительной митральной недостаточности. На ЭКГ - нарушение процессов реполяризации. При тяжелом течении тиреотоксикоза может развиваться сердечная недостаточность. У молодых лиц с неинвалидизированным сердцем (до тиреотоксикоза) обычно развивается правожелудочковая недостаточность: одышка, набухание шейных вен, увеличение и болезненность печени, отеки.

У пожилых лиц с уже инвалидизированным сердцем часто возникает мерцательная аритмия и левожелудочковая сердечная недостаточность. Из-за повышения потребности миокарда в кислороде могут впервые появиться или участиться приступы стенокардии. У пожилых людей с ИБС тиреотоксикоз может провоцировать развитие синдрома слабости синусового узла. Синдром слабости синусового узла проявляется отсутствием тахикардии и брадикардией с пароксизмами мерцательной аритмии или суправентрикулярной тахикардии (брадикардия-тахикардия). Нередко после пароксизма наступает асистолия, так как функция «слабого» синусового узла восстанавливается медленнее, чем необходимо. Периоды асистолии могут быть очень короткими, в виде мгновенной потери сознания или головокружения. Более длительная асистолия сопровождается потерей сознания, могут быть судороги и всегда имеет место угроза смерти больного.

Вышеперечисленные нарушения функции сердечно-сосудистой системы у больных тиреотоксикозом объединяют в термин «тиреотоксическое сердце».

4. *Мышечная система.* Тиреотоксическая миопатия, особенно проксимальная, частое проявление тиреотоксикоза. Может быть уменьшение мышечной массы и мышечная слабость, разной степени выраженности, вплоть до того, что больным трудно ходить, встать со стула без посторонней помощи.

В основе тиреотоксической миопатии лежит нарушение процессов окислительного фосфорилирования, уменьшение образования АТФ и уменьшение его утилизации мышцами. Существенное значение имеет катаболический эффект избытка тиреоидных гормонов.

В редких случаях, в основном у мужчин, тиреотоксическая миопатия протекает в виде «тиреотоксического периодического паралича». Он проявляется внезапным приступом «паралича», сопровождающегося гипокалиемией. Лечение тиреотоксикоза с добавлением солей калия восстанавливает функцию мышц. Это отличает тиреотоксический периодический паралич от гипокалиемического семейного периодического паралича.

Тиреотоксическая миопатия может сочетаться со злокачественной миопатией.

5. *Желудочно-кишечный тракт.* У больных тиреотоксикозом в

большинстве случаев повышен аппетит и полифагия. При тяжелом течении тиреотоксикоза может быть диарея. Кал кашицеобразный, без слизи и крови. Стул может быть от 2—3 раз до 10—15 раз в сутки.

Функция печени обычно не нарушена. Могут быть умеренно повышены концентрации аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

6. *Снижение массы тела* - одно из наиболее типичных для тиреотоксикоза проявлений. При этом у большинства больных хороший аппетит. Снижение массы тела является следствием избытка тиреоидных гормонов, гиперметаболизма и диареи. Однако у отдельных больных, при наличии выраженной полифагии, снижение веса тела не происходит.

7. *Система органов дыхания.* Характерно увеличение потребления кислорода. Одышка по разным причинам, в частности из-за сердечной недостаточности. При тяжелом течении тиреотоксикоза может развиваться слабость (миопатия) дыхательных мышц.

8. *Костная система.* Увеличивается риск развития и прогрессирования остеопороза из-за избытка тиреоидных гормонов, который оказывает прямое стимулирующее действие на остеокласты.

9. *Функция почек.* Увеличен почечный кровоток и гломерулярная фильтрация, поэтому имеет место склонность к полиурии.

10. *Глазные симптомы.* Тиреотоксические глазные симптомы являются следствием повышения тонуса глазных мышц и ретракции верхнего века.

11. *Эндокринные и метаболические нарушения.*

А) Может быть снижение толерантности к глюкозе, как результат инсулинрезистентности.

Б) Увеличена потребность в глюкокортикоидах. В результате может развиваться относительная недостаточность кортизола, проявляющаяся слабостью, снижением аппетита, веса тела и гипотонией. Увеличивается секреция АКТГ и развивается гиперпигментация.

В) У женщин могут быть скудные и нерегулярные месячные. Редко метрорагии, способствующие развитию гипохромной анемии. Однако в большинстве случаев менструальные циклы протекают нормально и носят овуляторный характер.

Существенное значение в диагностике тиреотоксикоза имеет наличие диффузного токсического зоба. Размеры зоба могут колебаться от умеренного до очень большого. Железа подвижна при глотании, нередко неравномерное увеличение: одна доля больше другой. Железа обычно эластической консистенции. При длительном течении болезни она может быть плотной. При пальпации железа обычно пульсирует, над ней определяется сосудистое дрожание («кошачье мурлыканье»), при аускультации железы выслушивается сосудистый шум.

Диффузный токсический зоб не является проявлением тиреотоксикоза, а является его причиной. Однако наличие диффузного гиперфункционирующего зоба способствует диагностике тиреотоксикоза.

У пожилых и старых людей тиреотоксикоз может протекать в отсутствие симптомов повышенной активности симпатoadреналовой системы. Этот вид тиреотоксикоза получил название «апатичный» (вялый). Для него характерно значительное снижение массы тела, мышечная слабость и атрофия мышц, маленький зуб, часто — мерцательная аритмия, сердечная недостаточность. Со стороны центральной нервной системы характерна апатия и может быть тяжелая депрессия.

Лечение болезни Грейвса.

Лечение тиреотоксикоза болезни Грейвса – либо длительное консервативное (лекарственная терапия), либо оперативное, либо лечение радиоактивным йодом.

Действие анти тиреоидных препаратов направлена на торможение активности пероксидазной системы в щитовидной железе. В результате снижаются процессы окисления йода, йодирования тирозина, синтеза тироксина (Т4) и трийодтиронина(Т3).

Основными показаниями для хирургического лечения тиреотоксикоза являются: наличие большого зоба, отсутствие ремиссии при длительной терапии анти тиреоидными препаратами, детский или подростковый возраст в случаях, когда нет условий для длительной консервативной терапии.

Гипотиреоз.

Гипотиреоз - полиэтиологичный синдром, клинические проявления которого, независимо от причины, являются следствием снижения функции щитовидной железы, уменьшения синтеза тироксина (Т4) и недостатка его действия на ткани и органы.

В зависимости от причины выделяют первичный, вторичный и третичный гипотиреоз.

Первичный гипотиреоз является следствием патологии щитовидной железы и недостаточности ее функции.

Вторичный гипотиреоз является следствием гипофункции гипофиза - гипопитуитаризма, недостатка синтеза тиреотропного гормона (ТТГ), уменьшения стимуляции ТТГ функции щитовидной железы и недостаточности синтеза в ней Т4 и Т3.

Третичный гипотиреоз - следствие патологии гипоталамуса, уменьшения синтеза тиреотропин-рилизинг-гормона (ТРГ) и недостаточной стимуляции им тиреотрофов гипофиза, снижения синтеза ТТГ и уменьшения стимуляции ТТГ функции щитовидной железы.

Патогенез. Недостаток тиреоидных гормонов (Т3, Т4) ведет к снижению активности митохондрий, уменьшению образования тепла, уменьшению активности катехоламинов и основного обмена. В мезенхимальной ткани увеличивается количество гликозаминогликанов, альбумина, которые притягивают воду с образованием плотного слизистого отека.

Клинические проявления гипотериоза

Нарушение в органах	Клинические проявления
ЦНС	Снижение памяти, апатия, сонливость, депрессия.
Кожа и придатки	Сухая, холодная, бледная, с желтоватым оттенком. Плотный отек тыла кистей, подключичных ямок, вокруг губ, глаз, осиплость голоса, выпадение волос, ломкость ногтей
Сердечно-сосудистая система	Брадикардия. Артериальное давление - низкое систолическое, высокое диастолическое - малое пульсовое, но может быть гипертензия. Могут быть проявления ИБС.
Функции легких	При тяжелом гипертиреозе и наличии жидкости в плевральной полости уменьшается легочная вентиляция. Гипоксия.
ЖКТ	Аппетит снижен. Запоры, вплоть до илеуса (непроходимости)
Кровь	Анемия: нормохромная, может быть гипохромная из-за уменьшения всасывания железа или В12- дефицитная, как второе аутоиммунное заболевание, при аутоиммунной природе гипотиреоза
Кости и нервно-мышечная система	Недостаток роста у детей, боли в суставах. Мышечная слабость, трудность сокращения и расслабления мышц - синдром Хоффмана.

Клинические проявления.

Гипотериоз характеризуется широким спектром нарушений. Их наличие и выраженность зависят от тяжести течения гипертириоза. Больные жалуются на слабость, утомляемость, снижение памяти, сонливость, апатию, плохую переносимость холода, сухость кожи, боли в суставах и мышцах, запоры, осиплость голоса, отеки, отдышку. Депрессию.

Лечение гипотиреоза. Заместительная терапия тиреоидными гормонами, в основном левотироксином. Препарат принимают 1 раз в день.

Глава 4. Надпочечники

Надпочечники — парные органы, расположенные забрюшинно, выше и медиальнее верхних полюсов почек. Вес обоих надпочечников у взрослого человека не превышает 8-10 г. Надпочечник состоит из двух частей: коркового слоя, составляющего 90% массы надпочечника, и мозгового слоя, находящегося в центре, в окружении коры надпочечника. Корковый слой происходит из первичной кишки, а мозговой — из первичного нервного гребешка.

Анатомия и гормоны коры надпочечников. Кора надпочечников состоит из трех слоев (зон): клубочковой, пучковой и сетчатой. Клубочковая зона в виде узкого наружного слоя расположена под капсулой надпочечника. Клетки этого слоя соединены между собой в виде клубочков. Пучковая зона является самым большим слоем коры, и его клетки располагаются в виде пучков. Сетчатая зона окружает мозговой слой надпочечника, и ее клетки располагаются в виде сетки.

В коре надпочечников синтезируются три группы гормонов. В клубочковой зоне синтезируются минералкортикоиды, главным представителем которых является альдостерон. В пучковой и сетчатой зонах синтезируются глюкокортикоиды, главным представителем которых является кортизол, и надпочечниковые андрогены.

Гормоны коры надпочечников относятся к стероидным гормонам. Их синтез начинается с холестерина, который поступает в кору из крови в составе ЛПНП (липопротеины низкой плотности), но может синтезироваться непосредственно в коре надпочечников из уксусной кислоты (*acetylCo A*). Далее под влиянием соответствующих ферментов через ряд предшественников синтезируются альдостерон, кортизол и надпочечниковые андрогены.

В клубочковой зоне не может синтезироваться кортизол и надпочечниковые андрогены, так как в ней нет фермента 17 α -гидроксилазы — ключевого фермента для их синтеза. С другой стороны, альдостерон не может синтезироваться в сетчатой и пучковой зонах, так как в них нет ферментов, необходимых для синтеза альдостерона, - P450c11 - 18-гидроксилазы и P450c11 - 18-альдостерон-синтетазы.

Регуляция синтеза, секреции кортизола и андрогенов в сетчатой и пучковой зонах.

Функция сетчатой и пучковой зон полностью зависит от стимуляции их АКТГ (адренокортикотропный гормон или кортикотропин), который вырабатывается в передней доле гипофиза. После удаления гипофиза происходит атрофия пучковой и сетчатой зон коры, а при избытке АКТГ - их гиперплазия. Клубочковая зона страдает мало.

АКТГ является полипептидом и состоит из 39 аминокислот. Синтез АКТГ происходит из большого предшественника проопиомеланокортина, в который входит ряд пептидов: β -липотропин, эндорфины и меланоцитстимулирующий гормон.

АКТГ синтезируется в кортикотрофах передней доли гипофиза. Секреция

АКТГ контролируется кортикотропин-рилизинг-гормоном (КРГ), который синтезируется в гипоталамусе. КРГ по портальной вене гипофиза поступает в переднюю долю и стимулирует синтез и секрецию АКТГ. В равных количествах с АКТГ под влиянием КРГ секретруется β -липотропин. Это важно для практики, так как определение в сыворотке крови уровня β -липотропина более просто и позволяет судить об уровне АКТГ.

Главными факторами, контролирующими секрецию КРГ и АКТГ, являются уровень свободного кортизола в сыворотке крови, стресс и связанный со сном суточный ритм их секреции. Уровень АКТГ в сыворотке варьирует в течение дня, как следствие пульсирующей секреции, и имеет суточный ритм. Пик секреции достигается в ранние утренние часы (6-8 ч), а минимум секреции — в 22-24 ч. В таком же режиме секретруется кортизол: максимум в 6-8 ч утра, минимум в 22-24 ч. Ритм секреции АКТГ и кортизола изменяет стресс (хирургия, лихорадка, гипогликемия, физические упражнения, тяжелая эмоциональная травма), изменения ритма сна.

Секреция КРГ и АКТГ в норме регулируется нейротрансмиттерами мозга — серотониновой и холинергической системами.

В конечном итоге увеличение концентрации кортизола в сыворотке крови тормозит (возможно, подавляя нейротрансмиттеры в мозгу) секрецию КРГ и синтез и секрецию АКТГ. Торможение АКТГ кортизолом происходит в две фазы: раннюю фазу, продолжающуюся не более 10 мин, во время которой подавляется секреция АКТГ, и вторую фазу, в течение которой кортизол подавляет синтез АКТГ. Кортизол оказывает тормозящее влияние и на более высокие центры мозга (гиппокамп, ретикулярная субстанция).

Действие АКТГ на надпочечники быстрое. Период полураспада АКТГ в крови 10 мин. В обычных условиях функционирование механизма отрицательной обратной связи поддерживает нужную концентрацию АКТГ и кортизола в сыворотке крови. Считают, что стимуляция АКТГ пучковой зоны коры надпочечников ведет к быстрой секреции кортизола, стимуляция сетчатой зоны поддерживает базальный уровень кортизола в сыворотке.

Надпочечниковые андрогены имеют пик секреции к периоду полового созревания, и секреция их сохраняется достаточно высокой до 45—50 лет, после чего она начинает снижаться («андропауза»). В противоположность андрогенам секреция кортизола к периоду полового созревания не увеличивается, а к 40—50 годам нарастает. Считают, что кроме АКТГ секрецию надпочечниковых андрогенов стимулирует специфический надпочечниковый полипептид, который образуется непосредственно в надпочечниках. Не исключено, что хромофобные клетки гипофиза секретируют гормон, стимулирующий синтез надпочечниковых андрогенов.

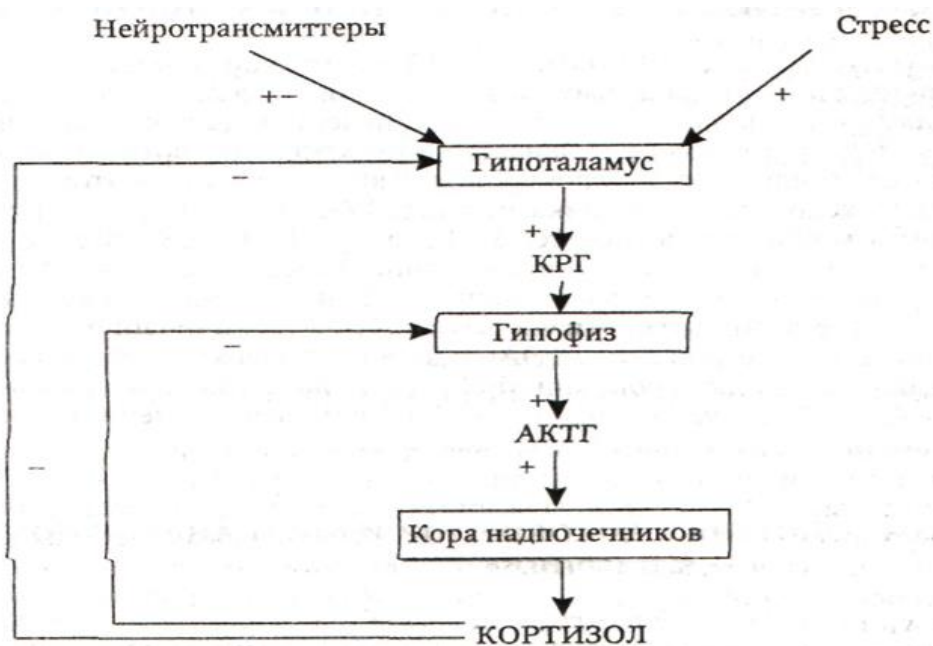


Рисунок 4.1. Регуляция функции коры надпочечников

Транспорт кортизола и надпочечниковых андрогенов.

Кортизол и надпочечниковые андрогены секретируются в кровь в свободном состоянии, однако сразу же связываются белками сыворотки крови. Большая часть кортизола связана с кортизолсвязывающим глобулином или транскортином. С ним связано 75—80% кортизола и с альбумином — 15%. В норме в транскортине содержится 700 нмоль/л (25 мкг/дл) кортизола. При гиперсекреции кортизола увеличивается общий кортизол (за счет связанного и за счет свободного). Общий кортизол в сыворотке может увеличиваться при избытке эстрогенов (беременность, лечение эстрогенами, прием контрацептивов), тиреотоксикозе, диабете, но только за счет связанного с белком. Свободный кортизол не увеличивается. Это связано с тем, что эти состояния увеличивают синтез транскортина в печени и связывание им кортизола.

Большинство синтетических аналогов кортизола находится в меньшей связи с белком, чем кортизол. Это объясняет тот факт, что они в значительно меньших дозах и быстрее чем кортизол могут привести к проявлениям, подобным синдрому Кушинга как побочных эффектов лечения.

Надпочечниковые андрогены дегидроэпиандростерон (ДГЭАС), дегидроэпи-андростерон-сульфат (ДГЭАС-сульфат) и андростендион в сыворотке крови находятся в связи с альбумином. Тестостерон прочно связан со специфическим глобулином — половые гормоны связывающий глобулин (ПГСГ).

Метаболизм кортизола и надпочечниковых андрогенов.

Надпочечники секретируют от 40 до 80 нмоль (15-30 мг) кортизола в сутки, с ярко выраженным суточным ритмом (максимум в 6-8 ч, минимум в 22-

24 ч). Основным органом метаболизма кортизола является печень. В печени под влиянием энзимной группы 11-дегидрогеназ кортизол превращается в неактивный кортизон. В печени метаболиты кортизола соединяются с глюкуроновой кислотой и сульфатом в растворимые соединения и экскретируются почками в виде 17-гидроокортикостероидов (17-НОС5). В норме с мочой экскретируется 3-15 мг/сут. 17-НОС5 или 3-7 мг/сут. на 1 г креатинина мочи. Важно учитывать, что при гипертиреозе под влиянием избытка тиреоидных гормонов увеличивается активность 11-дегидрогеназ в печени и превращение кортизола в неактивный кортизон. В результате увеличивается количество 17-НОС5 в суточной моче. Метаболиты ДГЭАС и ДГЭАС-сульфата образуют в печени растворимые соединения с глюкуроновой кислотой и выделяются почками в виде 17-кетостероидов (17-К5). У мужчин две трети 17-К5 в моче надпочечникового происхождения, а одна треть происходит из половых желез.

Механизм действия глюкокортикоидов и андрогенов на клеточном уровне

Кортизол, как и другие стероидные гормоны, свободно проходит через клеточные мембраны в клетки, где соединяется с соответствующим для него внутриклеточным рецептором. Далее в ядре клетки они связываются с определенными генами ДНК (геномом) и активируют их. В результате увеличивается образование мРНК, которая стимулирует в клетке синтез белковых медиаторов ответа, специфических для каждого гормона.

Эффекты кортизола.

Функция кортизола направлена на поддержание метаболизма жира, углеводов, белков, функцию сердечно-сосудистой системы, почек, рост, деятельность ЦНС и поведение, функцию иммунной системы. Кортизол является основным гормоном, обеспечивающим сопротивляемость к стрессу.

Жировой обмен. Кортизол увеличивает липолиз (распад жира) в жировой ткани конечностей и ягодиц путем повышения активности катехоламинов и увеличения их липолитического эффекта. В результате увеличивается концентрация жирных кислот в крови, которые служат основным источником энергии для организма, когда не поступает пища, и в условиях стресса. Напротив, в жировой ткани туловища, живота и висцерального жира кортизол стимулирует синтез жира. Этот эффект кортизола объясняется тем, что на клеточных мембранах капилляров, прилегающих к жировым клеткам в этих областях, липопроотеинлипаза высокочувствительна к кортизолу. Последний, стимулируя липопроотеинлипазу увеличивает гидролиз триглицеридов в ЛПОНП (липопротеины очень низкой плотности), освобождение из них жирных кислот и глицерола и поступление последних в жировую ткань. Этими фактами объясняется столь неравномерное распределение жира в условиях хронического избытка кортизола при синдроме Кушинга. Кортизол увеличивает синтез холестерина и ЛПОНП в печени.

Белковый обмен. Кортизол является катаболическим гормоном. Он стимулирует синтез и активность ферментов, участвующих в протеолизе - распаде белка до аминокислот. В условиях избытка кортизола уменьшаются лимфоидная ткань, мышечная масса, костная масса, соединительная ткань.

Углеводный обмен. Кортизол стимулирует образование глюкозы (глюконеогенез) из аминокислот и синтез гликогена в печени, снижает чувствительность тканей к инсулину и увеличивает секрецию инсулина в сыворотку крови. Натощак и при голодании кортизол поддерживает нормальный уровень глюкозы в крови и обеспечивает мозг глюкозой, стимулируя синтез ферментов глюконеогенеза..

Иммunosupрессивное действие. Кортизол оказывает цитотоксическое действие на клетки иммунной системы, тормозит продукцию интерлейкинов-1 и -2, подавляет выработку антител и пролиферацию В-лимфоцитов, тормозит синтез гистамина. В эксперименте у молодых животных даже малые дозы кортизола вызывают массивную инволюцию тимуса.

Сердечно-сосудистая система. Кортизол усиливает функцию миокарда, увеличивает сердечный выброс и тонус периферических артериол путем повышения активности прессорных факторов, в частности катехоламинов. Этим объясняется развитие рефрактерного шока к прессорным агентам в период стресса у больных с недостаточностью глюкокортикоидов. Избыток кортизола, напротив, может быть причиной гипертензии независимо от его минералокортикоидного эффекта.

Почки. Кортизол оказывает существенное влияние на водный и электролитный баланс. В физиологических количествах он обладает слабым минералокортикоидным действием. Кортизол увеличивает реабсорбцию натрия в дистальных канальцах почек в обмен на экскрецию калия и водорода и увеличивает объем внеклеточной жидкости и концентрацию натрия в организме. Кортизол прямо, через свои рецепторы, увеличивает клубочковую фильтрацию и реабсорбцию свободной воды. В отличие от естественных глюкокортикоидов их синтетические аналоги (преднизолон, дексаметазон, метилпред, бетаметазон и др.) не обладают минералокортикоидным эффектом и могут поэтому увеличивать экскрецию в моче натрия и воды.

Желудочно-кишечный тракт. Кортизол стимулирует активность секреторных желез желудка и кишечника и при избытке может способствовать образованию пептических язв. Однако при синдроме Кушинга образование язв не характерно, тогда как при лечении большими дозами глюкокортикоидов увеличивается риск развития пептических язв.

Соединительная ткань. Кортизол тормозит активность фибробластов, уменьшает количество коллагена и соединительной ткани.

Кость и метаболизм кальция. Физиологическая роль кортизола в гомеостазе кости и обмене кальция остается неясной. В условиях избытка он прямо тормозит образование кости путем уменьшения клеточной пролиферации и синтеза РНК, белка, коллагена и гиалуроната. Кортизол прямо стимулирует активность остеокластов и через них резорбцию кости,

увеличивает экскрецию в моче гидроксипролина. Кортизол усиливает действие на кость паратиреоидного гормона (ПТГ), витамина D₃ (1,25 дегидроксихолекальцеферола -1,25- (ОН)₂D) и стимулирует синтез витамина D₃ в почках. Кортизол тормозит всасывание кальция в кишечнике и увеличивает экскрецию кальция в моче. Эти эффекты ведут к снижению уровня кальция в крови. В ответ увеличивается секреция ПТГ и стимуляция резорбции кости, выход из нее кальция и кальций в сыворотке сохраняется в нормальной концентрации. Хронический избыток кортизола оказывает отрицательное влияние на метаболизм кальция и кости, и развитию остеопороза, частого осложнения у больных спонтанным и экзогенным синдромом Кушинга.

Гемопоэтическая система. Кортизол оказывает стимулирующее влияние на эритропоэз и синтез гемоглобина. При синдроме Кушинга нередко бывает полицитемия, а при болезни Аддисона - анемия. Кортизол увеличивает количество и функциональную активность нейтрофилов и уменьшает количество и активность лимфоцитов, эозинофилов и моноцитов.

Центральная нервная система. Кортизол свободно проходит через гематоэнцефалический барьер. В мозге имеется два вида рецепторов к кортизолу, и он необходим для нормальной деятельности мозга.

Действие на воспаление. Кортизол подавляет воспаление путем уменьшения вазодилатации, проницаемости капилляров и аккумуляции тромбоцитов и лейкоцитов в местах повреждения. Он подавляет образование медиаторов сосудистого ответа, таких как гистамин, цитокины и кинины, уменьшает тканевую жидкость, грануляционный ответ и подавляет синтез простагландинов и лейкотриенов, являющихся медиаторами воспаления.

Свертывающая система. Кортизол стимулирует синтез фибриногена и протромбина в печени, повышает функциональную активность тромбоцитов и повышает свертывающую активность крови.

Глазные эффекты. Кортизол, в зависимости от его уровня в сыворотке крови, по-разному влияет на внутриглазное давление. При нормальной его концентрации в крови кортизол поддерживает нормальное внутриглазное давление.

Половая функция. Кортизол оказывает влияние на гонадотропную активность гипофиза и функцию половых желез. У мужчин он тормозит секрецию тестостерона и снижает чувствительность тестис к действию экзогенного гонадотропина, а у женщин подавляет чувствительность яичников к лютеотропному гормону и секрецию эстрогенов, прогестерона, тормозит овуляцию и способствует аменорее. Предшественники кортизола — прогестерон и деоксикортизол обладают обезболивающим эффектом, возможно путем активации опиоидных систем в мозге.

Стресс. Во время стресса секреция АКТГ и кортизола увеличивается. Кортизол является главным гормоном, обеспечивающим резистентность (сопротивляемость) к стрессу. Это действие кортизола осуществляется через вышеперечисленные эффекты.

В норме все эффекты глюкокортикоидов осуществляются в

физиологических рамках и регулируются механизмом отрицательной обратной связи, а также гормонами, обладающими рядом противоположных эффектов (гормон роста, анаболические стероиды, инсулин).

Эффекты надпочечниковых андрогенов.

Основные надпочечниковые андрогены дегидроэпиандростерон (ДГЭАС), де-гидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭАС-сульфат) и андростендион обладают анаболическим эффектом. Они стимулируют синтез белка, увеличивают мышечную массу и сократительную способность мышц. Действие надпочечниковых андрогенов как половых гормонов очень слабое. Андростендион может превращаться в периферических тканях в тестостерон и в условиях его избытка у женщин может развиваться гирсутизм и вирилизм.

Лабораторные методы оценки функции сетчатой и пучковой зон коры надпочечников.

Кортизол. Секреция кортизола у здоровых лиц в обычных условиях имеет пульсирующий характер и ярко выраженный суточный ритм секреции. Уровень кортизола в крови в 6-8 ч утра колеблется в пределах от 5 до 20 мкг/дцл (138-550 нмоль/л), в среднем 10-12 мкг/дцл (280-336 нмоль/л), а в 22-24 ч - менее 3 мкг/дцл (менее 84 нмоль/л). Кортизол в сыворотке увеличивается во время стресса — острые болезни, операция, травма, ожоги, эмоциональный стресс. Уровень кортизола в крови в этих случаях может достигать 40—60 мкг/дцл (1,1—1,7 ммоль/л).

Минералкортикоиды. Концентрация альдостерона в сыворотке крови во многом зависит от количества соли в пище (при ее избытке уровень альдостерона низкий, при недостатке — выше). Имеет значение уровень калия в крови — при гипокалиемии уровень альдостерона снижается.

Болезни надпочечников. Болезни коры надпочечников.

Синдром Кушинга.

Синдром Кушинга — полиэтиологичное заболевание, подавляющее большинство клинических проявлений, которого является следствием хронического избытка кортизола в организме и избыточного его действия на органы и ткани.

Причины синдрома Кушинга. Синдром Кушинга подразделяется на АКТГ-зависимый, АКТГ-независимый синдром и ятрогенный синдром Кушинга.

АКТГ-зависимый синдром. В основе этого синдрома - избыточная секреция АКТГ и избыточная стимуляция им коры надпочечников. Он подразделяется на эутопический АКТГ-зависимый синдром (болезнь Кушинга), когда избыток АКТГ синтезируется гипофизом, и эктопический АКТГ синдром, когда АКТГ в избытке синтезируется не в гипофизе, а в злокачественных опухолях.

АКТГ-независимый синдром включает в себя аденому или карциному коры одного из надпочечников, двустороннюю мелкоузловую пигментную кортикальную болезнь и двустороннюю крупноузловую массивную гиперплазию коры надпочечников.

Клинические проявления синдрома Кушинга (независимо от причины).

Заболевание характеризуется многосистемностью и многосимптомностью. Больные жалуются на мышечную слабость, уменьшение мышечной массы, прибавку веса с неравномерным распределением жира, изменениями со стороны кожи, головные боли, боли в спине, могут быть жажда, полиурия, у женщин, как правило, аменорея.

Данные объективного исследования и патогенез симптомов синдрома Кушинга:

Симптомы избытка кортизола.

Туловищное ожирение встречается у подавляющего большинства больных.

Характерным является увеличение жира на верхней половине туловища, лице, животе и висцерального жира. Лицо круглое, «лунообразное». Накопление жира в области VII шейного позвонка называется «бычий горб». На конечностях и ягодицах жира мало, вплоть до полного его отсутствия.

Симптомы избытка надпочечниковых андрогенов (дегидроэпиандростерон, андростендион, тестостерон) проявляется у женщин гирсутизмом, обычно в умеренно выраженным, и акне. При эктопическом АКТГ-зависимом синдроме и карциноме надпочечников может быть выраженный гирсутизм, вплоть до вирилизма.

Лечение болезни Кушинга.

При наличии аденомы гипофиза проводится оперативное лечение, обычно трансфеноидальным путем. При наличии макроаденомы характер операции определяется нейрохирургом. При невозможности оперативного вмешательства показана лучевая терапия: протоновый пучок при микроаденомах или телегамма-терапия на область гипофиза (6000 рад), или введение в аденому радиоактивного иттрия или золота.

Недостаточность коры надпочечников (гипокортицизм).

Недостаточность коры надпочечников является полиэтиологичным заболеванием, следствием уменьшения или прекращения синтеза и секреции корой надпочечников кортизола, альдостерона, надпочечниковых андрогенов и недостаточности их действия на периферические ткани.

Недостаточность коры надпочечников может быть первичной, вследствие деструктивных процессов, возникающих в надпочечниках, и вторичной, вследствие недостаточности АКТГ и недостаточной стимуляции им коры надпочечников. При первичной недостаточности коры надпочечников из-за недостатка кортизола увеличивается секреция АКТГ и уровень его в сыворотке крови. При вторичной недостаточности уровень АКТГ в сыворотке крови низкий. По течению заболевания недостаточность коры надпочечников подразделяют на хроническую и острую.

Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников (гипокортицизм), болезнь Аддисона.

Впервые клинические проявления этой болезни были классически описаны Аддисоном в 1855 г., и с тех пор она носит его имя. Болезнь Аддисона развивается, когда разрушено более 90% ткани коры надпочечников. Заболевание может развиться в любом возрасте, но чаще от 30 до 50 лет, и не имеет половых различий.

Этиология. В настоящее время наиболее частой причиной болезни является аутоиммунное поражение коры надпочечников. Цитотоксические лимфоциты и аутоантитела вызывают деструкцию и гибель клеток всех зон коры надпочечников. В результате, кора надпочечников становится маленькой, с тонкой капсулой (первичная атрофия коры надпочечников). Аутоиммунная болезнь Аддисона нередко сочетается с аутоиммунными заболеваниями других эндокринных желез.

Выделяют два синдрома полигландулярной аутоиммунной недостаточности. В первый входят: хроническая недостаточность коры надпочечников, хронический гипопаратиреоз и хронический кожнослизистый кандидоз. Вторым синдромом, который встречается чаще, включает: хроническую недостаточность коры надпочечников, аутоиммунный тиреоидит и сахарный диабет тип 1. Реже в оба синдрома входит аутоиммунная недостаточность яичников. Сочетание аутоиммунной болезни Аддисона, аутоиммунного тиреоидита и сахарного диабета тип 1 носит название синдрома Шмидта. Аутоиммунная болезнь Аддисона может сочетаться с аутоиммунными заболеваниями неэндокринной природы: пернициозная анемия, хронический гепатит, синдром мальабсорбции, витилиго.

Второй по частоте причиной болезни Аддисона является туберкулез надпочечников, который обычно сочетается с поражением других органов (легкие, почки, кишечник, урогенитальная система). Процесс всегда казеозный, при этом разрушается весь надпочечник: кора и мозговой слой. У 50% больных с туберкулезным поражением надпочечников рентгенологически может выявиться кальцификация надпочечников.

Другими причинами болезни Аддисона могут быть амилоидоз, саркоидоз, гемохроматоз, последствия лучевой терапии, воздействие цитотоксических агентов, грибковая инфекция, в частности при СПИДе, метастазы рака в оба надпочечника с их деструкцией, последствие кровоизлияния в оба надпочечника, состояние после двусторонней адреналэктомии и адренолейкодистрофия. Последняя связана с наследственным генетическим дефектом в X-хромосоме и проявляется только у мужчин. В основе лежит очень высокий уровень длинных цепей жирных кислот и дефект их окисления. Они инфильтрируют надпочечники, тестис, печень, поражают мозг.

Патогенез. В основе клинических проявлений болезни лежит недостаток кортизола, альдостерона, а у женщин — и надпочечниковых андрогенов.

I. Недостаток кортизола.

Энергетический гомеостаз. Уменьшается глюконеогенез и синтез гликогена в печени. Снижается уровень глюкозы в крови. Уменьшается липолиз и липогенез. В результате - у больных слабость, склонность к гипогликемии, снижение массы тела.

Желудочно-кишечный тракт. Характерна гипо- или ахлоргидрия, снижается секреторная активность желез желудка, кишечника, поджелудочной железы. Клинически - снижение аппетита, вплоть до анорексии, тошнота, рвота, нередко боли в животе и диарея, но могут быть запоры.

Сердечно-сосудистая система. Снижается чувствительность сосудистой стенки к прессорному эффекту катехоламинов, уменьшается сила сердечных сокращений, уменьшается экскреция «свободной воды» в почках, развивается гипотония.

Психическая деятельность. Снижается память, появляется апатия, сонливость, могут быть психозы.

Гипофиз. Из-за недостатка кортизола увеличивается секреция АКТГ. Увеличение концентрации АКТГ в сыворотке крови приводит к гиперпигментации кожи и слизистых (бронзовая окраска). Это связано с тем, что при избытке АКТГ увеличивается его меланоцитостимулирующая фракция, и, как следствие, возрастание синтеза пигмента меланина.

Реакция на стресс. Снижается толерантность (сопротивляемость) к стрессовым ситуациям. В период острых болезней, операций, травм, ожогов, охлаждения и при тяжелом эмоциональном стрессе надпочечники не могут ответить нужным увеличением секреции кортизола. В результате, все симптомы болезни нарастают и может развиться острая недостаточность коры надпочечников.

II. Недостаток альдостерона.

Симптомы недостатка альдостерона являются следствием двух кардинальных нарушений: уменьшение натрия в организме и увеличение калия.

Недостаток натрия ведет к уменьшению объема внеклеточной жидкости, гиповолемии, уменьшению сердечного выброса и размеров сердца, гипотонии, увеличению продукции ренина, снижению клубочковой фильтрации, преренальной азотемии и, в конечном итоге, к шоку. Клинически эти нарушения проявляются слабостью, снижением массы тела, головокружениями и обмороками, особенно в ортостазе.

Гиперкалиемия может проявляться легким ацидозом и нарушениями ритма сердца вплоть до фатальных - фибрилляцией желудочков или асистолией.

В начале болезни Аддисона и при медленном ее прогрессировании симптомы недостатка альдостерона могут быть клинически малозначимыми, особенно когда больной употребляет достаточное количество пищевой соли. Однако по мере нарастания недостаточности коры надпочечников, даже при

избыточном потреблении соли, организм теряет возможность в нужной степени резервировать натрий, и недостаток натрия становится клинически значимым. Потере натрия могут способствовать анорексия, рвота, интенсивное слюноотделение. В этих случаях без альдостеронзаместительной терапии развивается шок и больные погибают.

III. Недостаток надпочечниковых андрогенов.

Проявляется только у женщин в виде уменьшения роста или отсутствия аксиллярных и лобковых волос (андрогензависимые области тела). У мужчин недостаток надпочечниковых андрогенов не имеет какого-либо значения, так как основным источником тестостерона у них являются тестикулы (яички).

Классическим симптомом первичной недостаточности коры надпочечников является пигментация кожи и слизистых, которая встречается у 90% больных (бронзовая окраска). Вначале пигментация проявляется на открытых частях тела, затем по всей коже. Пигмент (меланин) откладывается в кожных складках ладоней, локтевых складках, в области сосков, белой линии живота, на локтях, коленях, вокруг ануса, в свежих рубцах. В старых рубцах пигмент не откладывается. По мере прогрессирования болезни развивается пигментация всего тела. Кожа становится бронзового цвета, в связи с чем эту болезнь раньше называли «бронзовая болезнь».

Вторичная недостаточность коры надпочечников.

Вторичная недостаточность коры надпочечников является следствием недостатка АКТГ, в основе которого - хроническая недостаточность передней доли гипофиза или патология гипоталамуса с недостаточностью синтеза кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) и уменьшением стимуляции секреции АКТГ.

Клинические проявления. За исключением пигментации кожи, которой не бывает при вторичной недостаточности, симптомы недостатка кортизола подобны симптомам при болезни Аддисона.

Различия между первичной и вторичной недостаточностью коры надпочечников существенны в двух отношениях: 1) при первичной недостаточности имеет место недостаток всех гормонов коры: кортизола, альдостерона и надпочечниковых андрогенов. При вторичной недостаточности не нарушается синтез и секреция альдостерона и его уровень в сыворотке крови нормальный или слегка снижен;

2) при вторичной недостаточности, как правило, имеют место проявления недостаточности других эндокринных желез из-за недостатка выработки гипофизом их тропных гормонов: гонадотропинов, тиреотропного гормона, гормона роста.

Лечение вторичной недостаточности надпочечников. Проводится заместительная терапия глюкокортикоидами: либо гидрокортизоном, либо преднизолоном, в средней дозе от 15 до 30 мг/сут. или 5 - 7,5 мг/сут., соответственно. В отличие от недостаточности коры надпочечников лечение

минералкортикоидами не требуется.

Клубочковая зона коры надпочечников

В клубочковой зоне синтезируются минералокортикоидные гормоны - 11-деоксикортикостерон и альдостерон. Как все стероидные гормоны, альдостерон синтезируется из холестерина, через ряд предшественников. В сыворотке крови альдостерон и 11-дезоксикортикостерон находятся в равных количествах, но главным из них является альдостерон. Это объясняется тем, что 11-деоксикортикостерон циркулирует в сыворотке практически весь в связанном с белком виде, т. е. является гормонально неактивным, тогда как половина (50%) альдостерона в сыворотке крови находится в свободном гормонально активном состоянии. Другие 50% альдостерона циркулируют в связанном с альбумином состоянии. Кортизол также обладает минералокортикоидной активностью и имеет в тканях общие рецепторы с альдостероном. Количество циркулирующего в крови свободного кортизола в 100 раз выше, чем свободного альдостерона. Поэтому кортизол занимает минералокортикоидные рецепторы в большинстве органов (гипофиз, сердце).

В альдостеронзависимых эффекторных органах, в основном в почке, находится фермент 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа, который превращает активный кортизол в неактивный кортизон, и рецепторы этих областей становятся доступными для альдостерона.

Эффекторные органы альдостерона:

- Эпителий собирательных трубочек почек.
- Эпителий терминального отрезка толстой кишки.
- Эпителий слюнных желез.

Доминантное место занимает почка.

Функция минералокортикоидов (в частности, альдостерона) состоит в резервации и поддержании нормальных концентраций натрия (Na^+) и калия (K^+) в сыворотке крови и нормального объема внеклеточной жидкости.

Механизм действия альдостерона. Альдостерон свободно проходит через клеточную мембрану в цитоплазму клеток своих эффекторных органов, где встречается со своим рецептором и, соединяясь с ним, поступает в ядро клетки. В ядре альдостерон стимулирует транслокацию минералокортикоидного гена и передачу с него информации на мРНК, которая поступает в цитоплазму клетки и синтезирует ферменты и белки, осуществляющие эффекты альдостерона.

Белок, стимулированный альдостероном, включает механизмы, которые регулируют открытие натриевых и калиевых каналов собирательных трубочек почек и движение в них натрия. Этот процесс происходит с участием Na^+/K^+ АТФ-насоса и альдостеронрегулирующей киназы. Натрий свободно проходит через клетки собирательных трубочек почек в межклеточную жидкость мозгового слоя почек, а из него в кровотоки. В ответ на увеличение реабсорбции натрия, по калиевым каналам увеличивается экскреция калия (K^+) в мочу. Одновременно с калием экскретируется водород. В результате концентрация натрия в крови увеличивается, а калия уменьшается. Напротив, содержание

натрия в моче уменьшается, а калия увеличивается.

Регуляция синтеза и секреции альдостерона.

АКТГ оказывает очень слабое стимулирующее влияние на синтез и секрецию альдостерона. Он стимулирует образование предшественников альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников - прогестерона, 11-деоксикортикостерона и кортикостерона. Далее его действие ослабевает и практически он не влияет на активность энзима альдостерон-синтетазы, последнего в пути синтеза альдостерона. Основными регуляторами синтеза и секреции альдостерона являются ренин-ангиотензиновая и концентрация натрия и калия в сыворотке крови.

Ренин-ангиотензиновая система. Ренин - протеолитический энзим, который синтезируется в юкстагломерулярных клетках в почках. Эти клетки располагаются в нижней части афферентной (приводящей) артериолы, перед переходом в капилляры клубочка почки, и называются юкстагломерулярными. К юкстагломерулярным клеткам тесно прилегают клетки, которые находятся в восходящем колене проксимального канальца. Это место называется «плотным пятном» (*maculadensa*). Юкстагломерулярные клетки с *maculadensa* образуют юкстагломерулярный аппарат.

Секрецию ренина юкстагломерулярными клетками стимулируют: 1) барорецепторы, расположенные в стенке афферентной артериолы. Они стимулируются уменьшением почечного артериального кровотока (кровопотери, шок, сердечная недостаточность, злокачественная гипертензия, нефротический синдром, стеноз почечной артерии, внутрпочечные нарушения эффективного кровотока); 2) симпатическая нервная система и катехоламины. Последние через β_1 -адренорецепторы стимулируют секрецию ренина; 3) активация клеток *maculadensa* при уменьшении концентрации ионов Na^+ в канальцевой жидкости.

Ренин в сыворотке крови воздействует на свой субстрат - ангиотензиноген (белок), который синтезируется в печени. Под влиянием ренина ангиотензиноген превращается в ангиотензин I. Последний под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) переходит в ангиотензин II (в основном, в легких).

Ангиотензин II имеет два вида рецепторов — рецепторы АГ1 и АГ2. Через рецептор АГ1 осуществляются практически все эффекты ангиотензина II, в частности он прямо повышает тонус артериол и стимулирует секрецию альдостерона через рецептор АГ2. Ангиотензин II влияет на клеточный рост и дифференцировку.

Снижение уровня натрия в сыворотке крови или повышение калия стимулируют секрецию альдостерона. Повышение уровня натрия в сыворотке крови или снижение калия тормозит секрецию альдостерона.

Метаболизм альдостерона. Альдостерон быстро инактивируется в печени и почках. В печени образуется метаболит альдостерона тетрагидроальдостерон, а в почках — альдостерон-18-глюкуронид. Оба метаболита экскретируются с мочой. В очень небольших количествах

свободный альдостерон экскретируется с мочой.

Болезни клубочкового слоя коры надпочечников.

Гиперальдостеронизм.

Гиперальдостеронизм является клинико-биохимическим синдромом, в основе которого лежит хронический избыток альдостерона в организме и избыточное его действие на альдостеронзависимые органы.

Различают первичный альдостеронизм, когда стимулы к избыточной секреции альдостерона возникают в самом надпочечнике, и вторичный альдостеронизм, когда стимулы к гиперсекреции альдостерона возникают вне надпочечников.

Первичный альдостеронизм (синдром Конна)

Причины. Первичный альдостеронизм включает целую группу нарушений, при которых синтез альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников происходит независимо от нормальной стимуляции ренин-ангиотензиновой системой, под влиянием стимулов, возникающих в самих надпочечниках. Впервые он был описан Конном в 1955 г.

Клинические проявления первичного альдостеронизма и их генез.

Основными проявлениями болезни, которые приводят больного к врачу, является гипертензивный синдром и проявления гипокалиемии. Больные жалуются на головную боль, слабость, утомляемость. Гипокалиемия проявляется мышечной слабостью, периодически настолько усиливающейся, что больному трудно ходить и стоять, парестезиями, чувством «ползания мурашек», мышечным спазмом и судорогами, особенно мышц голени.

Артериальная гипертензия первичного альдостеронизма может быть от очень умеренной, пограничной до тяжелой. Однако более характерна диастолическая гипертензия, когда систолическое давление не превышает 200 мм рт. ст., а диастолическое выше 100 мм рт. ст. Гипертензия первичного альдостеронизма является следствием избыточных физиологических эффектов альдостерона. Увеличение реабсорбции натрия в дистальных канальцах почек ведет к избытку натрия в организме, увеличению объема сыворотки крови и усилению работы сердца. Существенное значение в генезе гипертензии первичного альдостеронизма имеет гипокалиемия, которая способствует вазоконстрикции.

При выраженной гипокалиемии (< 2,0 ммоль/л) сниженная чувствительность барорецепторов и возможна ортостатическая гипотония.

Вторичный альдостеронизм.

Вторичный альдостеронизм, в отличие от первичного, характеризуется избыточным синтезом и секрецией альдостерона в ответ на стимулы, возникающие вне надпочечников. Основной причиной гиперстимуляции секреции альдостерона является ренин-ангиотензиновая система.

Повышение активности ренин-ангиотензиновой системы может быть

следствием снижения эффективного почечного кровотока (из-за уменьшения внутрисосудистого объема) ишемии почки и наличия ренинсекретирующей опухоли.

По клиническому течению вторичный альдостеронизм подразделяется на две подгруппы: подгруппа, характеризующаяся гипертензией, и подгруппа с нормальным артериальным давлением.

Мозговой слой надпочечников.

Мозговой слой находится в центральной части надпочечника. Он окружен корковым слоем и составляет 10% массы надпочечника.

Мозговой слой и корковый слой являются полностью разными структурами. Корковый слой имеет эктодермальное происхождение, а мозговой происходит из первичного нервного гребешка и в конечном итоге является высоко специализированной частью симпатической нервной системы.

В мозговом слое синтезируются три аминных гормона, которые называются катехоламинами: дофамин, норадреналин и адреналин. Они являются классическими гормонами, секретируются прямо в кровь и оказывают свои эффекты на органы и ткани, отдаленные от надпочечника.

Кроме надпочечника, дофамин, норадреналин и адреналин синтезируются в ЦНС. В мозге они действуют локально, являясь нейротрансмиттерами (нейромедиаторами). Вне надпочечников и ЦНС только дофамин и норадреналин синтезируются в постганглионарных окончаниях симпатических нервов и действуют локально, как нейротрансмиттеры. Адреналин не образуется в нервных окончаниях симпатической нервной системы, так как в них отсутствует фермент N-трансфераза, катализирующий превращение норадреналина в адреналин. Этот фермент находится только в мозговом слое надпочечников и в ЦНС, и только в них (в норме) образуется адреналин.

Мозговой слой надпочечников состоит из больших цилиндрической формы хромоафинных клеток — феохромоцитов, которые группируются вокруг кровеносных сосудов. В феохромоцитах содержатся гранулы, в которых запасаются катехоламины. Эти гранулы темного цвета (так как они окрашены хромовой кислотой) называются феохромоцитами. Мозговой слой надпочечников иннервируется постганглионарными фибрами симпатической нервной системы. Большинство из них заканчиваются на феохромоцитах.

Мозговой слой снабжается кровью прямо из аорты и от надпочечниковых артерий (нижней, верхней и средней). Эти артерии под капсулой надпочечника образуют сплетение, капилляры которого распространяются во все зоны коркового слоя. Часть этих артерий прямо пенетрирует корковую зону и проходит в мозговой слой. Другая часть в виде капилляров из корковой зоны распространяется в мозговой слой. Феохромоциты в основном окружены капиллярами, которые распространяются из коркового слоя, и в них содержится кортизол. Последний стимулирует синтез адреналина. Венозная кровь из синусоидов коркового слоя собирается в центральную вену, которая несет кровь из коркового слоя, затем из мозгового, с гормонами коркового слоя и

катехоламинами из мозгового слоя и поступает прямо в нижнюю полую вену. Кроме того, кортизол поступает из сетчатой зоны коркового слоя в мозговой слой паракринно и стимулирует синтез адреналина путем активации энзима N-трансферазы, превращающего норадреналин в адреналин. Кроме того, кортизол вслед за симпатической нервной системой, которая стимулирует очень быструю, практически немедленную, секрецию катехоламинов, поддерживает более медленную и более длительную секрецию катехоламинов, главным образом адреналина.

Биосинтез катехоламинов. Катехоламины синтезируются из аминокислоты тирозин путем ряда превращений, регулируемых определенными энзимами. В мозговом слое надпочечников в феохромоцитах тирозин под влиянием энзима тирозингидроксилазы превращается в дегидрооксифенилаланин (ДОФА). Далее ДОФА под влиянием энзима декарбоксилазы превращается в дофамин, а последний гидроксилируется энзимом дофаминбетагидроксилазой в норадреналин. В мозгу и мозговом слое надпочечников норадреналин под влиянием энзима N-метилтрансферазы превращается в адреналин. В остальных отделах симпатической нервной системы (в основном, в постганглионарных окончаниях симпатических нервов) адреналин не образуется, так как энзим, необходимый для его образования (N-метилтрансфераза) имеется только в мозге и мозговом слое надпочечников.

Начальные пути синтеза ДОФА из тирозина и дальнейший синтез катехоламинов регулируется количеством и активностью энзима декарбоксилазы, превращающего ДОФА в дофамин. При увеличении образования дофамина декарбоксилаза тормозит активность тирозингидроксилазы и синтез катехоламинов уменьшается. При уменьшении образования дофамина активность тирозингидроксилазы возрастает и синтез катехоламинов увеличивается. Кроме того, синтез адреналина регулируется кортизолом, который поступает в мозговой слой из кортикостероидного венозного синуса. Кортизол активирует энзим N-метилтрансферазу, превращающую норадреналин в адреналин.

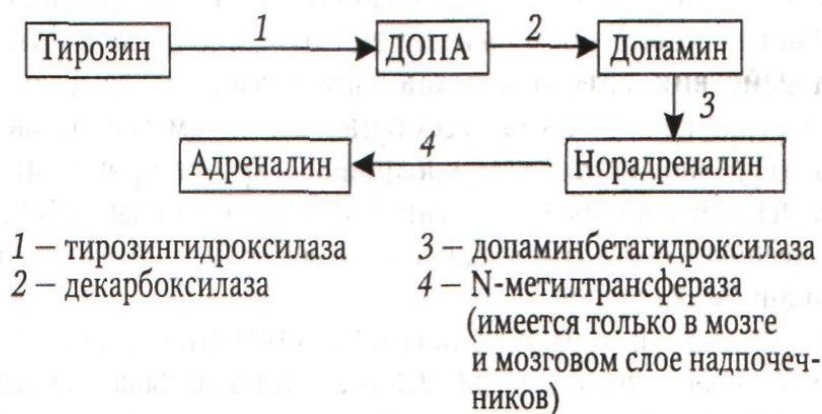


Рисунок 4.2. Пути синтеза катехоламинов в мозговом слое надпочечников.

В запасных гранулах хромофинных клеток мозгового слоя надпочечников содержится около 6 мг катехоламинов. Из них 85% составляет адреналин. Высокая концентрация адреналина в запасных гранулах поддерживается активным процессом, в котором участвуют мембраны гранул, внутригранулярный запасной комплекс АТФ, кальций и специфический белок хромогранин А. Последний был выделен из запасных гранул хромофинных клеток, клеток передней доли гипофиза, паращитовидных желез, головного мозга. Однако роль хромогранина А в запасании катехоламинов в гранулах и их секреции в сыворотку крови не установлена. Секрецию катехоламинов стимулирует ацетилхолин, который поступает в хромофинные клетки из преганглионарных симпатических нервов. Из хромофинных клеток адреналин и норадреналин секретируются в сыворотку крови путем экзоцитоза.

В окончаниях периферических симпатических нервов синтез катехоламинов: дофамина и норадреналина - идет тем же путем и под влиянием тех же энзимов, что и в мозговом слое надпочечников, и в мозге. Однако, как указывалось выше, адреналин в окончаниях симпатических нервов не образуется из-за отсутствия в них энзима N-метилтрансферазы.

Метаболизм и инактивация катехоламинов, поступающих в сыворотку крови из мозгового слоя надпочечников, происходит в печени и почках. Главными энзимами, катализирующими дезаминацию катехоламинов, являются катехол-O-метилтрансфераза и моноаминоксидаза (МАО). Наиболее важным из них является катехоламин-O-метилтрансфераза. МАО находится в митохондриях клеток, включая окончания симпатических нервов, и имеет меньшую роль в метаболизме катехоламинов. Ее важная роль состоит в регуляции запасов катехоламинов в окончаниях периферических симпатических нервов. Главными продуктами метаболизма адреналина и норадреналина являются метанефрины и 4-гидрокси-3-мандалная кислота, ванилилмандалная-3-кислота (ВМК). Конечным продуктом метаболизма дофамина является гомованильная кислота (ГВК). Инактивация норадреналина, синтезируемого в окончаниях периферических симпатических нервов, происходит в тех же окончаниях нервов, куда он вновь поступает и деаминируется до ванилилмандалной кислоты под влиянием МАО.

Связь между симпатической нервной системой и мозговым слоем надпочечников. Симпатическая нервная система стимулирует секрецию норадреналина и адреналина феохромоцитами мозгового слоя надпочечников. В период интенсивной симпатической стимуляции (холод, чрезмерная физическая активность) мозговой слой надпочечников прогрессивно увеличивает секрецию катехоламинов. В других ситуациях симпатическая нервная система и мозговой слой надпочечников стимулируются независимо друг от друга. Например, вертикальное положение тела стимулирует симпатическую нервную систему, а гипогликемия стимулирует только мозговой слой надпочечников. В ситуациях, когда симпатическая нервная система подавлена, мозговой слой надпочечников снабжает организм

катехоламинами и поддерживает его жизненно важные функции.

Механизм действия катехоламинов. Катехоламины оказывают регулирующее влияние на функцию практически всех органов и систем: центральную нервную систему, почки, сердечно-сосудистую, эндокринную, кроветворную, пищеварительную системы, углеводный и жировой обмены, миоэпителий, потовые, слюнные железы, зрачки. Существенную роль, благодаря своим эффектам, катехоламины играют в адаптации организма к стрессу.

Эффекты адреналина и норадреналина осуществляются путем связывания со специфическими для них рецепторами. Эти рецепторы называются адренорецепторами. Выделяют α -адренорецепторы, β -адренорецепторы и дофаминергические рецепторы. Каждый из них подразделяется на подгруппы: α -адренорецепторы -

на α -1- и α -2-адренорецепторы; β -адренорецепторы - на β -1-, β -2- и β -3-.

В зависимости от типа рецепторов, которые занимают адреналин и норадреналин-эффект их на функцию отдельных органов может быть либо стимулирующий, либо тормозящий.

Когда адренергический рецептор занимает норадреналином или адреналином и стимулируется ими, начинается целая серия изменений в мембране и внутри клетки, которая приводит к специфическому ответу. Вещества, которые способствуют соединению катехоламинов с рецепторами и увеличивают ответ на стимуляцию, называются агонистами, а соединения, которые блокируют соединение катехоламинов с рецепторами и их ответ на стимуляцию, называются антагонистами и блокаторами.

α -Адренорецепторы регулируют вазоконстрикцию, релаксацию кишечника и расширение зрачка. Адреналин и норадреналин являются агонистами α -адренорецепторов и, замещая их, оказывают стимулирующий эффект, включая вазоконстрикцию. α -2-Адренорецептор регулирует пресинаптическое торможение, освобождение норадреналина из окончаний симпатических нервов.

β -Адренорецепторы стимулируют: силу и частоту сокращений миокарда, вазодилатацию, дилатацию бронхов, липолиз. β -1-Адренорецепторы одинаково стимулируются адреналином и норадреналином. β -2- Адренорецепторы более чувствительны к адреналину и стимулируют дилатацию бронхов и вазодилатацию.

Дофаминергические рецепторы. В отличие от α - и β -адренорецепторов, которые широко распространены как в мозге, так и на периферии (в периферической нервной системе и других органах и тканях), дофаминергические рецепторы находятся в основном в мозге, где имеются два типа дофаминергических рецепторов (один и два). Дофамин-рецептор-1 стимулирует вазодилатацию в почках. Дофамин-ре-цептор-2 тормозит передачу импульса в симпатических ганглиях, освобождение норадреналина из симпатических нервных окончаний, секрецию пролактина из передней доли гипофиза и вызывает рвоту. Селективными агонистами дофамин-рецептора-2

являются бромкриптин и апоморфин, а селективными антагонистами — галоперидол и домперидон.

Катехоламины влияют на функцию всех органов и систем. Их эффекты проявляются уже в течение секунд, тогда как эффекты других гормонов после стимуляции начинаются спустя часы и даже дни.

Прямые эффекты катехоламинов.

Сердечно-сосудистая система. Катехоламины стимулируют вазоконстрикцию подкожных, слизистых, мезентериальных и почечных сосудов через α -рецепторы. Они поддерживают нужный кровоток в коронарных и мозговых артериях, так как сердцу и мозгу для своих метаболических процессов требуется более высокий кровоток. Обеспечение его катехоламинами имеет существенное значение для жизни.

Действие катехоламинов на сердце. Через стимуляцию β -адренорецепторов катехоламины увеличивают силу сокращений миокарда, частоту сердечных сокращений и ускоряют проведение импульсов по проводящей системе сердца. Катехоламины увеличивают силу сокращений предсердий путем периферической вазоконстрикции и увеличения венозного возврата. Увеличивая работу сердца, катехоламины увеличивают его потребность в кислороде. Этот факт имеет существенное значение в патогенезе и лечении ишемической болезни сердца (ИБС).

Метаболизм. Катехоламины увеличивают основной обмен, образование тепла и адаптивный термогенез. В разных тканях катехоламины способствуют распаду запасенных в них субстратов. В печени и мышцах они стимулируют распад гликогена — гликогенолиз. В жировой ткани стимулируют липолиз и повышают уровни глюкозы, жирных кислот и молочной кислоты в сыворотке крови для использования во всем организме. Активация липолиза осуществляется через α - и β -адренорецепторы. Особое значение придают β -3-рецепторам, которые находятся в жировой ткани, преимущественно в бурой (коричневой). Имеются данные, что мутация гена этого рецептора способствует более раннему началу диабета тип 2.

Катехоламины регулируют обмен и состав внеклеточной жидкости путем прямого действия на почечные каналцы. Норадреналин стимулирует реабсорбцию натрия, а дофамин, напротив, увеличивает экскрецию натрия. Адреналин и норадреналин стимулируют поступление калия в клетки и предохраняют от гиперкалиемии.

На внутренние органы эффекты катехоламинов осуществляются через их действие на гладкую мускулатуру и эпителий желез. Они вызывают бронходилатацию, релаксацию гладкой мускулатуры мочевого пузыря и кишечника и одновременно стимулируют их сфинктеры. Катехоламины стимулируют передвижение яйцеклетки по яйцеводам (фаллопиевы трубы), увеличивают пропульсивную силу эякуляции семенной жидкости.

Существенное влияние катехоламины оказывают на эндокринную систему. Они стимулируют секрецию ренина и глюкагона через стимуляцию β -

адренорецепторов, тормозят секрецию инсулина путем стимуляции α -2-адренорецепторов, а через β -2-адренорецепторы стимулируют секрецию инсулина.

Оценка функции мозгового слоя коры надпочечников и симпатoadреналовой системы.

Функция мозгового слоя и симпатoadреналовой системы оценивается путем исследования уровней катехоламинов в сыворотке крови и величины экскреции в моче катехоламинов и их метаболитов.

В норме концентрация норадреналина в сыворотке крови при использовании радиоэнзимного метода колеблется от 0,09 до 1,8 нмоль/л (150-350 пг/мл). Базальный уровень адреналина в сыворотке крови колеблется в пределах от 130 до 250 пмоль/л (25-50 пг/мл).

Болезни мозгового слоя надпочечников.

Феохромоцитома.

Определение. Феохромоцитома - опухоль, которая развивается из хромофинных клеток мозгового слоя надпочечника. Эта опухоль обладает способностью секретировать в кровь избыточные количества адреналина и норадреналина. В очень редких случаях феохромоцитома может синтезировать и секретировать только дофамин. Свыше 95% феохромоцитом находятся в брюшной полости, и 90% из них локализируются в мозговом слое надпочечников (80% в одном и 10% в обоих). В 10% случаев феохромоцитома имеет вненадпочечниковую локализацию: в стенке мочевого пузыря и органе Цукеркандла.

Феохромоцитома относится к редким заболеваниям и среди больных артериальной гипертензией встречается в 0,1% случаев. Она может возникнуть в любом возрасте, но чаще от 30 до 50 лет, с одинаковой частотой у обоих полов. Хотя феохромоцитома встречается редко, она представляет серьезную проблему в своевременном ее выявлении. Недиагностированная феохромоцитома может быть опасной для жизни и привести к смерти больного, особенно в случаях тяжелого течения болезни и ее осложнений, а также во время оперативных вмешательств, острых болезней и у беременных во время родов. В 50% случаев феохромоцитома диагностируется лишь посмертно.

Клинические проявления. Наиболее характерный синдром феохромоцитомы включает в себя артериальную гипертензию, головные боли, потливость, тахикардию, снижение массы тела, запоры, гиперметаболизм и гипергликемию. Артериальное давление постоянно высокое и резистентное к лечению обычными гипотензивными препаратами. Больные жалуются на упорные головные боли, чувство тяжести в голове, мелькание мушек перед глазами. Тахикардия, в разной степени выраженности, — постоянный симптом. Больных могут беспокоить боли в области сердца в виде классической стенокардии напряжения и при отсутствии атеросклероза коронарных артерий. Это связано со значительным увеличением потребности миокарда в кислороде под

влиянием избытка катехоламинов, особенно при физических нагрузках. В результате возникает несоответствие между возможностью и потребностью миокарда в кислороде, из-за невозможности даже нормальных коронарных артерий обеспечить миокард в нужном количестве кислородом.

В этих условиях нередко образуются мелкоочаговые некрозы миокарда с последующим фиброзом и развитием сердечной недостаточности.

Типичным для феохромоцитомы является нарушение толерантности к глюкозе или диабет, как следствие увеличения глюконеогенеза и торможения секреции инсулина избытком адреналина.

Больные имеют сниженную массу тела, кожа влажная, бледная, холодная, особенно кисти и стопы, может быть тремор пальцев рук, век, языка, чувство внутренней дрожи. Характерна тахикардия.

Лечение феохромоцитомы. Оптимальным является удаление феохромоцитомы. Необходимым условием проведения операции является устранение или уменьшение симптомов болезни, снижение АД, устранение или уменьшение пароксизмов. Для этого проводят лечение α -адреноблокаторами.

Глава 5. Паращитовидные железы

Ионизированный кальций играет ключевую роль во многих физиологических и биохимических процессах, включая мышечное сокращение, свертывание крови и проведение импульсов в сердце и нервной системе. Более того, он действует как вторичный посредник в клетке для инициации других каскадов, важных для проведения сигналов в клетке, а также для экзокринной и эндокринной секреции. Главные места запасаения кальция в организме - зубы и скелет. Эти тяжелые ткани, содержащие 99% кальция организма (приблизительно 1 кг), необходимы для жевания, локомоции и защиты внутренних органов. В крови кальций найден в трех формах - ионизированной (50%), связанной с белками (40%) и в виде растворимых комплексов (10%). В отличие от двух других форм кальция, связанная с белками фракция (в первую очередь — фракция, связанная с альбумином) не фильтруется почками. В норме диапазон суммарного кальция в сыворотке составляет 8,5-10,3 мг/дл.

Кость, почки и кишечник — наиболее важные транспортирующие кальций ткани, которые играют важную роль в гомеостазе кальция.

Регуляция гомеостаза кальция.

Кальций сыворотки регулируется за счет гормонального контроля, с вовлечением физиологических и физико-химических механизмов.

Метаболизм кальция непосредственно регулируют три гормона: паратиреоидный гормон (ПТГ), 1,25-дигидроксивитамин D и кальцитонин. У человека кальцитонин, очевидно, не играет основной роли. Другие гормоны, местные факторы или цитокины, которые не вовлечены в регуляцию концентрации кальция в сыворотке, также влияют на метаболизм кальция.

Паратиреоидный гормон

Паратиреоидный гормон (ПТГ) синтезируется в паращитовидных железах. Паратиреоидные железы, в количестве четырех, расположены на задней поверхности щитовидной железы, по две в верхней части щитовидной железы, по две внизу у нижнего края железы. Средний вес каждой железы составляет 40 мг.

Паращитовидные железы являются жизненно важными органами. При их удалении падает концентрация кальция в сыворотке крови, развиваются судороги, и наступает смерть.

ПТГ - полипептид состоит из 84 аминокислот, расположенных в виде одной цепи. Стимулом для его секреции является снижение уровня кальция в сыворотке крови, а тормозит секрецию ПТГ повышение уровня кальция в крови.

На мембранах паратиреоидных клеток находятся рецепторы к кальцию, тонко улавливающие его концентрацию в сыворотке. Они тесно связаны с

белком 120 кДа. Этот белок является «цензором» по отношению к уровню кальция в сыворотке. Снижение уровня кальция во внеклеточной жидкости улавливается этим белком, и в ответ увеличивается секреция ПТГ.

Эффекторными органами для ПТГ, через которые он осуществляет свои эффекты, являются кость, почки, кишечник (действие на кишечник осуществляется косвенно, путем усиления действия витамина D₃).

Действие на кость. ПТГ имеет рецепторы на остеобластах. Он стимулирует секрецию остеобластами энзимов и интерлейкинов-1, -2 и -6, которые увеличивают количество остеокластов и стимулируют их активность, а последние стимулируют резорбцию кости, освобождение кальция из кости и поступление его в кровотоки.

Действие на почки. В почках ПТГ стимулирует реабсорбцию кальция в канальцах, подавляет реабсорбцию фосфата и стимулирует синтез активного витамина D₃ - 1,25(OH)₂D, который расценивается как гормон.

Действие на кишечник. ПТГ оказывает косвенное влияние на всасывание кальция в кишечнике. Его эффект - увеличение всасывания кальция в кишечнике - опосредован через витамин D₃ (через увеличение его синтеза в почках).

Тормозит секрецию ПТГ повышение уровня кальция в сыворотке крови. В меньшей степени тормозит секрецию ПТГ гипофосфатемия. В норме концентрация ПТГ в сыворотке крови составляет 18-73 пг/мл (1,8-7,3 пмоль/л).

Витамин D₃

Активный витамин D₃- 1,25(OH)₂D образуется в почках из его предшественника эргокальциферола, который поступает с пищей, или из предшественников, которые образуются в коже из холестерина под воздействием ультрафиолетовых лучей. В сыворотке крови витамин D₃ (1,25(OH)₂D) связан с белком - витамином D связывающим протеином. Свободный биологически активный витамин D₃ циркулирует в крови в очень малых количествах и составляет 0,03-0,4% от общего количества.

Механизм действия витамина D₃ подобен всем стероидным гормонам. Он свободно проходит в цитоплазму клетки, где встречается со своим рецептором и вместе с ним поступает в ядро. В ядре витамин D₃ активирует гены, кодирующие его эффекты, и тРНК переносит информацию в рибосомы цитоплазмы клеток, зависимых от витамина D₃ тканей и органов.

Основными эффекторными органами витамина D₃ являются кость, почки, кишечник.

Действие на кость. Витамин D₃ оказывает ремодулирующее действие на кость и поддерживает ее нормальный гомеостаз. Под воздействием витамина поддерживается равновесие между синтезом и резорбцией кости. Витамин D₃ первично оказывает действие на остеобласты, у которых имеются рецепторы к витамину D₃. Он стимулирует созревание остеобластов из мезенхимальных

клеток костного мозга и образование ими белка — остеокальцина, коллагена и белков, образующих матрикс (белковую основу кости) и минерализацию матрикса. Одновременно витамин D_3 стимулирует образование остеокластов из моноцитарного ростка костного мозга, их созревание и активность. Кроме того, витамин D_3 стимулирует остеобласты к выработке ими интерлейкинов-1, -2 и -6, которые активируют остеокласты. Последние путем секреции протеолитических энзимов увеличивают резорбцию кости. В момент резорбции кости освобождается кальций, который поступает в кровоток, и этим путем витамин D_3 способствует повышению и поддержанию нормального уровня кальция в крови.

Действие на почки. Витамин D_3 увеличивает реабсорбцию фосфата в проксимальных канальцах почек и поддерживает в нормальных пределах реабсорбцию кальция. Из этого следует, что в почках витамин D_3 оказывает сдерживающее влияние на эффекты ПТГ.

Действие на кишечник. Витамин D_3 увеличивает всасывание кальция в кишечнике путем образования связывающего кальций белка - кальмодулина, вместе с которым кальций всасывается из кишечника во внеклеточную жидкость. Все вышеперечисленные эффекты витамина D_3 ведут к поддержанию нормального ремодулирования кости и нормального уровня кальция и фосфата в сыворотке крови.

Кроме классического действия на кость, почки, кишечник, витамин D_3 имеет много других эффектов. Он оказывает влияние на гемопoэтическую и иммунную системы. Витамин D_3 регулирует синтез и секрецию инсулина В-клетками островков поджелудочной железы, пролактина лактотрофами гипофиза и ПТГ клетками парашитовидных желез. Он регулирует синтез цитокинов и секрецию интерлейкина-2 из лимфоцитов и фактора некроза опухолей из моноцитов. Витамин D_3 уменьшает пролиферацию фибробластов, лимфоцитов, тимоцитов. Кроме того, витамин D_3 оказывает подавляющее действие на атипичные клетки в молочных железах, в кишечнике и на клетки миелоидного ряда. Поэтому витамин D_3 начинают использовать в лечении псориаза, аллопеции и идут исследования возможности лечения им рака различных локализаций.

В норме концентрация витамина D_3 — $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в сыворотке крови у взрослых 15-60 нг/дл (31-144 пмоль/л).

Кальцитонин

Кальцитонин образуется в парафолликулярных клетках (С-клетки) щитовидной железы. Кальцитонин - полипептидный гормон, состоящий из 32 аминокислот в виде одной цепи.

Основная функция кальцитонина состоит в торможении резорбции кости. Это действие кальцитонин осуществляет через остеокласты. На остеокластах

имеются рецепторы к кальцитонину, занимая их, кальцитонин, в течение минут, приводит к уменьшению размеров остеокластов, втягиванию в них органелл и уменьшению костной резорбции. В конечном итоге, под влиянием кальцитонина приостанавливается резорбция кости и увеличивается поступление кальция в кость.

Стимулом для синтеза и секреции кальцитонина является повышение уровня кальция в сыворотке крови. Тормозит его секрецию снижение уровня кальция в крови.

На мембранах парафолликулярных клеток в щитовидной железе имеются рецепторы к кальцию и связанный с ним белок 120 кДа. Этот белок является «цензором», чутко улавливающим повышение уровня кальция в сыворотке крови, и в ответ стимулирует секрецию кальцитонина. Считают, что рецепторы и белок 120 кДа в паратиреоидных и парафолликулярных клетках являются членами одного семейства. Особенность состоит в том, что в паратиреоидных клетках «цензор» - белок 120 кДа - стимулируется снижением уровня кальция, а в парафолликулярных клетках он стимулируется повышением уровня кальция в сыворотке крови.

Кроме основного действия на кость и поддержания нормального уровня кальция в сыворотке крови, кальцитонин оказывает действие на почки. Клетки проксимального канальца имеют рецепторы к кальцитонину. Последний умеренно тормозит реабсорбцию фосфата и кальция и увеличивает натрийурез.

Болезни, вызванные избытком кальцитонина, не известны. Медулярный рак щитовидной железы в избытке секретирует кальцитонин. Повышение его в крови является одним из маркеров медулярного рака щитовидной железы.

Гиперкальциемия означает повышение уровня кальция в сыворотке крови выше нормальных колебаний 2,1-2,6 ммоль/л (8,5-10,5 мг/дл).

Болезни паращитовидных желез

Гиперпаратиреоз

Гиперпаратиреоз подразделяется на первичный и вторичный.

Первичный гиперпаратиреоз является следствием первичной патологии паращитовидных желез (ПЩЖ) (аденома, гиперплазия). Для него характерны избыточная продукция ПТГ и гиперкальциемия.

Вторичный гипопаратиреоз является ответом паращитовидных желез на гипокальциемию, возникающую при недостатке витамина D (рахит), хронической почечной недостаточности (уменьшается реабсорбция кальция в почках). В ответ на гипокальциемию увеличиваются секреция ПТГ и резорбция кости. В результате уровень кальция в сыворотке нормализуется. Это ведет к уменьшению минеральной плотности кости, остеопорозу и почечной

остеодистрофии. Длительная стимуляция паращитовидных желез может привести к развитию аденомы паращитовидных желез или их гиперплазии.

Этиология. В 80% случаев причиной первичного гиперпаратиреоза является автономно функционирующая аденома одной из паращитовидных желез. Аденокарцинома встречается редко (в 1-2% случаев). В 15% случаев причиной гиперпаратиреоза является гиперплазия всех четырех паращитовидных желез.

Основные нарушения, вызванные избытком ПТГ и гиперкальциемией.

Гиперкальциемия оказывает токсическое действие на функцию ЦНС, сердечно-сосудистой, пищеварительной, нейромышечной систем.

Степень выраженности гиперкальциемии зависит от степени избытка ПТГ, а все симптомы - от выраженности гиперкальциемии.

Клинические проявления.

Поражение костей. Встречается у 10% больных гиперпаратиреозом. Классический генерализованный фиброкистозный остеоит проявляется болями в костях, переломами костей. Из-за уменьшения минерализации кости могут быть мягкими и легко сгибаться. В сыворотке крови повышается уровень щелочной фосфатазы, как отражение увеличенного костного оборота.

Поражение почек. Наиболее характерным для гиперпаратиреоза является образование камней в почках.

Гипопаратиреоз - клиничко-биохимический синдром недостатка паратиреоидного гормона (ПТГ), характеризующийся гипокальциемией и ее клиническими проявлениями.

Причины:

1. Постхирургический: удаление или повреждение паращитовидных желез при операциях на шее.
2. Радиационный гипопаратиреоз, вследствие облучения шеи.
3. Идиопатический или аутоиммунный гипопаратиреоз. Аутоантитела направлены к рецепторам кальция на мембранах клеток паращитовидных желез, в частности к связанному с ними цитозолу, белку G 120 кДа, который в норме чутко улавливает самое минимальное снижение уровня кальция в сыворотке крови. Связанный антителами белок G 120 кДа не стимулирует в нужной степени секрецию ПТГ, уровень его в сыворотке крови низкий, и развивается гипокальциемия. Аутоиммунный гипопаратиреоз может быть изолированным или быть частью синдрома множественной аутоиммунной эндокринопатии, в который входят недостаточность коры надпочечников, сахарный диабет тип I и кожно-слизистый кандидоз.

4. Семейный, или генетически обусловленный, гипопаратиреоз. В основе болезни мутация генов рецепторов кальция на мембранах клеток паращитовидных желез - снижение чувствительности рецепторов к уровню кальция в крови и недостаток секреции ПТГ. В результате развивается гипокальциемия.
5. Функциональный гипопаратиреоз, вызванный недостатком магния. Гипомагниемия тормозит секрецию ПТГ.
6. Врожденная гипоплазия паращитовидных желез.

Патогенез. Недостаток ПТГ, обусловленный вышеперечисленными причинами, ведет к *уменьшению активности остеокластов, уменьшению резорбции кости* и уменьшению поступления кальция из кости в кровь. Уменьшается синтез активного витамина 1,25 (ОН)₂D в почках, всасывание кальция в кишечнике и снижается ремодуляция кости. В почках из-за недостатка ПТГ увеличивается реабсорбция фосфата и развивается гипокальциемия и гиперфосфатемия. Гипокальциемия ведет к уменьшению порога возбуждения нервов и мышц, повышается активность моторных и сенсорных нервов.

Клинические проявления. Симптомы повышенной нервно-мышечной возбудимости: а) парестезии в основном вокруг рта, в пальцах; б) тетания в виде спазма отдельных групп мышц, чаще всего мимических («рыбий рот») и метакарпальных («рука акушера»); в) судороги. Выделяют две формы судорог — простую или генерализованную тетанию, характеризующуюся продолжительным тоническим спазмом мышц, и эпилептиформный судорожный синдром, который подобен эпилепсии, с соответствующими изменениями электроэнцефалограммы (ЭЭГ), нередко отеком соска зрительного нерва, но в отличие от эпилепсии сознание сохранено. Судороги могут быть болезненными.

Гипокальциемия вследствие недостатка витамина D

Этот вид гипокальциемии протекает с повышением секреции ПТГ.

Причины:

1. Недостаток ультрафиолетовых лучей;
2. Недостаток витамина D в пище;
3. Синдром мальабсорбции;
4. Лекарства, которые увеличивают метаболизм витамина B и могут вызвать его дефицит (фенобарбитал, фенитион).

При недостатке витамина D (рахит тип 1, остеомаляция - рахит взрослых), уменьшается всасывание кальция и фосфата в кишечнике.

Лечение хронической гипокальциемии проводится препаратами кальция в сочетании с витамином D.

Глава 6. Поджелудочная железа

Гормоны поджелудочной железы, их функция, эффекты, механизм действия

Поджелудочная железа состоит из двух функционально различных частей: экзокринной и эндокринной. В экзокринной части, которая составляет 97—98% массы железы, вырабатываются пищеварительные ферменты. Эндокринная часть представлена островками клеток, которые вкраплены в экзокринную часть. По имени автора, описавшего эти островки в 1869 г., они получили название островков Лангерганса. В поджелудочной железе сотни тысяч островков, но они составляют всего лишь 2-3% общей массы железы.

Островки Лангерганса состоят из четырех видов клеток, которые вырабатывают глюкагон (α (альфа)-клетки), инсулин (β (бета)-клетки), соматостатин (D (дельта)-клетки) и панкреатический полипептид (PP) (F-клетки).

Биосинтез инсулина

У человека ген инсулина локализуется в коротком плече 11-й хромосомы. Предшественником молекулы инсулина является препроинсулин, который синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме В-клеток. Сразу же, под влиянием протеолитических энзимов, препроинсулин превращается в проинсулин и транспортируется в аппарат Гольджи, где запасается в виде гранул. Там же протеолитические энзимы расщепляют проинсулин в равных количествах на инсулин и С-пептид, с остатком небольшого количества проинсулина.

Проинсулин состоит из 86 аминокислот, в виде одной цепи с молекулярным весом (МВ) 9000. В него входят А- и В-цепи инсулина и соединяющий их С-пептид. Проинсулин имеет слабо выраженную биологическую активность, секретаруется в кровь в небольших количествах и составляет 3-5% иммунореактивного инсулина в плазме крови. Так как период полураспада проинсулина в 3—4 раза больше, чем инсулина, он накапливается в плазме крови и, в конечном итоге, составляет 12—20% циркулирующего иммунореактивного инсулина.

С-пептид, соединяющий А- и В-цепи инсулина в проинсулине, состоит из 31 аминокислоты в виде одной цепи. Он не обладает биологической активностью, и освобождается в кровь в равных количествах с инсулином. В связи с этим по концентрации С-пептида в плазме крови можно судить о синтетической и секреторной активности В-клеток островков. Период полураспада С-пептида в 3-4 раза длиннее, чем инсулина, так как он не катаболизируется в печени. Поэтому в базальном состоянии (натошак) концентрация С-пептида в плазме крови значительно превышает концентрацию инсулина (в 10-15 раз) и может достигать 1000 пмоль/л (5-6 нг/мл).

Инсулин состоит из 51 аминокислоты в виде двух цепей, соединенных

двумя дисульфидными мостиками. Короткая цепь, или цепь А, состоит из 21 аминокислоты, и цепь В, или длинная цепь,- из 30 аминокислот. Один дисульфидный мостик расположен между седьмыми аминокислотами обеих цепей, другой соединяет 30-ю аминокислоту короткой цепи и 19-ю аминокислоту длинной цепи. Кроме того, в короткой цепи инсулина имеется дисульфидный мостик между 6-й и 11-й аминокислотами. Молекулярный вес человеческого инсулина 5808. По своему составу человеческий инсулин ближе всего к свиному инсулину и отличается от последнего лишь одной аминокислотой. У человека 30-я аминокислота длинной цепи - треонин, а в свином инсулине - аланин.

У взрослого человека секретруется в кровь 30-40 ЕД инсулина в сутки. Период полураспада инсулина составляет 2-3 мин. Катаболизм происходит главным образом в печени и в почках.

Различают базальную и стимулированную секрецию инсулина. Базальная секреция инсулина - это секреция его в кровь в отсутствие стимулов, т. е. натощак, при голодании и при уровне глюкозы крови 3,2—5,5 ммоль/л (54—100 мг/дл). Хотя считается, что такая концентрация глюкозы в плазме крови не стимулирует секрецию инсулина, она необходима для поддержания базальной секреции инсулина. Базальный уровень инсулина не превышает 69 пмоль/л (0,4 нг/мл).

Механизмы, ответственные за секрецию инсулина и поддержание его уровня в базальном состоянии (натощак, при голодании и в промежутках между приемами пищи), не полностью понятны.

Стимулированная секреция инсулина происходит в ответ на экзогенные стимулы. Наиболее мощным стимулятором секреции инсулина является глюкоза. Механизм ее действия точно не установлен. Полагают, что в В-клетках секрецию инсулина стимулируют метаболиты глюкозы, которые действуют через кальций, способствуя выходу последнего из микротрубочек клеток. Кальций стимулирует выход С-пептида и инсулина из аппарата Гольджи и секрецию их в плазму крови путем экзоцитоза. Возможно, что действие глюкозы в В-клетках на кальций связано с активацией ею циклическим аденозин монофосфатом (цАМФ).

Помимо глюкозы, секрецию инсулина, но в меньшей степени, стимулируют аминокислоты, в частности лейцин, вагусные влияния, препараты сульфонилмочевины.

Стимулированную глюкозой секрецию инсулина увеличивают кишечные гормоны: холецистокинин, секретин, гастрин; аминокислота аргинин, β -адренергические стимулы. Тормозят секрецию инсулина α -адренергические стимулы, катехоламины, соматостатин и некоторые лекарства: колхицин, винбластин, фенитион.

Стимулированная секреция инсулина подразделяется на две фазы: начальную (короткую) и медленную (длительную). *Начальная фаза* продолжается в течение первых 10 мин от начала еды, затем секреция инсулина снижается и вновь медленно повышается, достигая максимума через 30-45 мин

после начала стимуляции его секреции. Считается, что ранняя фаза стимулированной секреции инсулина является следствием выхода в кровь запасенного в гранулах инсулина, а вторая (медленная) фаза - это секреция вновь синтезированного инсулина.

У здоровых лиц уровень стимулированного (постпищевое) инсулина в плазме крови редко превышает 690 пмоль/л (100 нг/мл).

Механизм действия инсулина

Действие инсулина начинается со связывания его со специфическим для него рецептором на плазматической стороне мембраны клеток. Рецептор к инсулину является гликопротеином и состоит из двух субъединиц: большей - α -субъединица и меньшей β -субъединицы. α -Субъединица располагается на наружной поверхности клеточной мембраны и связывает молекулу инсулина, а β -субъединица преимущественно находится в цитоплазме и содержит тирозинкиназу, которая активируется в ходе связывания инсулина α -субъединицей. В результате происходит аутофосфоризация β -субъединицы и далее каскад энзимных реакций, приводящих к развитию эффектов инсулина. Различают две модели действия инсулина.

Первая модель включает образование и активацию транспортных белков, переносящих глюкозу в клетку, образование рецепторов к трансферину, липопротеинам низкой плотности (ЛПНГТ), к инсулиноподобному фактору роста 2 и передвижение этих рецепторов на поверхность мембраны клетки. Это действие инсулина происходит в период стимуляции его секреции, т. е. во время и после еды, чтобы питательные вещества, которые поступили с пищей, проходили в клетку.

Вторая модель действия инсулина состоит в гидролизе мембранных гликолипидов путем стимуляции активности фосфолипазы C. Это ведет к образованию потентного «второго мессенджера» инозитолтрифосфата и диацилглицерола, который может модифицировать внутриклеточный ответ на инсулин. «Второй мессенджер» активирует протеинкиназу C и обеспечивает внутриклеточный путь фосфорилирования.

Чувствительность инсулиновых рецепторов к инсулину, главным образом β -субъединицы, зависит от уровня инсулина в плазме крови. При хроническом избытке инсулина (сахарный диабет тип 2, ожирение, хроническая передозировка инсулина, большое количество углеводов в пище) чувствительность к инсулину снижается, развивается так называемый эффект даун-регуляции. Напротив, при низком уровне инсулина в плазме крови (натошак, при голодании, физических упражнениях) чувствительность рецепторов инсулина увеличивается и повышается связывание ими инсулина. Уменьшает связывание инсулина его рецепторами кортизол. Действие кортизола осуществляется как прямо на рецептор к инсулину, так и путем увеличения секреции инсулина в кровотоке.

Главная функция инсулина состоит в утилизации и запасании в клетках

тела энергетических и пластических веществ (гликоген, триглицериды, белок, холестерин) из поступающей в организм пищи.

Инсулин обладает эндокринным и паракринным эффектами:

1. *Паракринный эффект* - это действие инсулина, секретлируемого В-клетками во внеклеточную жидкость, непосредственно в островках, на рядом лежащие клетки. Первыми конечными клетками, достигаемыми инсулином, являются А-клетки (α), которые синтезируют глюкагон. Этим путем инсулин тормозит секрецию глюкагона А-клетками.

2. *Эндокринный эффект* - это действие инсулина на отдаленные от места его образования органы и ткани. Прямо или косвенно инсулин оказывает действие на все ткани. Основными инсулинозависимыми тканями являются печень, жировая и мышечная ткани. Центральная и периферическая нервные системы инсулинонезависимые. Они утилизируют глюкозу без участия инсулина, но являются полностью глюкозозависимыми.

Первым органом, которого достигает инсулин, после его секреции в кровь, является печень. В печени инсулин стимулирует синтез гликогена, путем активации энзима гликоген-синтетазы, синтез триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и холестерина (ХС), синтез пентоз и альбумина; тормозит глюконеогенез, гликогенолиз и кетогенез.

В жировой ткани инсулин стимулирует синтез и запасание жира, в жировых клетках - образование липопротеинлипазы и транспортировку ее на плазменную поверхность эндотелия капилляров, прилегающих к жировой клетке. Под влиянием инсулина липопротеинлипаза активирована гидролиз триглицеридов в ЛПОНП, поступление жирных кислот и глицерола в жировые клетки и делает доступным α -глицерофосфат, необходимый для синтеза триглицеридов (нейтрального жира). Этим путем инсулин стимулирует липогенез. Инсулин тормозит в жировых клетках липолиз путем торможения гормонозависимой липазы.

В мышечной ткани инсулин стимулирует синтез белка путем увеличения транспорта аминокислот в мышечную клетку, синтез рибосомального белка, увеличивает активность гликогенсинтетазы и синтез мышечного гликогена, тормозит протеолиз.

В канальцах почек инсулин увеличивает реабсорбцию натрия и тормозит глюконеогенез.

Транспортные белки для глюкозы

Окисление глюкозы является основным источником энергии для многих тканей, но особенно для функционирования мозга. Так как клеточные мембраны непроницаемы для гидрофильных молекул, таких как глюкоза, все клетки имеют транспортные белки, которые находятся в мембранах клеток, и переносят глюкозу через липидные мембраны в цитоплазму клеток. Только кишечник и почки имеют энергетически зависимый Na^+ транспорт глюкозы. Во всех других клетках тела перенос глюкозы энергетически независимый, пассивный, путем диффузии глюкозы от высокой концентрации к низкой через

клеточные мембраны в цитоплазму клеток. Выделяют пять глюкозотранспортных белков (ГТБ): ГТБ-1, -2, -3, -4, -5. Они подразделяются в зависимости от их чувствительности к глюкозе.

ГТБ-1 - этот белок имеется в мембранах всех клеток. Он очень чувствителен к глюкозе и транспортирует ее в клетки при относительно низких концентрациях глюкозы в крови, главным образом в базальном состоянии (натощак). Эти же белки способствуют переходу глюкозы через гемато-энцефалический барьер, обеспечивая адекватный транспорт глюкозы в центральную нервную систему.

ГТБ-2 - у этого белка низкая чувствительность к глюкозе. Он переносит глюкозу в клетку только при относительно высоком ее уровне в крови, т. е. в постпищевом периоде. Он является основным транспортером глюкозы в В-клетки островков поджелудочной железы и печеночные клетки. Глюкоза поступает в эти клетки в постпищевом периоде, когда уровень глюкозы в крови относительно высокий. Это предотвращает избыточное поглощение печенью глюкозы и неадекватную секрецию инсулина натощак (в базальном состоянии).

ГТБ-3 - находится, как и ГТБ-1, во всех тканях и очень чувствителен к глюкозе. Особое значение этот белок имеет для мозговых клеток. Он способствует переходу глюкозы из капилляров в клетки мозга при относительно низких количествах глюкозы в крови в базальном состоянии (натощак, при голодании) и обеспечивает питание мозга глюкозой.

ГТБ-4 - находится в мышечных и жировых клетках. ГТБ-4 содержится внутри этих клеток и не способен к переносу глюкозы до тех пор, пока не получит сигнал от инсулина. Только тогда он транспортируется на мембраны жировых и мышечных клеток и переносит глюкозу в цитоплазму. Таким образом, ГТБ-4 является полностью инсулинозависимым.

ГТБ-5 - находится в мембране клеток тонкой кишки, и, как полагают, он в основном транспортирует фруктозу. ГТБ-5 находится в клетках печени и сперматозоидах.

В В-клетках содержится островковый амилоид РР - амилин. Это полипептид из 37 аминокислот, который вместе с инсулином запасается в В-клетках островков. На одну молекулу амилоида РР приходится 100 молекул инсулина. Амилин (амилоид РР) секретируется с инсулином в ответ на стимуляцию глюкозой и другие стимуляторы В-клеток. Функция амилина не установлена. Он в избытке синтезируется и откладывается в островках у больных диабетом тип 2 при длительном его течении. Амилин - нерастворимый фибриллярный белок. Оказалось, что у старых людей без диабета, этот белок также накапливается в островках, но в меньшем количестве, чем у лиц с диабетом. Считают, что большое количество амилина у больных диабетом тип 2 является следствием длительной и значительной стимуляции В-клеток глюкозой, а не следствием прямого дефекта гена амилина.

Глюкагон

Глюкагон синтезируется в А-клетках (α) островков Лангерганса поджелудочной железы. Глюкагон - полипептид, состоящий из 29 аминокислот в виде одной цепи. Молекулярный вес глюкагона 3455. У человека ген глюкагона локализуется во второй хромосоме. Предшественником глюкагона является проглюкагон, молекула которого в 5-6 раз больше глюкагона и состоит из 160 аминокислот. В состав проглюкагона кроме глюкагона входят глицентинсвязанный пептид, глюкагоноподобный пептид 1 и глюкагоноподобный пептид 2. Глюкагон и глицентинсвязанный пептид представляют гормон глицентин. Однако глицентин секретируется лишь в тонкой кишке, а не А-клетками островков.

У здоровых людей концентрация иммунореактивного глюкагона в плазме крови натошак около 75 пг/мл (25 пмоль/л). Период полураспада глюкагона – 3-6 мин. Секреция глюкагона в кровь резко увеличивается в ответ на гипогликемию. Его секрецию также стимулируют некоторые аминокислоты, в частности аланин, катехоламины, глюкокортикоиды, холецистокинин, гастрин, симпатическая и парасимпатическая нервная системы. Секрецию глюкагона тормозит глюкоза, либо прямо, либо через инсулин и соматостатин, так как оба эти гормона тормозят секрецию глюкагона. Секрецию глюкагона тормозит повышение уровня свободных жирных кислот в крови.

Основная функция глюкагона состоит в обеспечении энергетических потребностей организма в перерывах между едой и поддержании нормального уровня глюкозы в крови, чтобы обеспечить мозг глюкозой.

В отличие от инсулина, который запасает энергетические и пластические вещества в организме, глюкагон является катаболическим гормоном. Глюкагон обеспечивает ткани энергией в промежутках между едой, когда пища не поступает. Он стимулирует гликогенолиз (распад гликогена), глюконеогенез в печени (образование глюкозы из аминокислот), кетогенез (синтез кетоновых тел из жирных кислот), в жировой ткани стимулирует липолиз путем активации гормонозависимой липазы.

Печень - главный конечный орган для эффектов глюкагона. Уровень его в портальной вене может достигать очень высоких цифр – 300-500 пг/мл (100-166 пмоль/л). Глюкагон связывается с рецепторами на мембранах печеночных клеток и активирует аденилатциклазу с образованием цАМФ, которая обеспечивает гликогенолиз и глюконеогенез.

Соматостатин

Соматостатин синтезируется в D-клетках островков Лангерганса. Ген соматостатина у человека находится в 3-й хромосоме. Предшественником соматостатина является препросоматостатин. Под влиянием протеолитических энзимов из препросоматостатина образуется гормон соматостатин, состоящий из 14 аминокислот в виде одной цепи с молекулярным весом 1640.

Соматостатин впервые был обнаружен в гипоталамусе и получил свое название из-за его ингибиторного действия на секрецию гормона роста из

соматотрофов гипофиза. Позже соматостатина были индефицированы во многих тканях, включая многие области мозга, ЖКТ и D-клетки островков Лангерганса. Соматостатин оказывает влияние на B-клетки паракринным путем, подавляя секрецию инсулина.

Заболевание эндокринной части поджелудочной железы.

Сахарный диабет может развиваться из-за повреждения островков: тяжелый острый панкреатит, рак поджелудочной железы, особенно при поражении тела и хвоста, фиброкистоз, фиброкальцифицирующий панкреатит, при гемохроматозе.

Гемохроматоз – болезнь, связанная с генетическим дефектом в системе переноса железа в кишечнике. В результате в кишечнике всасывается железа несколько больше, чем в норме. Избыток негемоглобинового железа в виде гемосидерина откладывается в коже, печени, островках поджелудочной железой и практически во всех органах и тканях. Наиболее характерна триада: темная окраска кожи со свинцовым оттенком, плотная с острым краем печень и сахарный диабет. Эту болезнь в прошлом называли «бронзовый диабет». Диагноз подтверждается высоким уровнем негемоглобинового железа в плазме крови.

Сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) - хроническое полиэтиологичное заболевание, характеризующееся гипергликемией натощак и в течение дня и глубокими нарушениями углеводного, жирового, белкового и минерального обменов. Независимо от причин, эти нарушения, в конечном итоге, являются следствием недостатка инсулина, абсолютного или относительного. Абсолютный недостаток инсулина характеризуется резким снижением его синтеза инсулинсекретирующими B-клетками островков поджелудочной железы и его секреции в кровь. Уровень инсулина в сыворотке крови очень низкий. При относительном недостатке инсулина синтез его B-клетками длительно не нарушен и уровень инсулина в сыворотке крови нормальный или повышенный. Сахарный диабет (СД) относится к широко распространенным заболеваниям. Им страдает около 3-4% населения.

Гомеостаз глюкозы в норме

Поддержание нормального уровня глюкозы в плазме крови, главным образом базального, необходимо для нормальной функции мозга, который является абсолютно глюкозозависимым и может обходиться без глюкозы не более 5-10 мин.

Так как процесс еды происходит периодически, в организме имеются механизмы запасания энергии и глюкозы (гликоген в печени и мышцах, нейтральный жир в жировой ткани) и механизмы, способствующие их расходованию, когда пища не поступает. Поддержание нормального уровня

глюкозы в крови в период, когда пища не поступает, осуществляется за счет образования в печени глюкозы из аминокислот (глюконеогенез) для обеспечения питания мозга. Глюкозотранспортные белки 1 и 3 переносят глюкозу в мозг. Остальные ткани в этот период используют в основном жирные кислоты, которые освобождаются из жировых клеток.

Метаболизм глюкозы и поддержание нормального уровня глюкозы в крови как натощак, так и после еды, тесно связан с метаболизмом белка и жира и находится под контролем гормональных, гуморальных факторов и ЦНС.

Натощак, когда пища не поступает, уровень глюкозы и инсулина в крови в пределах нормальных низких цифр. В этот период увеличена секреция контррегулирующих гормонов: глюкагона, гормона роста, катехоламинов. Эти гормоны стимулируют в адипоцитах гормонозависимую липазу, которая гидролизует в них триглицериды (нейтральный жир) с освобождением жирных кислот и глицерола. Последние поступают в кровь, и жирные кислоты используются тканями как источник энергии. Глюкагон, катехоламины и кортизол стимулируют катаболизм белка и затем в печени из аминокислот синтез глюкозы. Кроме того, жирные кислоты снижают чувствительность жировой и мышечной ткани к инсулину. Все это направлено на поддержание нормального базального уровня глюкозы в плазме крови. Низкий уровень глюкозы и инсулина в крови, повышение уровня глицерола и адипсина в плазме стимулируют в гипоталамусе центр голода, который находится в вентралатеральных ядрах гипоталамуса. Появляется чувство голода, и человек принимает пищу. В процессе еды повышается уровень глюкозы и инсулина в крови. Инсулин тормозит липолиз в адипоцитах и активирует липопротеинлипазу (ЛПЛ), которая находится на плазменной мембране жировых клеток, стимулирует поступление жирных кислот и глюкозы в адипоциты и синтез жира - липогенез. ЛПЛ активирует гидролиз триглицеридов хиломикрон и липопротеинов очень низкой плотности.

В печени инсулин тормозит глюконеогенез, а через глюкозотранспортные белки 2 и 4 стимулирует прохождение глюкозы в клетки. Спустя 2-3 ч после еды уровень глюкозы и инсулина в крови снижается до базального и вновь увеличиваются контринсулярные гормоны и описанные выше процессы. Периодичность приема пищи ведет к преобладанию контринсулярных гормонов в базальном состоянии, катаболизму белка и жира и поддержанию на нормально низких уровнях глюкозы и инсулина в крови. Прием пищи ведет к повышению уровня глюкозы и инсулина до нормально высоких цифр (до 8 ммоль/л глюкозы), подавлению катаболизма белка и жира и стимуляции их синтеза.

Генетический дефект в действии инсулина.

Сахарный диабет вследствие мутации инсулина. Этот тип диабета встречается редко и имеет яркий семейный характер. Мутантный инсулин слабо связывается с рецепторами в периферических тканях. в результате

снижается проницаемость клеточных мембран к глюкозе, уменьшает активность транспортеров глюкозы 2 и 4. Концентрация инсулина в плазме обычно в пределах нормы, но может иметь место гиперинсулинемия. Развитие сахарного диабета зависит от степени дефекта в молекуле инсулина. Он обычно развивается при выраженном дефекте. Так как связывание инсулина его рецепторами не связано с нарушением в рецепторе, этот тип диабета нормально отвечает на лечение инсулином.

Нарушения в молекуле проинсулина как причина сахарного диабета. Нарушения в молекуле проинсулина ведут к уменьшению превращения проинсулина в инсулин. Характерно увеличение концентрации проинсулина в плазме крови. Диабет протекает легко и не требует лечения инсулином.

Классификация сахарного диабета

В 1999 г, предложена новая этиологическая классификация сахарного диабета (СД). В этой классификации выделены не только типы диабета, но и указаны их основные патогенетические механизмы. Вместе с тем упразднены названия СД - инсулинозависимый (ИЗСД) и инсулинонезависимый (ИНСД), остались названия: СД тип 1 и СД тип 2. Ликвидация терминов ИЗСД и ИНСД обусловлена тем, что СД тип 1 у ряда больных медленно развивается и в течение 1-2 лет не требует лечения инсулином и поначалу рассматривается как СД тип 2. В то же время, в лечении СД тип 2 нередко используется инсулин для лучшего контроля диабета, а при развитии вторичной абсолютной недостаточности инсулина он становится основным средством лечения.

В новой классификации не выделены нарушение толерантности к глюкозе, как самостоятельная нозологическая форма, и факторы риска развития СД.

1. Сахарный диабет (СД) тип 1 характеризуется абсолютным недостатком инсулина и требует обязательного лечения инсулином. Поэтому ранее его называли инсулинозависимым. В доинсулиновую эру этот тип диабета считался фатальным и практически все больные умирали от диабетического кетоацидоза. СД тип 1 обычно развивается до 40 лет и его называли «диабетом молодых», ювенильным СД. У 90% больных СД тип 1 - аутоиммунное заболевание, а у 10% - идиопатический диабет.

В настоящее время выделена подгруппа СД тип 1, который развивается постепенно, подобно СД тип 2. В течение 1-2 лет не требуется лечение инсулином, а затем развиваются все классические проявления СД тип 1, вплоть до диабетического кетоацидоза, и появляется необходимость в лечении инсулином. Обычно это молодые люди с нормальной или сниженной массой тела. Доказательством того, что это диабет тип 1, медленно прогрессирующий, является наличие в начале диабета антител к островкам поджелудочной железы и HLA B8, B15, DR3 и DR4. Этот подтип диабета получил название «СД тип 2, который может быть СД тип 1 в ремиссии».

2. Сахарный диабет (СД) тип 2 характеризуется относительным

недостатком инсулина и в подавляющем большинстве случаев длительно не требует лечения инсулином для сохранения жизни. Поэтому раньше его называли инсулинонезависимым СД. Однако для лучшего контроля СД инсулин используется в комплексном лечении СД тип 2, наряду с пероральными сахароснижающими препаратами. При длительном течении СД тип 2 у многих больных развивается вторичная абсолютная недостаточность инсулина, требующая постоянного лечения инсулином. СД тип 2 у подавляющего большинства больных развивается в возрасте после 40 лет, и в прошлом его называли «диабетом взрослых», «диабетом пожилых». У 80% больных СД тип 2 имеет место ожирение, и этот диабет в прошлом называли «диабет тучных».

Сахарный диабет тип 1

СД тип 1 составляет 15-20% от всех больных диабетом. Он является тяжелым заболеванием, склонным к развитию диабетического кетоацидоза (ДКА). В доинсулиновую эру все больные СД тип 1 умирали от ДКА. Более 3 тыс. лет назад это заболевание было описано в египетских папирусах: «болезнь, которая характеризуется сладкой мочой и неуклонно ведет к смерти».

СД тип 1 протекает с абсолютной недостаточностью инсулина, и жизнь больных зависит от обязательного лечения инсулином. В связи с этим ранее этот диабет называли инсулинозависимым. Хотя СД тип 1 может развиваться в любом возрасте, подавляющее большинство заболевает в возрасте до 30 лет. У 90% больных СД тип 1 является аутоиммунным заболеванием, тесно связанным с системой гистосовместимости тканей. Для СД тип 1 характерен специфический HLA фенотип — HLA DR3, DR4 II класса и HLA B8, B15 I класса и наличие в сыворотке крови антител к инсулинпродуцирующим В-клеткам островков поджелудочной железы. На момент постановки диагноза и в течение первых 3-6 мес. болезни антитела к В-клеткам островков находят у 85% больных.

Этиопатогенез. В основе болезни лежит генетический дефект в иммунной системе, характеризующийся недостаточностью функции органоспецифических CD8+ лимфоцитов и наличием агрессивных органоспецифических CD4-лимфоцитов (Т-хелперов), сенсibilизированных к белку 64 кДа. Белок 64 кДа является дегидрогеназой глютаминовой кислоты и находится на мембранах инсулинпродуцирующих В-клеток островков. Т-хелперы инфильтрируют островки поджелудочной железы вместе с В-лимфоцитами и макрофагами. Они стимулируют выработку В-лимфоцитами аутоантител против белка 64 кДа. В результате Т-лимфоциты, в том числе киллеры, и аутоантитела вызывают деструкцию и гибель В-клеток островков поджелудочной железы. В течение первого года болезни в островках поджелудочной железы остается меньше 10% В-клеток.

Полагают, что запуск иммунной атаки у предрасположенных лиц является следствием «молекулярной мимикрии». Установлено, что у ряда вирусов (в частности, Коксаки, мегаловирусы) часть белковой молекулы состоит из последовательности 24 аминокислот, таких же как в декарбоксилазе глутаминовой кислоты (ДГК) В-клеток островков. В результате сенсibilизированные к этим вирусам Т-лимфоциты, при наличии генетического дефекта в иммунной системе, реагируют на собственный белок В-клеток ДГК, как на вирус, и разрушают В-клетки островков.

Другим антигеном, приводящим к «молекулярной мимикрии», является коровий альбумин, который имеет участок, гомологичный подобному в В-клетках, так называемый поверхностный протеин р69. Это было выявлено при обследовании детей с СД тип 1, вскормленных коровьим молоком.

В настоящее время рассматривается возможность развития СД тип 1 у предрасположенных лиц, в основе которого лежит активация CD4-лимфоцитов под воздействием интерферона к инсулиноподобному фактору роста 2.

У 10% больных СД тип 1 развивается вследствие гибели и апоптоза В-клетки без каких-либо известных причин. Поэтому такой диабет называют идиопатическим.

При абсолютной недостаточности инсулина резко снижается утилизация глюкозы тканями и компенсаторно увеличивается секреция контррегулирующих гормонов, главным образом глюкагона. Последние стимулируют катаболизм белка и из аминокислот в печени увеличивают образование глюкозы (глюконеогенез). Глюкоза в избытке поступает в плазму крови, и развивается гипергликемия. Одновременно контррегулирующие гормоны активируют липолиз в жировой ткани. Увеличивается поступление в плазму крови жирных кислот, из которых в печени образуются кетоновые тела (ацетоуксусная кислота, β -гидроксимасляная кислота), а в жировой ткани уменьшается количество жира.

Инсулин, содержание которого в крови очень низкое, не может подавить глюконеогенез, липолиз и кетогенез. В результате уровень глюкозы в плазме крови продолжает нарастать, увеличивается уровень кетоновых тел и при отсутствии лечения инсулином развивается диабетический кетоацидоз (ДКА).

При повышении уровня глюкозы в плазме крови выше 9,5-10,0 ммоль/л (170-180 мг%), глюкоза поступает в мочу, и чем выше ее уровень в крови, тем более выражена глюкозурия. Наличие глюкозы в моче повышает ее осмолальность - развивается осмотический диурез - полиурия. Потеря жидкости ведет к обезвоживанию и жажде.

Вышеописанные метаболические нарушения обуславливают клинические проявления СД тип 1.

Клинические проявления. Заболевание у большинства больных начинается остро, когда погибает более 90% В-клеток. Появляется полиурия, нередко

ночной энурез, жажда, снижение массы тела. Больной в течение 2 нед. может потерять до 10 кг веса тела. Аппетит нормальный, нередко повышен. При отсутствии лечения инсулином все симптомы нарастают, появляется слабость, снижается аппетит и развивается ДКА. У некоторых больных может быть острейшее начало диабета манифестацией ДКА. Кроме вышеперечисленных «классических» проявлений диабета, больные могут жаловаться на преходящие нарушения зрения из-за увеличения осмолярности преломляющих сред глаза и парестезии (из-за избытка глюкозы в периферических нервах).

Сахарный диабет тип 2

Сахарный диабет тип 2 - широко распространенное заболевание, и на него приходится около 80% всех больных диабетом. У большинства больных он проявляется в возрасте старше 40 лет, и в прошлом его называли «СД пожилых». У 70—80% больных СД тип 2 развивается на фоне ожирения, и оттого он назывался «диабет тучных».

СД тип 2 характеризуется целым рядом отрицательных терминов: не склонный к ДКА, не имеется антител к В-клеткам, не аутоиммунной природы, не имеется связи с определенными HLA и, у большинства больных, длительно не требует лечения инсулином. Поэтому в прошлом его называли «инсулинонезависимый».

Патогенез. В основе развития СД тип 2 лежит несколько генетических дефектов, полностью отличных от дефектов СД тип 1. Основное значение имеет дефект в гене рецепторов инсулина, проявляющийся снижением чувствительности рецепторов периферических тканей к инсулину, на пострецепторном уровне.

Рецептор инсулина состоит из двух субъединиц - α и β . На мембране клетки находится α -субъединица, а в цитоплазме клетки - β -субъединица. Инсулин занимает α -субъединицу рецептора и сигнал от него идет к β -субъединице, которая передает сигнал тирозинкиназе в цитоплазме клетки.

Наличие дефекта в передаче сигнала от β -субъединицы к тирозинкиназе ведет к снижению проницаемости клеточных мембран к глюкозе, уменьшается активность белков транспортеров глюкозы (GLUT): в частности, GLUT-2 и GLUT-4. В результате развивается инсулинрезистентность, и в ответ на нее - гиперинсулинемия, которая определенное время может компенсировать инсулинрезистентность и поддерживает нормогликемию. В свою очередь, избыток инсулина, по механизму обратной связи, еще больше снижает чувствительность рецепторов к инсулину. Поэтому с течением времени гиперинсулинемия не может полностью преодолеть инсулинрезистентность и развивается относительная недостаточность инсулина. Снижается утилизация глюкозы тканями, увеличивается глюконеогенез в печени, что ведет к гипергликемии и СД тип 2. Из-за недостаточности действия инсулина увеличивается липолиз, повышается концентрация жирных кислот в плазме крови, которые утилизируются тканями вместо глюкозы, как источник энергии.

В свою очередь, избыток жирных кислот еще больше снижает чувствительность тканей к инсулину. В клетках, в частности в мышцах и миокарде, из-за недостатка действия инсулина, не в полной мере активируются глюкозотранспортные белки 2 и 4, уменьшается образование из глюкозы лактата и пировиноградной кислоты. Жирные кислоты блокируют активность энзима пируватдегидрогеназы, который занимает центральное место в образовании из пирувата ацетил СоА, и уменьшается участие глюкозы в цитратном цикле (цикл Кребса), который происходит в митохондриях, а вместо глюкозы окисляются жирные кислоты.

Второй генетический дефект в развитии СД тип 2 связан со снижением чувствительности В-клеток к стимуляции секреции инсулина глюкозой, что ведет к снижению секреции инсулина. В норме при повышении уровня глюкозы в плазме крови $> 5,6$ ммоль/л (101 мг%) последняя входит в В-клетку и стимулирует секрецию инсулина, в частности его раннюю фазу. При снижении чувствительности В-клеток к глюкозе запаздывает или отсутствует первая - ранняя фаза секреции инсулина, усиливается глюконеогенез в печени и развивается гипергликемия. Считают, что у большинства больных имеют место оба дефекта, но у лиц СД тип 2 с ожирением превалирует дефект в рецепторах инсулина и инсулинрезистентность, а у лиц без ожирения превалирует генетический дефект в В-клетках со снижением их чувствительности к глюкозе.

Существенное значение в развитии СД тип 2 имеет туловищное (абдоминальное ожирение), на фоне которого у 70-80% лиц развивается СД тип 2. Туловищное, или гипертрофическое, ожирение характеризуется наличием инсулинрезистентности и гиперинсулинемии. Этот тип ожирения развивается, как правило, после 30 лет и называется «ожирением, начавшимся во взрослом состоянии». Можно полагать, что развитие СД тип 2 у лиц с туловищным ожирением, в основном после 40 лет, связано с провоцирующим влиянием этого типа ожирения, которое увеличивает инсулинрезистентность и способствует, несмотря на гиперинсулинемию, недостатку действия инсулина.

При длительном течении СД тип 2 (5-15 и более лет) нередко развивается вторичная абсолютная недостаточность инсулина, из-за истощения функции В-клеток и отложения в них амилина. В этих случаях необходима обязательная терапия инсулином.

Выделяют две подгруппы СД тип 2: подгруппа с ожирением и без ожирения.

1. Подгруппа СД тип 2 с ожирением. Обычно это туловищное, гипертрофическое ожирение. В эту подгруппу входят более 80% больных СД тип 2.

В основе заболевания, как указывалось выше, лежит инсулинрезистентность из-за генетического дефекта в рецепторах инсулина. В результате развивается гиперинсулинемия и относительная недостаточность инсулина. Туловищное ожирение, характеризующееся повышенным

количеством жира в жировых клетках, еще более увеличивает инсулинрезистентность.

Лечение низкокалорийной диетой и снижение массы тела у многих больных может уменьшать инсулинрезистентность и гиперинсулинемию и нормализовать уровень глюкозы в плазме крови.

2. Подгруппа СД тип 2 без ожирения. В эту подгруппу входит около 20% больных диабетом. Основной причиной в развитии этого типа диабета является снижение чувствительности В-клеток к глюкозе. Одновременно имеет место и инсулинрезистентность. Возможно, в эту подгруппу входят другие специфические типы СД.

Отношение к лечению. СД тип 1 требует обязательного лечения инсулином, для сохранения жизни, СД тип 2 может длительно хорошо контролироваться лечением только диетой или диетой и пероральными антидиабетическими препаратами.

Исследование глюкозы в моче. В норме вся глюкоза из первичной мочи реабсорбируется в канальцах почек, и в моче глюкозы нет. При уровне глюкозы в крови менее 9,4-10,0 ммоль/л, т. е. не превышающем почечного порога, глюкозы в моче также не будет. Поэтому наличие глюкозурии в 98-99% случаев свидетельствует о СД и уровне глюкозы в крови более 9,4 ммоль/л. Однако у некоторых больных СД может быть снижен почечный порог для глюкозы, и она определяется в моче при уровне глюкозы в крови ниже 9,4 ммоль/л. В редких случаях у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе также может быть снижен почечный порог и при нормальных показаниях глюкозы в крови натощак и на фоне проведения ГТТ, глюкоза в небольших количествах определяется в моче.

Причины почечной глюкозурии: синдром Фанкони, дисфункция проксимальных почечных канальцев и семейная доброкачественная глюкозурия. Почечная глюкозурия чаще встречается у мужчин.

Глюкозурия беременных. У 50% беременных женщин имеет место почечная глюкозурия, особенно после первого триместра. Это связано с увеличением гломерулярной фильтрации, и в результате, не вся глюкоза реабсорбируется в проксимальных канальцах почек.

Кетонурия. Наличие кетоновых тел в моче ((3-гидроксипирововая кислота, ацетоуксусная кислота и ацетон) не является специфическим диагностическим тестом СД, так как они могут быть и при других состояниях - при голодании, у алкоголиков. У больных СД наличие ацетона в моче при адекватном контроле диабета может свидетельствовать о недостаточном приеме углеводов, а при наличии гипергликемии - о недостатке инсулина.

Гликированный гемоглобин. В норме 6-7% гемоглобина связано с глюкозой, и повышение процента гликированного гемоглобина свидетельствует о наличии СД. Главной формой гликированного гемоглобина (гликогемоглобин) является гемоглобин А1с, который в норме составляет 4-6% общего гемоглобина. Остальной гликогемоглобин (2-4% от общего) содержит

глюкозу или фруктозу и называется A1a и A1b. HbA1c повышен при хронической гипергликемии и свидетельствует о недостаточном или плохом контроле диабета. Так как эритроцит живет 120 дней, величина гликированного гемоглобина A1c является маркером состояния контроля диабета в течение 8-12 предшествующих недель до его исследования. Из-за возможности лабораторных ошибок при определении A1c чаще определяют общую сумму всех трех гликогемоглобинов (гликогемоглобин A1). Нормальные показатели: гликогемоглобина HbA1c - 4-6%, гликогемоглобина HbA1 - 5-8%. Определение гликозилированного гемоглобина не используется для диагностики СД, но он является важным критерием оценки контроля и степени компенсации СД.

Факторы риска развития сахарного диабета тип 2 (рекомендации Американской диабетической ассоциации, 2004):

1. Семейный анамнез – один из родителей или близнецов больны СД тип 2.
2. Ожирение – ИМТ ≥ 25 кг/м²
3. Низкая физическая активность
4. Данные о предшествующих нарушениях толерантности к глюкозе или повышении уровня гликемии натощак
5. Гестационный диабет или рождение младенца весом ≥ 4 кг.
6. Артериальная гипертензия
7. Дислипидемия. Уровень холестерина липопротеинов высокой плотности в плазме крови ≤ 35 мг/дл, уровень триглицеридов в плазме ≥ 250 мг/дл
8. Синдром поликистозных яичников
9. Сосудистые заболевания, в частности ИБС

Исследование глюкозы в плазме крови у этих групп лиц рекомендуется проводить каждые три года, особенно у лиц до 45 лет.

Лечение сахарного диабета:

Цель:

1. Достижение и поддержание стойкой нормогликемии (эугликемии).
2. Нормализация массы тела.
3. Профилактика и лечение диабетических микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета.
4. Нормализация уровня липидов в плазме крови и артериального давления.
5. Детям, больным сахарным диабетом, обеспечить нормальный рост и развитие.

Успех лечения диабета в основном зависит от отношения больного к лечению. Поэтому больные должны знать все о диабете - его причины, клинические проявления, острые и хронические осложнения, осложнения лечения. Они должны понимать, какое лечение и почему назначено. Важно обучение самоконтролю, пользованию глюкотестами, глюкометрами, правильному пользованию инсулиновыми шприцами и шприц-ручками для введения инсулина, выбору мест для введения инсулина. Обучение должно быть индивидуальное и в «Школах диабета».

Лечение сахарного диабета тип 1 включает три обязательных компонента:

1. Диета.

2. Инсулин.
3. Физическая активность.

Лечение диабета тип 2:

1. Монотерапия диетой.
2. Диета и один из пероральных сахароснижающих препаратов:
 - а) производные бигуанидов;
 - б) производные сульфонилмочевины и препараты подобного действия.
3. Диета и сочетание пероральных сахароснижающих препаратов.
4. Диета, пероральные сахароснижающие препараты и инсулин.
5. Монотерапия инсулином.

Показания для временного лечения инсулином больных СД тип 2:

1. хирургические вмешательства;
2. тяжелые острые заболевания;
3. острые проявления ИБС
4. беременность

Показания для постоянного лечения инсулином СД тип 2:

1. развитие вторичной абсолютной недостаточности инсулина
2. тяжелые хронические заболевания.

Лечение сахарного диабета тип 2

При удовлетворительном состоянии больного лечение лучше всего начинать с монотерапии только диетой. В зависимости от массы тела рассчитывается количество калорий в сутки, качественный состав пищи: углеводы — 55%, белки — 20%, жиры — 25—30%, холестерин < 300 мг в день. Прием пищи в одно и тоже время и в одном и том же количестве, 4—5 раз в день. Взаимозаменяемость продуктов.

Эффект лечения только диетой встречается примерно у 30% больных. В этих случаях продолжается лечение только диетой под контролем уровня глюкозы и липидов в плазме крови, массы тела и величины артериального давления.

Больным, у которых лечение только диетой оказалось неэффективным, к диете присоединяют пероральные сахароснижающие препараты.

Производные бигуанидов. В настоящее время используются две группы производных бигуанидов: бутилбигуаниды и диметилбигуаниды. Наиболее широко используется препарат метилбигуанидов - метформин или сиофор.

Эффекты и механизм действия бигуанидов. Препараты бигуанидов уменьшают всасывание глюкозы в кишечнике, тормозят глюконеогенез в печени и повышают чувствительность рецепторов инсулина периферических тканей к действию инсулина. Этот эффект способствует устранению инсулинрезистентности и гиперинсулинемии. Препараты бигуанидов уменьшают аппетит и способствуют снижению массы тела. Они обладают гиполипидемическим эффектом и улучшают гемореологические и иммунологические показатели. В эксперименте доказан их антиатерогенный и антипролиферативный эффекты.

Препараты сульфонилмочевины (СМ).

Механизм действия препаратов СМ. Основное действие препаратов СМ - инсулинотропное. На мембранах В-клеток имеются рецепторы к препаратам сульфонилмочевины. Препараты СМ повышают активность глюкозотранспортного белка 2 и чувствительность В-клеток к глюкозе. Этим путем они восстанавливают I фазу секреции инсулина и увеличивают его уровень в плазме крови. При длительном применении препараты сульфонилмочевины повышают чувствительность периферических тканей к инсулину, повышают активность глюкозотранспортных белков 2 и 4, тормозят глюконеогенез и снижают уровень инсулина в плазме крови при сохранении нормогликемии.

Эффекты препаратов сульфонилмочевины:

- Повышают чувствительность В-клеток к глюкозе.
- Стимулируют секрецию инсулина В-клетками.
- Повышают чувствительность периферических тканей к инсулину.
- Повышают активность глюкозотранспортного белка 2.
- Подавляют глюконеогенез в печени.

Препараты синситайзеры инсулина.

Тиазолидинедионы - новый класс антигипергликемических средств. Они действуют на периферические ткани, повышая их чувствительность к инсулину.

Тиазолидинедионы проникают в ядро клетки и связываются там с рецептором, который называется активируемый пролифератором пероксисом рецептор-гамма (PPAR). Активируясь, при связывании с тиаглитазонами, он вызывает экспрессию ряда генов, которые регулируют освобождение из адипоцитов жировой ткани двух гормонов: адипокин-резистина и адипонектина.

Тиаглитазоны, через PPAR, активируют секрецию адипонектина, который поступает в кровоток и повышает чувствительность тканей к инсулину, и ингибируют секрецию адипокин-резистина, который тормозит чувствительность тканей к инсулину и вызывает инсулинрезистентность.

Эффекты тиазолидинедионов:

- Увеличивают транспорт глюкозы в клетку, стимулируя глюкозотранспортные белки 1 и 4.
- Тормозят глюконеогенез в печени.
- Снижают уровень свободных жирных кислот в плазме крови.
- Увеличивают дифференцировку преадипоцитов в адипоциты.
- Подобно бигуанидам, не вызывают гипогликемию.

Показания для лечения инсулином больных СД тип 2:

- Переход на лечение инсулином временно:
 1. беременность, при отсутствии эффекта от лечения диетой;
 2. большие хирургические операции;
 3. острый период инфаркта миокарда и не менее года после него;
 4. острые тяжелые инфекции.

- Переход на постоянное лечение инсулином:
- 1. вторичная абсолютная недостаточность инсулина. Она может развиваться при длительности диабета более 5-10 лет. Необходимо учитывать, что СД тип 2 может длительно протекать асимптоматично и диагностироваться спустя 5 и более лет от его начала.

Признаки абсолютной недостаточности инсулина:

- отсутствие эффекта от лечения пероральными сахароснижающими препаратами, снижение массы тела, жажда, полиурия. При пробе с глюкагоном С-пептид в крови $< 0,6$ нмоль/л;
- наличие противопоказаний к лечению пероральными сахароснижающими препаратами: хроническая почечная недостаточность, заболевания печени с нарушением функции, тяжелые хронические и острые болезни (перечислены выше);
- тяжелые хронические осложнения сахарного диабета (пролиферативная ретинопатия, диабетический гломерулосклероз на стадии нефротического синдрома и/или ХПН, тяжелая периферическая или автономная нейропатия, диабетическая стопа).

Лечение сахарного диабета тип 1

Лечение сахарного диабета тип 1 включает:

- Диета
- Инсулин
- Физическая активность

Диета в лечении диабета тип 1 соответствует принципам, изложенным выше. Так как большинство больных СД тип 1 имеют недостаточную массу тела, количество килокалорий колеблется от 2500 до 3500 в день, в зависимости от степени недостатка веса и физической активности больного. При нормальной массе тела количество килокалорий в день в среднем составляет 2500. Качественный состав: 15-20% белка, 25% жира и 55-60% углеводов. Больным с проявлениями диабетической нефропатии количество белка ограничивается до 60-70 г/сут. Очень важно принимать простые углеводы (хлеб, каши, картофель, фрукты, молоко) к началу действия инсулина и в пики его активности. Это позволяет избежать больших перепадов уровня глюкозы в крови.

При лечении инсулином короткого действия прием углеводов должен быть через 20-25 мин после введения и через 3-3,5 ч после введения.

При лечении инсулином средней продолжительности действия прием углеводов - через 30-40 мин после введения и равномерно через каждые 3-3,5 ч в течение дня и через 30 мин после введения вечерней дозы промежуточного инсулина.

При лечении комбинацией инсулинов средней продолжительности действия и короткого инсулина, прием углеводов должен быть через 20-25 мин после утренней инъекции инсулинов и затем каждые 3—3,5 ч в течение дня и через 30 мин после вечерней инъекции промежуточного инсулина.

Физическая активность является важной частью лечения диабета. Ее интенсивность подбирается индивидуально в зависимости от возраста, массы тела, сопутствующей патологии. Подбор физических упражнений проводится совместно с врачом. Физическая нагрузка должна носить рутинный характер, выполняться регулярно и в одно и то же время. При выполнении чрезмерных, необычных физических нагрузках больной должен предварительно скорректировать дозу короткого инсулина или принять дополнительно пищу, содержащую промежуточные углеводы.

Осложнения сахарного диабета (тип 2, тип 1)

К острым осложнениям сахарного диабета относятся диабетический кетоацидоз (ДКА) и гиперосмолярная (гипергликемическая) кома. К острым осложнениям лечения СД относится гипогликемическое состояние при использовании инсулина и препаратов сульфонилмочевины. Помимо специфических острых осложнений у больных СД могут быть другие острые состояния, такие как лактатацидоз, уремическая, печеночная и мозговая комы, при которых уровень глюкозы в крови может быть высоким, нормальным или низким.

Диабетический кетоацидоз.

Диабетический кетоацидоз - острое, тяжелое осложнение СД, является клинико-биохимическим синдромом, характеризующимся высокой гипергликемией (>14 ммоль/л (250 мг%) и выше), гиперкетонемией, системным ацидозом, нарушениями электролитного обмена и обезвоживанием в результате недостатка инсулина и избытка контринсулярных гормонов.

В настоящее время ДКА встречается у 10-11% больных, поступивших в стационар по поводу СД. Смертность от ДКА колеблется около 3-4%. В подавляющем большинстве случаев ДКА развивается у больных СД тип 1, но может развиваться у больных СД тип 2.

Хронические осложнения сахарного диабета

Хронические осложнения диабета подразделяются на специфические для диабета и не специфические, но более часто встречающиеся и тяжелее протекающие при сахарном диабете.

Диабетическая капилляропатия (микроангиопатия)

Диабетическая микроангиопатия - специфическое для диабета генерализованное поражение мелких сосудов, главным образом капилляров, является поздним хроническим осложнением СД. У больных СД тип 1 диабетическая микроангиопатия развивается спустя 5-10 лет от начала СД. У больных диабетом тип 2 проявление диабетической микроангиопатии могут быть первыми в диагнозе диабета. Это связано с тем, что СД тип 2 может длительно протекать бессимптомно и поэтому не диагностироваться. Нередко больной обращается к врачу уже на стадии осложнений.

Наиболее важным для клинициста являются: поражение клубочков почек - диабетический интракапиллярный гломерулосклероз (нефропатия), поражение сетчатки глаз (диабетическая ретинопатия, пролиферативный

ретинит), поражение капилляров кожи (дермопатия), капилляров миокарда (кардиопатия) и нервов (периферическая и автономная нейропатия).

Патогенез. Существенное значение в поражении капилляров имеет хроническая гипергликемия. Стенка капилляров является инсулинонезависимой и глюкоза свободно проходит через стенку капилляра во внеклеточную жидкость. Назальная мембрана капилляра состоит из гликопротеинов и мукополисахаридов, которые содержат определенное количество глюкозы. В условиях избытка глюкозы увеличивается гликозилирование белков базальной мембраны капилляров. Это ведет к специфическому для диабета утолщению базальной мембраны капилляра. Кроме того, в стенке капилляров образуется промежуточный продукт неэнзиматического окисления глюкозы «analogiproduct», способствующий развитию дегенеративных изменений капилляров.

Диабетический интракапиллярный гломерулосклероз (нефропатия) (синдром Киммельстилл-Вильсона)

Наиболее ранним проявлением диабетического гломерулосклероза (ДГ), на доклинической стадии является увеличение клубочковой фильтрации более 130-150 мл/мин, как результат повышения внутрикапиллярного давления и микроальбуминурия (более 30-40 мг/сут.). На доклинической стадии могут быть увеличены размеры почек. Позже появляется макропротеинурия. Вначале протеинурия не постоянная (транзиторная). Суточная потеря белка составляет 1,0-1,5 г. По мере прогрессирования, протеинурия становится постоянной и может достигать до 3 г/сут. В этот период больные жалоб не предъявляют, однако может быть вторичная почечная гипертензия. Период умеренной протеинурии продолжается в течение нескольких лет. Затем потеря белка увеличивается более 3 г/сут. и может достигать 7-10-15 г/сут. В этот период может развиваться нефротический синдром. Для него характерна массивная протеинурия более 3 г/сут., в мочевом осадке зернистые и восковидные цилиндры, в гипопроteinемия за счет снижения альбумина, гиперхолестеринемия и отеки.

Диабетическая ретинопатия

Выделяют простую непролиферативную ретинопатию пролиферативный ретинит.

Непролиферативная ретинопатия. Наиболее характерным проявлением ретинопатия является наличие микроаневризм на глазном дне. Повышенная проницаемость капилляров приводит к кровоизлияниям в сетчатку. Просачивание жидкости, богатой белком, ведет к образованию твердых и мягких экссудатов, расширяют вены – флебопатия. Развитие вышеперечисленных изменений в области желтого пятна или соска зрительного нерва может привести к нарушению зрения. При развитии кровоизлияния в стекловидное тело отмечается резкое ухудшение зрения.

Диабетическая дермопатия.

Наиболее ранним проявлением дермопатия являются трофические изменения в коже нижних конечностей. На голених появляются коричневые

пятна, формируется так называемая «пятнистая голень». Нарушение питания кожи способствует плохому заживанию ран, даже при небольших травмах, появлению трофических язв на голених, в области дистальных фаланг пальцев стоп, что может закончиться развитием гангрены. К проявлениями дермопатии относят липоидный некробиоз кожи голених. Ухудшение питания кожи способствует грибковым поражением ногтей и кожи. Характерен кожный зуд, предрасположенность к гнойничковым заболеваниям кожи.

Диабетический нейропатия

Диабетическая нейропатия подразделяется на поражение периферических нервов и поражение автономной нервной системы. Периферическая нейропатия обычно проявляется полинейропатией, но может быть поражение одного нерва – мононейропатия и поражение черепно-мозговых нервов.

Диабет и сердце

Больные СД тип 2 имеют очень высокий риск тяжелого атеросклероза. Его клинические проявления, в частности ИБС, приводят к увеличению смертности в 4- раз по сравнению с лицами без диабета.

Глава 7. Половые железы

Половая дифференцировка представляет собой последовательный процесс: начинается он при оплодотворении с установления хромосомного пола, продолжается детерминацией гонадного пола и завершается развитием вторичных половых признаков, включающих мужской и женский фенотипы.

Развитие хромосомного пола.

Соматические клетки человека содержат 22 пары аутомосом и 1 пару половых хромосом. Решающей генетической детерминантой пола является наличие или отсутствие Y-хромосомы; таким образом, нормальным женским фенотипом является 46,XX, а нормальным мужским фенотипом – 46,XY/ мейоз в половых клетках снижает их хромосомный набор до гаплоидного состояния, так что ооциты имеют 23,X, а сперматозоиды – либо 23,X, либо 23,Y. Оплодотворение восстанавливает диплоидное состояние и в зависимости от наличия или отсутствия Y-хромосомы определяет генетический пол как либо 46,XX, либо 46,XY.

Важнейшая функция Y-хромосомы – детерминация пола. Несмотря на то, что Y-хромосома наименьшая в хромосомном наборе человека, она содержит более 30 генов, которые оказывают влияние на такие функции, как сперматогенез, рост скелета и развитие зубов.

Мужские половые железы - яички (тестис).

Мужские половые железы - яички (тестис) выполняют две функции, тесно связанные между собой: репродуктивную и гормональную. В яичках, в клетках Лейдига, синтезируются мужские половые гормоны: тестостерон и дегидротестостерон, а в семиниформных трубочках образуются сперматозоиды.

Анатомия яичек и половой системы

Яички - парные органы, располагаются снаружи, в мошонке. Мошонка служит вместилищем и защитой яичек. В ней поддерживается температура, оптимальная для нормальной функции яичек, на 2 °С ниже, чем в брюшной полости. У взрослого мужчины размеры каждого яичка 4,6 см в длину с колебаниями (3,6—5,5 см) и в ширину 2,6 см (от 2,1 до 3,2 см). Средний объем каждого яичка $18,6 \pm 4,8$ мл. Яички окружены оболочкой, которая содержит три слоя: висцеральная оболочка, белочная оболочка и оболочка, содержащая капсулу и кровеносные сосуды. Белочная оболочка распространяется в яичко в виде фиброзных тяжей, которые делят яичко на 250 пирамидных долек. В каждой дольке находятся семиниформные трубочки, свернутые в виде кольца. Длина семиниформных трубочек в каждой дольке более 200 м и они составляют 80-90% веса яичка. Между семиниформными трубочками в фиброзной ткани располагаются клетки Лейдига, в которых синтезируются андрогены. В семиниформных трубочках находятся клетки Сертоли, в которых синтезируется тестостеронсвязывающий протеин и ингибин. Тестостеронсвязывающий

протеин связывает тестостерон, который поступает паракринно (локально) в семинофорные трубочки из клеток Лейдига. Тестостерон в семинофорных трубочках необходим для нормального развития и созревания сперматозоидов из зародышевых клеток.

Клетки Сертоли располагаются на базальной мембране семинофорных трубочек и образуют между собой тонкие связи. Эти связи защищают просветы семинофорных трубочек от попадания в них белков из интерстициальной ткани яичек. Клетки Сертоли окружены зародышевыми клетками, которые находятся на разных стадиях развития и оказывают существенное влияние на их дифференцировку от зародышевой клетки до зрелого сперматозоида и высвобождение их в просвет семинофорного канальца.

Семинофорные трубочки заканчиваются в извитых, анастомозирующих протоках, которые называются воротами яичка. Из них сперматозоиды попадают в эпидидимус. Эпидидимус является резервуаром для сперматозоидов. В эпидидимусе сперматозоиды находятся около 12 дней, в течение которых происходит их окончательное морфологическое и функциональное созревание. Из эпидидимуса отходит выносящий проток, по которому сперматозоиды поступают в семенные канальцы. В семенные канальцы поступает жидкость из семенных пузырьков. Из семенных канальцев зрелые сперматозоиды в семенной жидкости поступают эякуляторный проток, исходящий из предстательной железы, который впадает в уретру, расположенную в половом члене.

Таким образом, мужская половая система состоит из яичек, осуществляющих репродуктивную функцию и синтез половых гормонов, и добавочных органов. К ним относятся: эпидидимус, семявыводящий проток, семенные пузырьки, предстательная железа, эякуляторный проток. Эякуляторный проток впадает в уретру, расположенную в половом члене.

Гормоны мужских половых желез – яичек.

В яичках синтезируется целый ряд стероидных и белковых гормонов. Наиболее важными и наиболее биологически активными мужскими половыми гормонами являются тестостерон и дегидротестостерон. Образуется 95% тестостерона в клетках Лейдига в яичках. Дегидротестостерон в основном образуется из тестостерона в периферических тканях, под влиянием фермента 5 α -редуктазы. В клетках Лейдига в небольших количествах синтезируются слабые андрогены дегидроэпиандростерон (ДГЭАС) и андростендион, а также эстрадиол, прогестерон и 17 α -гидроксипрогестерон. Эстрадиола, циркулирующего в сыворотке крови, образуется 80% в периферических тканях из андростендиона. В клетках Лейдига синтезируются в небольших количествах окситоцин, инсулинподобный фактор роста 1, ангиотензин, простагландины.

Эффекты мужских половых гормонов.

Мужские половые гормоны - тестостерон и дегидротестостерон имеют решающее значение в развитии и дифференцировке внутренних и наружных половых органов в период эмбриогенеза.

В течение полового созревания андрогены стимулируют рост мошонки, эпидидимуса, выносящих протоков, семенных пузырьков, предстательной железы и полового члена. Андрогены стимулируют рост скелетных мышц, рост гортани. Они стимулируют рост хрящей эпифизов и «всплеск» роста в период полового созревания.

Дегидротестостерон стимулирует рост терминальных волос в лобковых и аксиллярных областях по мужскому типу и рост волос в других андрогензависимых областях тела (на лице, конечностях, груди, спине). Андрогены стимулируют эритропоэз и в значительной степени определяют сексуальное и социальное поведение мужчин.

Транспорт мужских половых гормонов

Половые гормоны в сыворотке крови находятся в свободном и в связанном с белками виде. Тестостерон и дегидротестостерон, так же как и эстрадиол, в основном связаны со связывающим половые гормоны глобулином и в небольшом количестве с альбумином. В свободном виде они находятся в очень небольшом количестве, но именно эта форма является биологически активной. Половые гормоны связывающий глобулин (ПГСГ) синтезируется в печени. Активность его синтеза и связывающая способность зависят от целого ряда факторов. При этом увеличивается или снижается содержание общего тестостерона и других андрогенов. Концентрация свободных андрогенов не зависит от количества и активности ПГСГ.

Концентрацию в сыворотке ПГСГ увеличивают:

- эстрогены (экзогенные);
- томоксифен;
- фенитоин;
- тиреоидные гормоны.

Уменьшают количество и связывающую способность ПГСГ:

- андрогены (экзогенные);
- глюкокортикоиды;
- гормон роста;
- гипотиреоз;
- ожирение.

В сыворотке крови циркулирует 2% (от общего) свободного тестостерона, который оказывает биологическое действие.

Механизм действия андрогенов

Тестостерон и дегидротестостерон, как и другие стероидные гормоны, свободно входят в клетку и связываются со своим рецептором, который находится в цитоплазме клетки. Вместе с рецептором они поступают в ядро

клетки и активируют ген, ответственный за их эффекты. Матричная РНК переносит всю информацию из ядра в клетку, где происходит синтез соответствующих белков, энзимов, и развивается биологический эффект этого гормона.

Регуляция функции мужских половых желез

Функция яичек регулируется гипоталамогипофизтестикулярной связью.

В гипоталамусе синтезируется декапептид — гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ). В гипофизе ГнРГ стимулирует синтез и секрецию гонадотропинов — фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ).

ФСГ стимулирует функции клеток Сертоли, синтез в них тестостеронсвязывающего протеина и синтез гормона ингибина. ЛГ стимулирует функцию клеток Лейдига, синтез и секрецию ими тестостерона. Тестостерон, как и ЛГ, секретируется в кровь пульсаторно.

В гипофизе и гипоталамусе тестостерон под действием энзима ароматазы превращается в эстрадиол, который по механизму отрицательной обратной связи тормозит синтез и секрецию ГнРГ и ЛГ. Секрецию ФСГ тормозит ингибин.

На секрецию ГнРГ оказывает стимулирующее действие моноамины: адреналин, норадреналин, которые функционируют в мозгу, как нейротрансмиттеры. Ингибируют секрецию ГнРГ опиоиды. Высшие нервные центры могут оказывать ингибиторное или стимулирующее действие на секрецию ГнРГ и гонадотропинов в зависимости от условий.

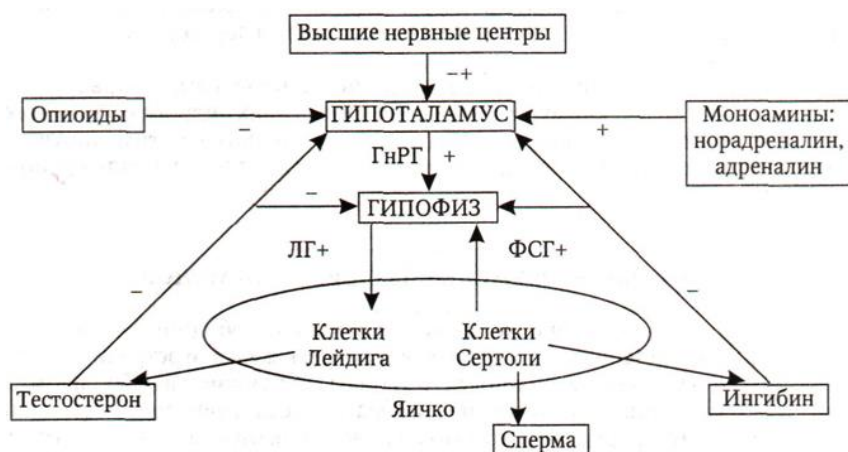


Рис. 82. Регуляция функции мужских половых желез (яичек):
ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон;
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

Рисунок 7.1. Регуляция функции мужских половых желез(яичек)

ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; ЛГ- лютеинизирующий гормон; ФСГ- фолликулостимулирующий гормон.

Болезни мужских половых желез

Гипогонадизм

Гипогонадизм является полиэтиологичным клинико-биохимическим синдромом, возникающим вследствие снижения или прекращения функции яичек. Как указывалось выше, яички выполняют две функции: синтез и секрецию тестостерона клетками Лейдига и выработку сперматозоидов в семенных канальцах. Для гипогонадизма в большинстве случаев характерен недостаток обеих функций. В некоторых случаях страдают только клетки Сертоли, например, при воспалении яичек (орхит) тогда как клетки Лейдига функционируют нормально. В этих случаях уменьшается или прекращается сперматогенез и мужчина может стать бесплодным.

Различают первичный - гипергонадотропный и вторичный - гипогонадотропный гипогонадизм.

Первичный гипогонадизм является следствием патологии яичек. В результате нарушается синтез и секреция тестостерона, уровень его в циркуляции снижается, не происходит нужного торможения гонадотропинов и их секреция увеличивается. Этот вид гипогонадизма называется первичный гипергонадотропный гипогонадизм.

Вторичный гипогонадизм является следствием патологии гипоталамогипофизарной системы, которая сопровождается недостатком выработки гонадотропинов. В результате не происходит стимуляции функции яичек, несмотря на отсутствие в них патологии, и развивается вторичный гипогонадотропный гипогонадизм.

Гипогонадотропный гипогонадизм может быть третичным, т. е. возникать вследствие патологии гипоталамуса и недостатка ГнРГ.

Клинические проявления. Мужчины предъявляют жалобы на снижение потенции, либидо, либо на импотенцию и нередко на бесплодие. При длительном течении гипогонадизма может уменьшиться или прекратиться рост волос на лице туловище, в аксиллярных областях, на лобке. В углах глаз и рта появляются морщинки, что вместе с уменьшением или отсутствием волос на лице описывают как «гипогонадальное лицо». При длительно текущем гипогонадизме уменьшается мышечная масса, развивается остеопороз. Может быть гинекомастия и галакторея (при избытке пролактина).

У детей гипогонадизм проявляется в период полового созревания. В зависимости от характера заболевания у ребенка может быть задержка роста или, наоборот, высокий рост. Характерны проявления евнухоидизма. Не происходит развития вторичных половых признаков. Яички маленькие, мошонка не развита, половой член маленький. Недостаточно развиты мышцы, голос высокий.

При врожденном дефекте ферментов, участвующих в синтезе тестостерона, в частности 17 α -гидроксилазы, мальчики рождаются с женским фенотипом и принимают не редко за девочек. Диагноз ставится при определении кариотипа – XY хромосомы.

Синдром Клайнфельтера (дисгенез семенных трубочек)

Синдром Клайнфельтера относится к хромосомным болезням. У мужчин с синдромом Клайнфельтера чаще всего имеется одна лишняя X-хромосома (кариотип XXУ). Однако может встречаться хромосомная мозаика: кариотипы XXXУ, XXXХУ или XXУУ.

До полового созревания каких-либо проявлений, позволяющих заподозрить синдром Клайнфельтера, нет. К периоду полового созревания в семенных канальцах развивается фиброз и гиалиноз, в результате чего яички становятся маленькими и очень плотными, уменьшается синтез половых гормонов и спермы вплоть до отсутствия сперматогенеза.

Клинические проявления. Характерно замедленное половое созревание. Рост обычно высокий. Нижние конечности длиннее по отношению к туловищу и верхним конечностям. Недостаточно развиты вторичные половые признаки, характерна гинекомастия. Яички обычно маленьких размеров, очень плотные (< 2 см в длину, объем меньше 4 мл), половой член у большинства больных маленький, но может быть нормальных размеров. Потенция и либидо снижены, бесплодие. Рано развивается остеопороз. Заболевание оказывает отрицательное влияние на психику больного и может быть снижен интеллект.

Кроме классического синдрома Клайнфельтера, может быть мозаицизм, для которого характерно наличие набора хромосом XXXУ, XXXХУ, XXУУ. Больные с XXУУ кариотипом могут иметь нормально развитые половые органы и быть фертильными, если их яички содержат ХУ-хромосомы.

У больных с синдромом Клайнфельтера чаще встречаются соматические заболевания: хронический бронхит, эмфизема легких, сосудистые заболевания мозга и первичный гипотиреоз. Они имеют в 20 раз более высокий риск рака молочной железы. Нередко бывает гинекомастия.

Двусторонняя анорхия (синдром «исчезнувших яичек»)

Этот синдром характеризуется отсутствием яичек. Мальчики рождаются с мужским фенотипом, со сформированными мужскими половыми органами, но яички в мошонке отсутствуют, что может расцениваться как крипторхизм. Кариотип 46 ХУ. Рост и развитие до полового созревания нормальные. В период полового созревания не развиваются вторичные половые признаки. Не происходит рост волос на лобке, в подмышечной области, на лице. Формируется евнухоидный тип телосложения. Может развиваться остеопороз, иногда очень тяжелый. Половой член маленький, мошонка не развита, яичек в мошонке нет. При оперативном вмешательстве по поводу крипторхизма яичек не находят.

Полагают, что причиной исчезновения яичек является мутация гена тестисстимулирующего фактора в коротком плече У-хромосомы. Прекращение выработки этого фактора ведет к регрессии и исчезновению яичек.

Предполагается, что регрессия и исчезновение яичек происходят после того, как у плода сформировался мужской фенотип, т. е. спустя

70 и более дней после зачатия.

Лабораторные данные. Концентрация тестостерона в сыворотке крови резко снижена, гонадотропинов - повышена. Проба с хорионическим (хориогоническим) гонадотропином (ХГТ) отрицательная - повышения уровня тестостерона после его введения нет, уровень тестостерона в сыворотке остается очень низким.

Дифференциальный диагноз проводят с двусторонним крипторхизмом. При последнем концентрация тестостерона в сыворотке крови нормальная, проба с ХГТ положительная. Яички находят либо в паховом канале, либо в брюшной полости.

Аплазия клеток Лейдинга

Причины аплазии клеток Лейдинга не установлены. При этом дефекте яички сохранены, но в них отсутствуют клетки Лейдинга, в которых синтезируется тестостерон. В отсутствие тестостерона не происходит должного развития семенных канальцев и клетки Сертоли недостаточно синтезируют мюллеров канал-ингибирующий фактор. В связи с этим нарушается мужская дифференцировка, и мальчик рождается с женским фенотипом - мужской псевдогермафродитизм. При рождении мальчика принимают за девочку. Однако кариотип мужской 46 XY.

Если гибель клеток Лейдинга произошла после 10—12 нед. эмбриональной жизни, когда мужские половые органы уже сформировались, ребенок рождается с мужским фенотипом. В этих случаях заболевание диагностируется только в период полового созревания, когда не происходит развития вторичных половых признаков - отсутствует рост волос на лобке, в аксиллярных областях, на лице. Яички и половой член маленькие, мошонка не развита. Отсутствуют либидо и потенция. У лиц с мужским псевдогермафродитизмом, принятых за девочку, в период полового созревания первичная аменорея, не развиваются молочные железы, не происходит феминизации фигуры. При обследовании обнаруживается отсутствие матки и яичников. В паховом канале или в брюшной полости обнаруживают неразвитые яички, кариотип XY.

Лабораторные данные. Концентрация тестостерона в сыворотке крови очень низкая (незначительная концентрация может быть надпочечникового происхождения). Уровни ФСГ и ЛГ в сыворотке крови высокие.

Лечение. При наличии мужского псевдогермафродитизма вопрос решается индивидуально. Больной сам решает, какой пол ему выбрать. Если необходимо, проводится соответствующая хирургическая операция для изменения пола и затем гормональное лечение. Если выбран женский пол, назначаются эстрогены, если мужской – андрогены.

Андрогенрезистентные состояния

Характеризуются врожденной нечувствительностью или сниженной

чувствительностью периферических тканей (их рецепторов) к тестостерону и дегидротестостерону. Нечувствительность к тестостерону развивается в пренатальном периоде, но после того как сформировался мужской фенотип и мужские половые органы. В этом отличие от синдрома тестикулярной феминизации. До полового созревания дефект не распознается. В период полового созревания вторичные половые признаки не развиваются или развиваются недостаточно. Яички и половой член маленькие, мошонка недоразвита. Отсутствует рост волос в андрогензависимых областях (на лобке, в аксиллярных областях, на лице, на туловище).

В сыворотке крови концентрация тестостерона значительно превышает норму, что является главным диагностическим критерием.

Лечение андрогенами, даже в высоких дозах, малоэффективно.

Крипторхизм

Крипторхизм означает отсутствие двух или одного яичка в мошонке. Он встречается у 5% мальчиков при рождении. У большинства из них яички опускаются в мошонку в течение первого года жизни. У 1% мальчиков крипторхизм сохраняется и в дальнейшем. В норме яички опускаются в мошонку между 20-й неделей эмбрионального развития и родами.

Считают, что причиной крипторхизма может быть дефект в синтезе тестостерона и дегидротестостерона. Это подтверждено экспериментами, в которых было продемонстрировано, что дегидротестостерон необходим для нормального опускания яичек в мошонку.

Приобретенные болезни яичек

Вирусные болезни яичек. Особое значение имеет паротит («свинка»), который нередко осложняется орхитом. Поражаются семенные канальцы и клетки Сертоли. Клетки Лейдига не страдают. Половое созревание протекает нормально, концентрация тестостерона в сыворотке крови в пределах нормы. Потенция и либидо не нарушены, но нарушается сперматогенез и у многих мужчин развивается бесплодие.

Гипогонадизм вследствие химио- или лучевой терапии. Химио- или лучевая терапия может повреждать клетки Лейдига. У взрослых страдает синтез тестостерона, снижается потенция и либидо вплоть до развития импотенции. Могут пострадать семенные канальцы и сперматогенез, что приводит к бесплодию. Если нет противопоказаний, проводится лечение тестостероном.

Аутоиммунное поражение яичек - встречается крайне редко. Характерны все проявления гипогонадизма: не происходит полового созревания, не развиваются вторичные половые признаки - маленький половой член и яички. Лечение тестостероном.

Другие причины гипогонадизма. Гипогонадизм может развиваться при инфильтративных заболеваниях: саркоидозе, гемохроматозе; при тяжелых соматических болезнях - цирроз печени, хроническая почечная

недостаточность, алкоголизм, сахарный диабет.

При всех видах приобретенного гипогонадизма, за исключением орхита (осложнение паротита), в крови снижен уровень тестостерона и повышен уровень ФСГ и ЛГ.

Лечение андрогенами зависит от характера основного заболевания и решается индивидуально.

Вторичный гипогонадизм

Клинические проявления. Если недостаточность гипофиза развилась у взрослого человека с полностью сформированными вторичными половыми признаками, клинические проявления менее выражены. Снижается потенция, либидо. Могут развиваться импотенция и infertility. Уменьшается рост волос на лице, лобке, в аксиллярных областях и на туловище. В случаях развития вторичного гипогонадизма в детском возрасте, у ребенка недостаточно развиваются вторичные половые признаки в период полового созревания, отсутствует рост волос в андрогензависимых областях, размер яичек и полового члена меньше возрастной нормы. Ребенок отстает в росте из-за недостатка гормона роста.

Лабораторные данные. Уровень гонадотропинов в сыворотке крови - от нижней границы нормы до очень низкого. Если концентрация гонадотропинов на нижней границе нормы, проводится стимуляционный тест с кломифенцитратом. Для исключения третичного гипогонадизма, особенно при изолированном поражении гонадотрофов, проводится тест с гонадотропин-рилизинг-гормоном.

Лечение вторичного гипогонадизма. Лечение основной причины, в частности удаление опухоли гипофиза, лечение саркоидоза, гемохроматоз. Лечение андрогенами.

Третичный гипогонадизм

В основе болезни лежит патология ЦНС с поражением ядер гипоталамуса, секретирующих гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ). Уменьшается секреция ГнРГ и стимуляция им синтеза гонадотропинов в гипофизе, а последние недостаточно стимулируют функцию яичек. В результате развивается гипогонадизм.

Клинические проявления. Третичный гипогонадизм следует заподозрить в случаях, когда имеет место изолированный дефицит гонадотропных гормонов гипофиза, тогда как других признаков патологии гипофиза нет.

Гиперпролактинемия как причина гипогонадизма

Гиперпролактинемия - это избыток пролактина, причиной которого могут быть:

- пролактинсекретирующая опухоль гипофиза - пролактинома;

- первичный гипотиреоз;
- лекарственные препараты (верапамил, резерпин, фенотиазины, галоперидол, метилдопа, опиоиды, циметидин, ингибиторы моноаминоксидазы);
- идиопатическая гиперпролактинемия.

Избыток пролактина тормозит синтез и секрецию ГнРГ, гонадотропинов и, как следствие, тестостерона. У больных с гиперпролактинемией снижается потенция и либидо. Нередко развивается гинекомастия и галакторея.

Лабораторные данные. В периферической крови низкие уровни гонадотропинов. Тестостерона и высокий уровень пролактина.

Лечение. Устранение причины: лечение первичного гипотиреоза, хирургическое удаление пролактиномы, отмена препаратов, повышающих продукцию пролактина

Мужской климакс, или андропауза

У мужчин, в отличие от женщин, нет критического возрастного периода, когда прекращается функция половых желез. Однако, начиная с 50-летнего возраста, постепенно уменьшается концентрация тестостерона в сыворотке крови, вначале не выходя за пределы нормы. В более старшем возрасте снижение концентрации тестостерона в сыворотке становится значимым и в ответ умеренно повышается концентрация ЛГ, развивается олигоспермия, постепенно снижается потенция и либидо.

Клинические проявления. Могут быть эмоциональная лабильность, утомляемость, уменьшение мышечной массы и силы. Могут появиться приливы, сердцебиения, развивается остеопороз.

Лечение. Первым средством выбора является назначение тестостерона. Под влиянием лечения восстанавливается потенция и либидо, увеличивается мышечная сила, проходят приливы, улучшается настроение, сон. Противопоказаниями для лечения тестостероном являются патология предстательной железы, цирроз печени.

Анатомия, функция, гормоны яичников.

Яичники, парные органы, расположены в малом тазу, забрюшинно, на задней поверхности широкой связки брюшины, которая называется mesovarium. По ней к яичнику проходят кровеносные сосуды, нервы, лимфатические сосуды. Яичники присоединены к матке яичниковыми трубами (яйцеводы, маточные трубы), ампула которых очень близко прилежит к яичнику. Размер каждого яичника 2,5x5x2 см, вес от 4 до 8 г и варьирует в зависимости от фазы менструального цикла.

Зрелый яичник покрыт слоем цилиндрических клеток, содержащих зародышевые клетки. Под ним располагается плотный соединительнотканый слой, который называется белочной оболочкой. Яичник состоит из двух слоев: наружного - кортикального и внутреннего - мозгового. Мозговой слой значительно меньше кортикального. В мозговой слой через хилус (ворота)

входят кровеносные сосуды и нервы и выходят вены и лимфатические сосуды. Коровая часть яичника у взрослой женщины содержит около 400 000 фолликулов в разной стадии развития. Фолликулы окружены соединительной стромой и гиалюсными клетками, в которых находятся скопления интерстициальных клеток, не отличающихся от клеток Лейдига у мужчин. Мозговой слой состоит из соединительнотканной стромы с кровеносными и лимфатическими сосудами и нервами.

Яичники снабжаются кровью из яичниковой и ветвей маточной артерии. Они проходят через ворота (хилус) яичника, распространяются по мозговому слою, затем по корковому. Вены из коркового и мозгового слоя собираются в одну вену, которая выходит из ворот яичника. Яичники иннервируются автономной нервной системой, ветвями внутримезентериальных нервов, почечного сплетения и гипогастрального сплетения.

Основная функция яичников состоит в обеспечении репродукции и синтезе половых гормонов. Половые гормоны необходимы для нормального роста и созревания фолликулов, овуляции, подготовки эндометрия к восприятию оплодотворенной яйцеклетки, поддержания беременности, развития вторичных женских половых признаков и для обеспечения целого ряда метаболических процессов.

Гормоны яичников

Яичники синтезируют целый ряд стероидных гормонов и их предшественников. Они являются главным источником женского полового гормона эстрадиола. В яичниках синтезируется прогестерон, тестостерон, андростендион, эстрон. В них синтезируются полипептидные гормоны - ингибин, активин, релаксан и локально действующие фоллостатин и простагландины.

Тестостерон является предшественником эстрадиола. Он образуется в текаклетках фолликула, поступает паракринно в гранулезные клетки того же фолликула, где под влиянием энзима ароматазы превращается в эстрадиол. В фолликулиновую фазу развития фолликула синтезируется много эстрадиола, особенно к концу этой фазы, и очень мало прогестерона. После овуляции лютеинизированные гранулезные клетки синтезируют в больших количествах прогестерон. Тестостерон в основном используется для синтеза эстрадиола, а в кровотоке поступает в крайне малых количествах. Основным источником тестостерона, который поступает в кровь у женщин, является кора надпочечников.

Синтез половых гормонов происходит в клетках фолликула и желтого тела под влиянием энзимов. Активность этих энзимов регулируется гонадотропными гормонами. Первым «кирпичиком» всех стероидных гормонов является холестерин, который поступает в яичники из крови в ЛПНП (липопротеины низкой плотности). Пути синтеза эстрадиола и прогестерона несколько отличаются в фолликулиновую и лютеиновую фазы.

Физиологические эффекты стероидных гормонов яичников

Все стероидные гормоны, в частности половые - эстрадиол, тестостерон, прогестерон и их предшественник (андростендион), оказывают эффекты путем связывания со своими рецепторами, которые находятся в цитоплазме клеток эффекторных органов. Вместе с рецептором они транспортируются в ядро клетки, где активируют соответствующие гены. Затем мРНК переносит из ядра в клетку всю информацию, необходимую для осуществления эффектов соответствующего полового гормона.

Эстрогены.

Эстрогены, главным представителем которых является эстрадиол, необходимы для нормального созревания женщины.

В период полового созревания они стимулируют созревание матки, маточных труб и влагалища, развитие вторичных половых признаков: женский тип фигуры, отложение жира на бедрах, ягодицах и рост молочных желез (стромы и протоков). От них зависит отложение жира в области молочных желез и пигментация сосков.

В препубертатном периоде эстрадиол стимулирует рост в длину, а затем способствуют закрытию зон роста в эпифизах длинных трубчатых костей и прекращению роста. Эстрадиол в фолликулиновую фазу менструального цикла стимулирует рост и развитие фолликула, вызывает пролиферацию эндометрия матки и слизистой влагалища.

Эстрадиол оказывает влияние на целый ряд метаболических процессов. Он поддерживает структуру кожи, тормозит резорбцию кости, повышает коагуляционные свойства крови путем увеличения активности II, VII, IX и X факторов свертывания крови и снижения уровня антитромбина III в плазме.

Эстрадиол снижает концентрации общего холестерина, липопротеинов низкой плотности в крови и повышает концентрацию липопротеинов высокой плотности. Эстрадиол увеличивает уровень триглицеридов в сыворотке крови. Он усиливает перемещение внутрисосудистой жидкости во внесклеточное пространство, способствуя возникновению отеков. В результате уменьшается объем сыворотке и компенсаторно происходит задержка натрия и воды почками.

Прогестерон стимулирует развитие слизистых желез и эпителия в эндометрии матки, подготавливая его к восприятию оплодотворенной яйцеклетки (ооцита). Он имеет критическое значение для репродукции.

Прогестерон стимулирует развитие молочных желез, увеличивает секрецию инсулина и снижает чувствительность тканей к инсулину. Эти эффекты в основном проявляются во время беременности.

Прогестерон повышает температуру тела, возможно путем воздействия на регулирующие температуру центры в гипоталамусе, а также влияет на функцию дыхательного центра и обладает гипнотическим действием на мозг.

Андрогены.

У здоровых женщин секретруется небольшое количество тестостерона, менее 30 нг/сут. Только одна четвертая часть тестостерона образуется в яичниках, остальная в коре надпочечников.

Тестостерон является предшественником эстрадиола. Из него в гранулезных клетках фолликула образуется эстрадиол. В период полового созревания у женщин тестостерон стимулирует рост лобковых и аксиллярных волос. У женщин тестостерон повышает либидо.

В яичниках и в коре надпочечников помимо активных гормонов тестостерона и дигидротестостерона образуются малоактивные андростендион, дегидроэпиандростерон.

Тестостерон под влиянием энзима α -редуктазы превращается в очень активный гормон дигидротестостерон (ДГТС) в тканях-мишенях, таких как волосяные фолликулы, сальные железы. Имеются неподтвержденные данные о том, что дегидротестостерон предупреждает развитие атеросклероза и способствует продлению жизни у экспериментальных кроликов.

Релаксан - полипептид, синтезирующийся гранулезными клетками желтого тела. Релаксан во время родов размягчает лонное сочленение, вызывает релаксацию тазовых связок. Он увеличивает синтез гликогена в миометрии и снижает сократимость матки. Наиболее высокий уровень иммунореактивного релаксана в сыворотке крови у женщин наблюдается сразу после овуляции.

Другие пептиды, которые находятся в антральной жидкости фолликула и синтезируются в гранулезных клетках фолликула, включают ингибин, активин и фоллистатин. Активин стимулирует секрецию ФСГ (фолликулостимулирующий гормон), регулирует секрецию стероидов в гранулезных клетках развивающегося фолликула и замедляет созревание ооцита в преовуляторном фолликуле. Фоллистатин является связывающим белком для активина и ингибина. Ингибин тормозит секрецию ФСГ, но не оказывает влияния на стероидогенез.

Транспорт половых гормонов яичников в сыворотке крови

Транспорт эстрадиола и тестостерона в основном осуществляется половые гормоны связывающим глобулином (ПГСГ) и в небольшом количестве транскортином. Прогестерон связан с транскортином (кортикостероидсвязывающим глобулином) и очень слабо с альбумином. В свободном виде эти гормоны присутствуют в сыворотке крови в крайне малых количествах. На концентрацию связанных с белками гормонов, но не свободных, могут влиять, за счет увеличения или уменьшения транспортного белка, ряд гормонов. Эстрогены и тироксин стимулируют в печени синтез половых гормонов связывающего глобулина и в результате повышают концентрацию общего эстрадиола и общего тестостерона. Напротив, андрогены и прогестерон уменьшают концентрацию общего эстрадиола и тестостерона.

Метаболизм стероидных гормонов яичников

Метаболизм эстрогенов в основном происходит в печени. Эстрадиол превращается в эстрон, обладающий слабой гормональной активностью, а эстрон в неактивный эстриол. Эстриол соединяется с глюкуроновой кислотой и выводится почками. Прогестерон быстро превращается в печени в прегнандиол, соединяется с глюкуроновой кислотой и выводится почками.

Менопауза

Менопауза - физиологическое, возрастное, универсальное для всех женщин прекращение менструальных циклов и менструаций в результате прекращения функции яичников. Диагноз менопаузы ставится ретроспективно, после того как менструации отсутствуют в течение года. Любое маточное кровотечение, которое возникает через год и более после наступления менопаузы, может указывать на органическое заболевание, в частности рак эндометрия, и требует немедленного обращения к врачу.

Менопауза, как и начало менструального цикла в периоде полового созревания являются генетически запрограммированными. Полагают, что в мозге имеется «цензор-генератор», который включает и выключает функцию яичников (стероидогенез и репродукцию). Менструальный период продолжается в течение 30—45 лет. У большинства женщин менопауза наступает в 48—50 лет с колебаниями от 42 до 60 лет. Менопауза, наступившая от 42 до 45 лет, называется ранней, а наступившая после 55 лет - поздней.

Раньше, для обозначения премено- и менопаузального периода широко использовался термин климакс, климактерический период или климактерий. Климакс в переводе с греческого означает «лестница», а под климаксом понимали перелом в «лестнице жизни» женщины, заканчивающийся менопаузой.

Болезни яичников.

Гипогонадизм

Гипогонадизм – полиэтиологичный синдром, характеризующийся снижением или прекращением функции яичников. Различают первичный и вторичный гипогонадизм.

Первичный гипогонадизм является следствием первичной патологии яичников. В этих случаях недостаток эстрадиола и прогестерона не оказывает нужного подавляющего действия на секрецию гонадотропинов (ФСГ и ЛГ), концентрация последних в сыворотке крови повышается поэтому первичный гипогонадизм называется гипергонадотропным гипогонадизмом.

Вторичный гипогонадизм. В основе вторичного гипогонадизма лежит недостаточность передней доли гипофиза и недостаток или полное прекращение синтеза и секреции гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ). Концентрация их в сыворотке крови снижается и уменьшается их стимулирующее влияние на яичники. Яичники при этом не изменены. Этот вид гипогонадизма называется гипогонадотропным.

Литература.

1. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Бабичка А.Ю. Эндокринология. 2е изд., испр. и доп. – СПб; Спец. лит. 2007.- 400с.
2. Физиология эндокринной системы /под ред ДЖ. Грифинда и С. Охеды. – М. Бином. Лаборатория знаний. 2008. – 496с.
3. Рафф Г. Секреты физиологии. М. – СПб. Изд. Бином. 2001. - 448с.
4. Клиническая эндокринология. Краткий курс.- СПб. СпецЛит. 2015. - 103с.
5. Физиология человека: учеб. для студентов вузов, специализирующихся в области медицины, биологии и валеологии./Агаджанян Н. А., Тель Л. З., Циркин В. И., Чеснокова С. А. - М. ; Н. Новгород: Медицинская книга : Изд-во НГМА, 2001. - 526 с.
6. Физиология человека: [учебник] : в 3 т./Ульмер Х.-Ф., Брюк К., Эве К., Карбах У., Детьен П., Вутке В., Дан Р., Тевс Г. Т. 3. - М.: Мир, 2004. - 228 с.

ОСНОВЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Учебно-методическое пособие

Составители:

Корягин Александр Сергеевич

Грачева Елена Александровна