

Т.И. Субботина, Б.Б. Бантыш

ПАТОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ



Учебное пособие

Тула, 2020

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное
Образовательное учреждение
Высшего образования
«Тульский государственный университет»

Т.И. Субботина, Б.Б. Бантыш

ПАТОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Учебное пособие

Тула
Издательство ТулГУ
2020

УДК 681.51:621.391.008.05

Рецензенты: д.м.н. член РАЕН врач патологоанатом ГУЗ «Новомосковская городская клиническая больница» Ю.А. Ерохин

к.б.н. доцент кафедры «Физиология человека» Д.О.Алиева

Субботина Т.И., Бантыш Б.Б. Патология эндокринной системы: учеб.-метод. пособие. Тула: Изд-во ТулГУ, 2020. 214с.

Учебное пособие, подготовленное на основе примерной программы по патофизиологии, клинической патофизиологии и патологической анатомии, клинической патологической анатомии для специальности 060101 Лечебное дело, содержит теоретический материал об особенностях формирования патологических процессов в органах эндокринной системы.

Печатается по решению библиотечно-издательского совета
Тулского государственного университета

© Субботина Т.И., Бантыш Б.Б., 2020

© Издательство ТулГУ, 2020

Оглавление

Введение.....	5
Общая характеристика гормонов.....	6
Гормоны гипофиза	10
Тиреоидные и паратиреоидные гормоны	11
Гормоны надпочечников	12
Половые гормоны	14
Гормоны плаценты человека	16
Гормоны поджелудочной железы	18
Нейрогормоны	19
Регуляция синтеза и секреции гормонов	20
Нарушения обмена при гипо- и гиперфункции эндокринных желез	33
Патология секреции инсулина, глюкагона, адреналина.....	49
Гормональная регуляция обмена кальция	52
Гормональная регуляция обмена воды, натрия и калия	56
Общие принципы и взаимосвязь нервной и гормональной регуляции	59
Патофизиология эндокринной системы.....	70
Эндокринные заболевания	76
Сахарный диабет	81
Сахарный диабет 1 типа.....	81
Сахарный диабет 2 типа.....	83
Диабет типа MODY.....	85
Гестационный сахарный диабет	87
Метаболические нарушения.....	87

Патологическая анатомия сахарного диабета.....	88
Осложнения сахарного диабета	90
Патофизиология энергетического и основного обменов.....	93
Опухоли поджелудочной железы	133
Болезни щитовидной железы.....	136
Опухоли щитовидной железы	148
Заболевания арид-системы.....	151
Множественная эндокринная неоплазия.....	152
Гиперплазия эндометрия.....	155
Патофизиология нарушения гормональной регуляции водно-солевого обмена	160
Эндокринная система и стресс	180
Список литературы.....	189

Введение

Гормоны – это органические соединения, вырабатываемые определенными клетками и предназначенные для управления функциями организма, их регуляции и координации. У высших животных есть две регуляторных системы, с помощью которых организм приспосабливается к постоянным внутренним и внешним изменениям. Одна из них – нервная система, быстро передающая сигналы (в виде импульсов) через сеть нервов и нервных клеток; другая – эндокринная, осуществляющая химическую регуляцию с помощью гормонов, которые переносятся кровью и оказывают эффект на отдаленные от места их выделения ткани и органы. Химическая система связи взаимодействует с нервной системой; так, некоторые гормоны функционируют в качестве медиаторов (посредников) между нервной системой и органами, отвечающими на воздействие. Таким образом, различие между нервной и химической координацией не является абсолютным. Физиологическое действие гормонов направлено на: 1. обеспечение гуморальной, т.е. осуществляемой через кровь, регуляции биологических процессов; 2. поддержание целостности и постоянства внутренней среды, гармоничного взаимодействия между клеточными компонентами тела; 3. регуляцию процессов роста, созревания и репродукции. Гормоны регулируют активность всех клеток организма. Они влияют на остроту мышления и физическую подвижность, телосложение и рост, определяют рост волос, тональность голоса, половое влечение и поведение. Благодаря эндокринной системе человек может приспосабливаться к сильным температурным колебаниям, излишку или недостатку пищи, к физическим и эмоциональным стрессам. Изучение физиологического действия эндокринных желез позволило раскрыть секреты половой функции и чудо рождения детей, а также ответить на вопрос, почему одни люди высокого роста, а другие низкого, одни полные, другие худые, одни медлительные, другие проворные, одни сильные, другие слабые. В нормальном состоянии существует гармоничный баланс между активностью эндокринных желез,

состоянием нервной системы и ответом тканей-мишеней (тканей, на которые направлено воздействие). Любое нарушение в каждом из этих звеньев быстро приводит к отклонениям от нормы. Избыточная или недостаточная продукция гормонов служит причиной различных заболеваний, сопровождающихся глубокими химическими изменениями в организме. Изучением роли гормонов в жизнедеятельности организма и нормальной и патологической физиологией желез внутренней секреции занимается эндокринология. Как медицинская дисциплина она появилась только в 20 в., однако эндокринологические наблюдения известны со времен античности. Гиппократ полагал, что здоровье человека и его темперамент зависят от особых гуморальных веществ. Аристотель обратил внимание на то, что кастрированный теленок, вырастая, отличается в половом поведении от кастрированного быка тем, что даже не пытается взбираться на корову. Кроме того, на протяжении веков кастрация практиковалась как для приручения и одомашнивания животных, так и для превращения человека в покорного раба.

Общая характеристика гормонов.

Гормоны – это продукты секреции эндокринных желез, выделяющиеся прямо в кровотоки и обладающие высокой физиологической активностью. Главные эндокринные железы млекопитающих – гипофиз, щитовидная и паращитовидные железы, кора надпочечников, мозговое вещество надпочечников, островковая ткань поджелудочной железы, половые железы (семенники и яичники), плацента и гормон-продуцирующие участки желудочно-кишечного тракта. В организме синтезируются и некоторые соединения гормоноподобного действия. Например, исследования гипоталамуса показали, что ряд секретируемых им веществ необходим для высвобождения гормонов гипофиза. Эти «рилизинг-факторы», или либерины, были выделены из различных участков гипоталамуса. Они поступают в гипофиз через систему кровеносных сосудов, соединяющих обе структуры. Поскольку гипоталамус по своему строению не является железой, а рилизинг-факторы поступают, по-видимому, только в очень близко рас-

положенный гипофиз, эти выделяемые гипоталамусом вещества могут считаться гормонами лишь при расширительном понимании данного термина. В определении того, какие вещества следует считать гормонами и какие структуры эндокринными железами, есть и другие проблемы. Убедительно показано, что такие органы, как печень, могут экстрагировать из циркулирующей крови физиологически малоактивные или вовсе неактивные гормональные вещества и превращать их в сильнодействующие гормоны. Например, дегидроэпиандростерон сульфат, малоактивное вещество, продуцируемое надпочечниками, преобразуется в печени в тестостерон – высокоактивный мужской половой гормон, в большом количестве секретиремый семенниками. Доказывает ли это, однако, что печень – эндокринный орган. Другие вопросы еще более трудны. Почки секретируют в кровоток фермент ренин, который через активацию ангиотензиновой системы (эта система вызывает расширение кровеносных сосудов) стимулирует продукцию гормона надпочечников – альдостерона. Регуляция выделения альдостерона этой системой весьма схожа с тем, как гипоталамус стимулирует высвобождение гипофизарного гормона АКТГ (адренокортикотропного гормона, или кортикотропина), регулирующего функцию надпочечников. Почки секретируют также эритропоэтин – гормональное вещество, стимулирующее продукцию эритроцитов. Можно ли отнести почку к эндокринным органам. Все эти примеры доказывают, что классическое определение гормонов и эндокринных желез не является достаточно исчерпывающим.

Гормоны, попав в кровоток, должны поступать к соответствующим органам-мишеням. Транспорт высокомолекулярных (белковых) гормонов изучен мало из-за отсутствия точных данных о молекулярной массе и химической структуре многих из них. Гормоны со сравнительно небольшой молекулярной массой, такие, как тиреоидные и стероидные, быстро связываются с белками плазмы, так что содержание в крови гормонов в связанной форме выше, чем в свободной; эти две формы находятся в динамическом равновесии. Именно свободные гормоны проявляют биологическую активность, и в ряде случаев было четко пока-

зано, что они экстрагируются из крови органами-мишенями. Значение белкового связывания гормонов в крови не совсем ясно. Предполагают, что такое связывание облегчает транспорт гормона либо защищает гормон от потери активности.

Отдельные гормоны и их основные эффекты представлены ниже в разделе «Основные гормоны человека». В целом, гормоны действуют на определенные органы-мишени и вызывают в них значительные физиологические изменения. У гормона может быть несколько органов-мишеней, и вызываемые им физиологические изменения могут сказываться на целом ряде функций организма. Например, поддержание нормального уровня глюкозы в крови – а оно в значительной степени контролируется гормонами – важно для жизнедеятельности всего организма. Гормоны иногда действуют совместно; так, эффект одного гормона может зависеть от присутствия какого-то другого или других гормонов. Гормон роста, например, неэффективен в отсутствие тиреоидного гормона. Действие гормонов на клеточном уровне осуществляется по двум основным механизмам: не проникающие в клетку гормоны (обычно водорастворимые) действуют через рецепторы на клеточной мембране, а легко проходящие через мембрану гормоны (жирорастворимые) – через рецепторы в цитоплазме клетки. Во всех случаях только наличие специфического белка-рецептора определяет чувствительность клетки к данному гормону, т.е. делает ее «мишенью». Первый механизм действия, подробно изученный на примере адреналина, заключается в том, что гормон связывается со своими специфическими рецепторами на поверхности клетки; связывание запускает серию реакций, в результате которых образуются т.н. вторые посредники, оказывающие прямое влияние на клеточный метаболизм. Такими посредниками служат обычно циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и/или ионы кальция; последние высвобождаются из внутриклеточных структур или поступают в клетку извне. И цАМФ, и ионы кальция используются для передачи внешнего сигнала внутрь клеток у самых разнообразных организмов на всех ступенях эволюционной лестницы. Однако

некоторые мембранные рецепторы, в частности рецепторы инсулина, действуют более коротким путем: они пронизывают мембрану насквозь, и когда часть их молекулы связывает гормон на поверхности клетки, другая часть начинает функционировать как активный фермент на стороне, обращенной внутрь клетки; это и обеспечивает проявление гормонального эффекта. Второй механизм действия – через цитоплазматические рецепторы – свойствен стероидным гормонам (гормонам коры надпочечников и половым), а также гормонам щитовидной железы (T_3 и T_4). Проникнув в клетку, содержащую соответствующий рецептор, гормон образует с ним гормон-рецепторный комплекс. Этот комплекс подвергается активации (с помощью АТФ), после чего проникает в клеточное ядро, где гормон оказывает прямое влияние на экспрессию определенных генов, стимулируя синтез специфических РНК и белков. Именно эти новообразованные белки, обычно короткоживущие, ответственны за те изменения, которые составляют физиологический эффект гормона.

Регуляция гормональной секреции осуществляется несколькими связанными между собой механизмами. Их можно проиллюстрировать на примере кортизола, основного глюкокортикоидного гормона надпочечников. Его продукция регулируется по механизму обратной связи, который действует на уровне гипоталамуса. Когда в крови снижается уровень кортизола, гипоталамус секретирует кортиколиберин – фактор, стимулирующий секрецию гипофизом кортикотропина (АКТГ). Повышение уровня АКТГ, в свою очередь, стимулирует секрецию кортизола в надпочечниках, и в результате содержание кортизола в крови возрастает. Повышенный уровень кортизола подавляет затем по механизму обратной связи выделение кортиколиберина – и содержание кортизола в крови снова снижается. Секреция кортизола регулируется не только механизмом обратной связи. Так, например, стресс вызывает освобождение кортиколиберина, а соответственно и всю серию реакций, повышающих секрецию кортизола. Кроме того, секреция кортизола подчиняется суточному ритму; она очень высока при пробуждении, но постепенно снижается до минимального уровня во

время сна. К механизмам контроля относится также скорость метаболизма гормона и утраты им активности. Аналогичные системы регуляции действуют и в отношении других гормонов.

Гормоны гипофиза

Гормоны передней доли гипофиза.

Железистая ткань передней доли продуцирует:– гормон роста (ГР), или соматотропин, который воздействует на все ткани организма, повышая их анаболическую активность (т.е. процессы синтеза компонентов тканей организма и увеличения энергетических запасов)– меланоцит-стимулирующий гормон (МСГ), усиливающий выработку пигмента некоторыми клетками кожи (меланоцитами и меланофорами);– тиреотропный гормон (ТТГ), стимулирующий синтез тиреоидных гормонов в щитовидной железе;– фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ), относящиеся к гонадотропинам: их действие направлено на половые железы – пролактин, обозначаемый иногда как ПРЛ, – гормон, стимулирующий формирование молочных желез и лактацию.

Гормоны задней доли гипофиза – вазопрессин и окситоцин. Оба гормона продуцируются в гипоталамусе, но сохраняются и высвобождаются в задней доле гипофиза, лежащей книзу от гипоталамуса. Вазопрессин поддерживает тонус кровеносных сосудов и является антидиуретическим гормоном, влияющим на водный обмен. Окситоцин вызывает сокращение матки и обладает свойством «отпускать» молоко после родов.

Тиреоидные и паратиреоидные гормоны.

Щитовидная железа расположена на шее и состоит из двух долей, соединенных узким перешейком. Четыре паращитовидных железы обычно расположены парами – на задней и боковой поверхности каждой доли щитовидной железы, хотя иногда одна или две могут быть несколько смещены. Главными гормонами, секретлируемыми нормальной щитовидной железой, являются тироксин (Т₄) и

трийодтиронин (T_3). Попадая в кровоток, они связываются – прочно, но обратимо – со специфическими белками плазмы. T_4 связывается сильнее, чем T_3 , и не так быстро высвобождается, а потому он действует медленнее, но продолжительнее. Тиреоидные гормоны стимулируют белковый синтез и распад питательных веществ с высвобождением тепла и энергии, что проявляется повышенным потреблением кислорода. Эти гормоны влияют также на метаболизм углеводов и, наряду с другими гормонами, регулируют скорость мобилизации свободных жирных кислот из жировой ткани. Короче говоря, тиреоидные гормоны оказывают стимулирующее действие на обменные процессы. Повышенная продукция тиреоидных гормонов вызывает тиреотоксикоз, а при их недостаточности возникает гипотиреоз, или микседема. Другим соединением, найденным в щитовидной железе, является длительно действующий тиреоидный стимулятор. Он представляет собой гамма-глобулин и, вероятно, вызывает гипертиреоидное состояние. Гормон парашитовидных желез называют паратиреоидным, или паратгормоном; он поддерживает постоянство уровня кальция в крови: при его снижении паратгормон высвобождается и активирует переход кальция из костей в кровь до тех пор, пока содержание кальция в крови не вернется к норме. Другой гормон – кальцитонин – оказывает противоположное действие и выделяется при повышенном уровне кальция в крови. Раньше полагали, что кальцитонин секретируется парашитовидными железами, теперь же показано, что он вырабатывается в щитовидной железе. Повышенная продукция паратгормона вызывает заболевание костей, камни в почках, обызвествление почечных канальцев, причем возможно сочетание этих нарушений. Недостаточность паратгормона сопровождается значительным снижением уровня кальция в крови и проявляется повышенной нервно-мышечной возбудимостью, спазмами и судорогами.

Гормоны надпочечников. Надпочечники – небольшие образования, расположенные над каждой почкой. Они состоят из внешнего слоя, называемого корой, и внутренней части – мозгового слоя. Обе части имеют свои собственные

функции, а у некоторых низших животных это совершенно отдельные структуры. Каждая из двух частей надпочечников играет важную роль как в нормальном состоянии, так и при заболеваниях. Например, один из гормонов мозгового слоя – адреналин – необходим для выживания, так как обеспечивает реакцию на внезапную опасность. При ее возникновении адреналин выбрасывается в кровь и мобилизует запасы углеводов для быстрого высвобождения энергии, увеличивает мышечную силу, вызывает расширение зрачков и сужение периферических кровеносных сосудов. Таким образом, направляются резервные силы для «бегства или борьбы», а кроме того снижаются кровопотери благодаря сужению сосудов и быстрому свертыванию крови. Адреналин стимулирует также секрецию АКТГ (т.е. гипоталамо-гипофизарную ось). АКТГ, в свою очередь, стимулирует выброс корой надпочечников кортизола, в результате чего увеличивается превращение белков в глюкозу, необходимую для восполнения в печени и мышцах запасов гликогена, использованных при реакции тревоги.

Кора надпочечников секретит три основные группы гормонов: минералокортикоиды, глюкокортикоиды и половые стероиды (андрогены и эстрогены). Минералокортикоиды – это альдостерон и дезоксикортикостерон. Их действие связано преимущественно с поддержанием солевого баланса. Глюкокортикоиды влияют на обмен углеводов, белков, жиров, а также на иммунологические защитные механизмы. Наиболее важные из глюкокортикоидов – кортизол и кортикостерон. Половые стероиды, играющие вспомогательную роль, подобны тем, что синтезируются в гонадах; это дегидроэпиандростерон сульфат, ⁴-андростендион, дегидроэпиандростерон и некоторые эстрогены. Избыток кортизола приводит к серьезному нарушению метаболизма, вызывая гиперглюконеогенез, т.е. чрезмерное превращение белков в углеводы. Это состояние, известное как синдром Кушинга, характеризуется потерей мышечной массы, сниженной углеводной толерантностью, т.е. сниженным поступлением глюкозы из крови в ткани (что проявляется аномальным увеличением концентрации сахара в крови при его поступлении с пищей), а также деминерализацией костей.

Избыточная секреция андрогенов опухолями надпочечника приводит к маскулинизации. Опухоли надпочечника могут вырабатывать также эстрогены, особенно у мужчин, приводя к феминизации. Гипофункция (сниженная активность) надпочечников встречается в острой или хронической форме. Причиной гипофункции бывает тяжелая, быстро развивающаяся бактериальная инфекция: она может повредить надпочечник и привести к глубокому шоку. В хронической форме болезнь развивается вследствие частичного разрушения надпочечника (например, растущей опухолью или туберкулезным процессом) либо продукции аутоантител. Это состояние, известное как аддисонова болезнь, характеризуется сильной слабостью, похуданием, низким кровяным давлением, желудочно-кишечными расстройствами, повышенной потребностью в соли и пигментацией кожи. Аддисонова болезнь, описанная в 1855 г. Аддисоном, стала первым распознанным эндокринным заболеванием. Адреналин и норадреналин – два основных гормона, секретируемых мозговым слоем надпочечников. Адреналин считается метаболическим гормоном из-за его влияния на углеводные запасы и мобилизацию жиров. Норадреналин – вазоконстриктор, т.е. он сужает кровеносные сосуды и повышает кровяное давление. Мозговой слой надпочечников тесно связан с нервной системой; так, норадреналин высвобождается симпатическими нервами и действует как нейрогормон. Избыточная секреция гормонов мозгового слоя надпочечников (медуллярных гормонов) возникает при некоторых опухолях. Симптомы зависят от того, какой из двух гормонов, адреналин или норадреналин, образуется в большем количестве, но чаще всего наблюдаются внезапные приступы приливов, потливости, тревоги, сердцебиения, а также головная боль и артериальная гипертензия.

Половые гормоны.

Тестикулярные гормоны. Семенники (яички) имеют две части, являясь железами и внешней, и внутренней секреции. Как железы внешней секреции они вырабатывают сперму, а эндокринную функцию осуществляют содержащиеся в них клетки Лейдига, которые секретируют мужские половые гормоны (андро-

гены), в частности ⁴-андростендион и тестостерон, основной мужской гормон. Клетки Лейдига вырабатывают также небольшое количество эстрогена (эстрадиола). Семенники находятся под контролем гонадотропинов. Гонадотропин ФСГ стимулирует образование спермы (сперматогенез). Под влиянием другого гонадотропина, ЛГ, клетки Лейдига выделяют тестостерон. Сперматогенез происходит только при достаточном количестве андрогенов. Андрогены, в частности тестостерон, ответственны за развитие вторичных половых признаков у мужчин. Нарушение эндокринной функции семенников сводится в большинстве случаев к недостаточной секреции андрогенов. Например, гипогонадизм – это снижение функции семенников, включая секрецию тестостерона, сперматогенез или и то, и другое. Причиной гипогонадизма может быть заболевание семенников, либо – опосредованно – функциональная недостаточность гипофиза. Повышенная секреция андрогенов встречается при опухолях клеток Лейдига и приводит к чрезмерному развитию мужских половых признаков, особенно у подростков. Иногда опухоли семенников вырабатывают эстрогены, вызывая феминизацию. В случае редкой опухоли семенников – хориокарциномы – продуцируется столько хорионических гонадотропинов, что анализ минимального количества мочи или сыворотки дает те же результаты, что и при беременности у женщин. Развитие хориокарциномы может привести к феминизации.

Гормоны яичников. Яичники имеют две функции: развитие яйцеклеток и секреция гормонов. Гормоны яичников – это эстрогены, прогестерон и ⁴-андростендион. Эстрогены определяют развитие женских вторичных половых признаков. Эстроген яичников, эстрадиол, вырабатывается в клетках растущего фолликула – мешочка, который окружает развивающуюся яйцеклетку. В результате действия как ФСГ, так и ЛГ, фолликул созревает и разрывается, высвобождая яйцеклетку. Разорванный фолликул превращается затем в т.н. желтое тело, которое секретирует как эстрадиол, так и прогестерон. Эти гормоны, действуя совместно, готовят слизистую матки (эндометрий) к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Если оплодотворения не произошло, желтое тело

подвергается регрессии; при этом прекращается секреция эстрадиола и прогестерона, а эндометрий отслаивается, вызывая менструацию. Хотя яичники содержат много незрелых фолликулов, во время каждого менструального цикла созревает обычно только один из них, высвобождающий яйцеклетку. Избыток фолликулов подвергается обратному развитию на протяжении всего репродуктивного периода жизни женщины. Дегенерирующие фолликулы и остатки желтого тела становятся частью стромы – поддерживающей ткани яичника. При определенных обстоятельствах специфические клетки стромы активируются и секретируют предшественник активных андрогенных гормонов – ⁴-андростендион. Активация стромы возникает, например, при поликистозе яичников – болезни, связанной с нарушением овуляции. В результате такой активации продуцируется избыток андрогенов, что может вызвать гирсутизм (резко выраженную волосатость). Пониженная секреция эстрадиола имеет место при недоразвитии яичников. Функция яичников снижается и в менопаузе, так как запас фолликулов истощается и как следствие падает секреция эстрадиола, что сопровождается целым рядом симптомов, наиболее характерным из которых являются приливы. Избыточная продукция эстрогенов обычно связана с опухолями яичников. Наибольшее число менструальных расстройств вызвано дисбалансом гормонов яичников и нарушением овуляции.

Гормоны плаценты человека. Плацента – пористая мембрана, которая соединяет эмбрион (плод) со стенкой материнской матки. Она секретирует хорионический гонадотропин и плацентарный лактоген человека. Подобно яичникам плацента продуцирует прогестерон и ряд эстрогенов.

Хорионический гонадотропин (ХГ). Имплантации оплодотворенной яйцеклетки способствуют материнские гормоны – эстрадиол и прогестерон. На седьмой день после оплодотворения человеческий зародыш укрепляется в эндометрии и получает питание от материнских тканей и из кровотока. Отслоение эндометрия, которое вызывает менструацию, не происходит, потому что эмбрион секретирует ХГ, благодаря которому сохраняется желтое тело: вырабатываемые

им эстрадиол и прогестерон поддерживают целостность эндометрия. После имплантации зародыша начинает развиваться плацента, продолжающая секретировать ХГ, который достигает наибольшей концентрации примерно на втором месяце беременности. Определение концентрации ХГ в крови и моче лежит в основе тестов на беременность.

Плацентарный лактоген человека (ПЛ). В 1962 ПЛ был обнаружен в высокой концентрации в ткани плаценты, в оттекающей от плаценты крови и в сыворотке материнской периферической крови. ПЛ оказался сходным, но не идентичным с гормоном роста человека. Это мощный метаболический гормон. Воздействуя на углеводный и жировой обмен, он способствует сохранению глюкозы и азотсодержащих соединений в организме матери и тем самым обеспечивает снабжение плода достаточным количеством питательных веществ; одновременно он вызывает мобилизацию свободных жирных кислот – источника энергии материнского организма.

Прогестерон. Во время беременности в крови (и моче) женщины постепенно возрастает уровень прегнандиола, метаболита прогестерона. Прогестерон секретируется главным образом плацентой, а основным его предшественником служит холестерин из крови матери. Синтез прогестерона не зависит от предшественников, продуцируемых плодом, судя по тому, что он практически не снижается через несколько недель после смерти зародыша; синтез прогестерона продолжается также в тех случаях, когда у пациенток с брюшной внематочной беременностью произведено удаление плода, но сохранилась плацента.

Эстрогены. Первые сообщения о высоком уровне эстрогенов в моче беременных появились в 1927, и вскоре стало ясно, что такой уровень поддерживается только при наличии живого плода. Позже было выявлено, что при аномалии плода, связанной с нарушением развития надпочечников, содержание эстрогенов в моче матери значительно снижено. Это позволило предположить, что гормоны коры надпочечников плода служат предшественниками эстрогенов. Дальнейшие исследования показали, что дегидроэпиандростерон сульфат, при-

существующий в плазме крови плода, является основным предшественником таких эстрогенов, как эстрон и эстрадиол, а 16-гидроксидегидроэпиандростерон, также эмбрионального происхождения, – основной предшественник еще одного продуцируемого плацентой эстрогена, эстриола. Таким образом, нормальное выделение эстрогенов с мочой при беременности определяется двумя условиями: надпочечники плода должны синтезировать предшественники в нужном количестве, а плацента – превращать их в эстрогены.

Гормоны поджелудочной железы. Поджелудочная железа осуществляет как внутреннюю, так и внешнюю секрецию. Экзокринный (относящийся к внешней секреции) компонент – это пищеварительные ферменты, которые в форме неактивных предшественников поступают в двенадцатиперстную кишку через проток поджелудочной железы. Внутреннюю секрецию обеспечивают островки Лангерганса, представленные клетками нескольких типов: альфа-клетки секретируют гормон глюкагон, бета-клетки – инсулин. Основное действие инсулина заключается в понижении уровня глюкозы в крови, осуществляемое главным образом тремя способами: 1) торможением образования глюкозы в печени; 2) торможением в печени и мышцах распада гликогена (полимера глюкозы, который организм при необходимости может превращать в глюкозу); 3) стимуляцией использования глюкозы тканями. Недостаточная секреция инсулина или повышенная его нейтрализация аутоантителами приводят к высокому уровню глюкозы в крови и развитию сахарного диабета. Главное действие глюкагона – увеличение уровня глюкозы в крови за счет стимулирования ее продукции в печени. Хотя поддержание физиологического уровня глюкозы в крови обеспечивают в первую очередь инсулин и глюкагон, другие гормоны – гормон роста, кортизол и адреналин – также играют существенную роль.

Помимо гормонов поджелудочной железы в регуляции функций пищеварительной системы большее значение имеют желудочно-кишечные гормоны. Гормоны желудочно-кишечного тракта – гастрин, холецистокинин, секретин и панкреозимин. Это полипептиды, секретлируемые слизистой оболочкой

желудочно-кишечного тракта в ответ на специфическую стимуляцию. Полагают, что гастрин стимулирует секрецию соляной кислоты; холецистокинин контролирует опорожнение желчного пузыря, а секретин и панкреозимин регулируют выделение сока поджелудочной железы.

Нейрогормоны – группа химических соединений, секретлируемых нервными клетками (нейронами). Эти соединения обладают гормоноподобными свойствами, стимулируя или подавляя активность других клеток; они включают упомянутые ранее рилизинг-факторы, а также нейромедиаторы, функции которых заключается в передаче нервных импульсов через узкую синаптическую щель, отделяющую одну нервную клетку от другой. К нейромедиаторам относятся дофамин, адреналин, норадреналин, серотонин, гистамин, ацетилхолин и гамма-аминомасляная кислота. В середине 1970-х годов был открыт ряд новых нейромедиаторов, обладающих морфиноподобным обезболивающим действием; они получили название «эндорфины», т.е. «внутренние морфины». Эндорфины способны связываться со специальными рецепторами в структурах головного мозга; в результате такого связывания в спинной мозг посылаются импульсы, которые блокируют проведение поступающих болевых сигналов. Болеутоляющее действие морфина и других опиатов несомненно обусловлено их сходством с эндорфинами, обеспечивающим их связывание с теми же блокирующими боль рецепторами. Гормоны использовались первоначально в случаях недостаточности какой-либо из желез внутренней секреции для замещения или восполнения возникшего гормонального дефицита. Первым эффективным гормональным препаратом был экстракт щитовидной железы овцы, примененный в 1891 английским врачом Г.Марри для лечения микседемы. На сегодняшний день гормональная терапия способна восполнить недостаточную секрецию практически любой эндокринной железы; прекрасные результаты дает и заместительная терапия, проводимая после удаления той или иной железы. Гормоны могут использоваться также для стимуляции работы желез. Гонадотропины, например, применяют для стимуляции половых желез, в частности для индук-

ции овуляции. Кроме заместительной терапии, гормоны и гормоноподобные препараты используются и для других целей. Так, избыточную секрецию андрогена надпочечниками при некоторых заболеваниях подавляют кортизоноподобными препаратами. Другой пример – использование эстрогенов и прогестерона в противозачаточных таблетках для подавления овуляции. Гормоны могут применяться и как агенты, нейтрализующие действие других медикаментозных средств; при этом исходят из того, что, например, глюкокортикоиды стимулируют катаболические процессы, а андрогены – анаболические. Поэтому на фоне длительного курса глюкокортикоидной терапии (скажем, в случае ревматоидного артрита) нередко дополнительно назначают анаболические средства для снижения или нейтрализации ее катаболического действия. Часто гормоны применяют как специфические лекарственные средства. Так, адреналин, расслабляющий гладкие мышцы, очень эффективен в случаях приступа бронхиальной астмы. Гормоны используются и в диагностических целях. Например, при исследовании функции коры надпочечников прибегают к ее стимуляции, вводя пациенту АКТГ, а ответ оценивают по содержанию кортикостероидов в моче или плазме.

РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА И СЕКРЕЦИИ ГОРМОНОВ

Гормоны отличаются от других биологически активных веществ, например, метаболитов и медиаторов, по двум основным критериям: 1) Гормоны образуются специализированными эндокринными клетками; 2) Гормоны оказывают свое влияние через внутреннюю среду на удаленные от секретирующей их ткани органы, то есть обладают дистантным действием.

Гормоны являются чрезвычайно высоко активными химическими регуляторами. Они оказывают выраженное влияние на эмоциональную сферу, интеллектуальную и физическую активность, выносливость организма, половое поведение. Считается, что гормональная регуляция осуществляется эндокринной си-

стемой. В это функциональное объединение входят следующие инкреторные образования:

1) эндокринные органы или железы, основной и единственной функцией которых является синтез и внутренняя секреция гормонов, например, щитовидная железа или надпочечники;

2) эндокринная ткань в органе, т.е. скопление инкреторных клеток в органе, другие клеточные элементы которого обладают неэндокринными функциями (например, островки Лангерганса в поджелудочной железе, основная часть клеток которой образует пищеварительный сок);

3) клетки органов, обладающие одновременно и эндокринной функцией (например, мышечные клетки предсердий наряду с сократительной функцией образуют и секретируют атриопептиды).

Гормональная регуляция, как и любая система регуляции, имеет аппарат управления, каналы прямой и обратной передачи информации, сигналы, которыми информация передается, исполнительные органы или объекты управления. Эти элементы системы названы звеньями и составляют структурно-функциональную организацию системы гормональной регуляции. Основным путем управления деятельностью некоторых эндокринных клеток является *местная саморегуляция* за счет обратной связи, а звенья нейро–гуморального управления обеспечивают лишь усиление или ослабление эффекта местной саморегуляции. Центральной для управления эндокринными функциями структурой нервной системы является *гипоталамус*. Этот отдел осуществляет оба пути управления, т.е. и нервный, и гипофизарный. Управляющая функция гипоталамуса связана с наличием здесь групп нейронов, обладающих способностью синтезировать и секретировать специальные регуляторные пептиды — нейрогормоны. Таким образом, гипоталамус является одновременно и нервным, и эндокринным образованием, играя ключевую роль в интеграции нервных и гуморальных механизмов регуляции, осуществляя нейро-гуморальное управление функциями. В поддержании упорядоченности, согласованности всех физиоло-

гических и метаболических процессов в организме участвует более 100 гормонов. Их химическая природа различна (белки, полипептиды, пептиды, аминокислоты и их производные, стероиды, производные жирных кислот, некоторые нуклеотиды, эфиры и т. д.). У каждого класса этих веществ пути образования и распада разные.

За прошедшие несколько десятилетий эндокринологи и специалисты в области клеточной биологии получили массу сведений о процессах, касающихся синтеза гормонов. Значительный интерес вызвало открытие синтеза белковых и полипептидных гормонов в виде более крупных предшественников, которые затем путем расщепления модифицируются в более мелкие. На самом деле белковые и полипептидные гормоны составляют только один из многих классов белков, синтезируемых как предшественники. Усилия исследователей в настоящее время сфокусированы на выяснении физиологической роли биосинтетических предшественников на пути образования гормонов, а также общего значения предшественников секретируемых белков.

Белково-пептидные гормоны. В эту группу входят все тропные гормоны, либерины и статины, инсулин, глюкагон, кальцитонин, гастрин, секретин, холецистокинин, ангиотензин II, антидиуретический гормон (вазопрессин), паратиреоидный гормон и др. Эти гормоны образуются из белковых предшественников, называемых прогормонами. Как правило, сначала синтезируется препрогормон, из которого образуется прогормон, а затем гормон. Белковые и пептидные гормоны образуются в *аппарате Гольджи* путем трансляции генетической информации, закодированной в РНК, в аминокислотную последовательность. Синтез этих гормонов ничем не отличается от синтеза других белков тела. Следует, однако, сказать, что исходно гормон образуется не в биологически активной форме, а в виде более крупной неактивной молекулы, так называемой *препроформы* гормона. Помимо аминокислотной последовательности самого гормона в этой молекуле содержится ряд дополнительных остатков, кото-

рые отщепляются под действием ферментов на этапе, называемом посттрансляционным процессингом. В окончательном виде гормон упаковывается в гранулы и хранится в них готовым для секреции. Таким образом, в процессе синтеза белковых и пептидных гормонов образуются не только сами гормоны, но и добавочные пептиды. О биологической функции этих пептидов пока известно немного, но становится все более очевидным, что в некоторых системах эти «остатки» имеют определенное биологическое значение. Синтез прогормонов осуществляется на мембранах гранулярной эндоплазматической сети (шероховатый ретикулум) эндокринной клетки. Большое значение для этих процессов имеет способность препрогормонов проникать через мембрану эндоплазматической сети в ее внутренние полости за счет того, что первые 20—25 аминокислотных остатков с N-конца у многих белковых предшественников являются одинаковыми, а на наружной мембране эндоплазматической сети имеются структуры, «узнающие» эту последовательность. В результате становится возможным внедрение молекулы препрогормона в липидный бислой мембраны и постепенное проникновение белкового предшественника во внутреннее пространство эндоплазматической сети. Везикулы с образующимся прогормоном переносятся затем в пластинчатый комплекс (комплекс Гольджи), где под действием мембранной протеиназы от молекулы прогормона отщепляется определенная часть аминокислотной цепи. В результате образуется гормон, который поступает в везикулы, содержащиеся в комплексе Гольджи. В дальнейшем эти везикулы сливаются с плазматической мембраной и высвобождаются во внеклеточное пространство. Поскольку многие полипептидные гормоны образуются из общего белкового предшественника, изменение синтеза одного из этих гормонов может приводить к параллельному изменению (ускорению или замедлению) синтеза ряда других гормонов. Так, из белка проопиокортина образуются кортикотропин и липотропин, из липотропина может образоваться еще несколько гормонов: меланоцитостимулирующий гормон, эндорфин, метионин-энкефалин.

Стероидные гормоны. В эту группу входят тестостерон, эстрадиол, эстрон, прогестерон, кортизол, альдостерон и др. Эти гормоны образуются из холестерина в корковом веществе надпочечников (кортикостероиды), а также в семенниках и яичниках (половые стероиды). В малом количестве половые стероиды могут образовываться в корковом веществе надпочечников, а кортикостероиды — в половых железах. Свободный холестерин поступает в митохондрии, где превращается в прегненолон, который затем попадает в эндоплазматическую сеть и после этого — в цитоплазму. В корковом веществе надпочечников синтез стероидных гормонов стимулируется кортикотропином, а в половых железах — лютеинизирующим гормоном (ЛГ). Эти гормоны ускоряют транспорт эфиров холестерина в эндокринные клетки и активируют митохондриальные ферменты, участвующие в образовании прегненолона. Кроме того, тропные гормоны активируют процессы окисления сахаров и жирных кислот в эндокринных клетках, что обеспечивает стероидогенез энергией и пластическим материалом.

Кортикостероиды. Подразделяют на две группы. **Глюкокортикоиды** (типичный представитель — *кортизол*) индуцируют синтез ферментов глюконеогенеза в печени, препятствуют поглощению глюкозы мышцами и жировыми клетками, а также способствуют высвобождению из мышц молочной кислоты и аминокислот, тем самым ускоряя глюконеогенез в печени.

Минералокортикоиды (типичный представитель — *альдостерон*) задерживают натрий в крови. Снижение концентрации натрия в выделяемой моче, а также секретах слюнных и потовых желез приводит к меньшим потерям воды, так как вода движется через биологические мембраны в направлении высокой концентрации солей. Стимуляция синтеза глюкокортикоидов осуществляется через систему гипоталамус—гипофиз—надпочечники. Стресс (эмоциональное возбуждение, боль, холод и т. п.), тироксин, адреналин и инсулин стимулируют секрецию кортиколиберина из аксонов гипоталамуса. Этот гормон связывается с

мембранными рецепторами аденогипофиза и вызывает секрецию кортикотропина, который с током крови попадает в надпочечники и стимулирует там образование глюкокортикоидов — гормонов, повышающих устойчивость организма к неблагоприятным воздействиям. Кортикотропин влияет слабо на синтез минералокортикоидов. Имеется дополнительный механизм регуляции синтеза минералокортикоидов, осуществляющийся через так называемую ренин-ангиотензиновую систему. Рецепторы, реагирующие на давление крови, локализованы в артериолах почек. При снижении давления крови эти рецепторы стимулируют секрецию ренина почками. Ренин является специфической эндопептидной, отщепляющей от глобулина крови С-концевой декапептид, который называют «ангиотензин I». От ангиотензина I карбоксипептидаза (ангиотензин-превращающий фермент, расположенный на наружной поверхности эндотелия кровеносных сосудов) отщепляет два аминокислотных остатка и образует октапептид ангиотензин II — гормон, к которому на мембране клеток коркового вещества надпочечников имеются специальные рецепторы. Связываясь с этими рецепторами, ангиотензин II стимулирует образование альдостерона, который действует на дистальные каналцы почек, потовые железы, слизистую оболочку кишечника и увеличивает в них реабсорбцию ионов Na^+ , Cl^- и HCO_3^- . В результате в крови повышается концентрация ионов Na^+ и снижается концентрация ионов Cl^- и K^+ . Эти эффекты альдостерона полностью блокируются ингибиторами синтеза белка.

Половые стероиды. Андрогены (мужские половые гормоны) продуцируются интерстициальными клетками (гандулоцитами) семенников и в меньшем количестве яичниками и корковым веществом надпочечников. Основным андрогеном является тестостерон. Этот гормон может претерпевать изменения в клетке-мишени — превращаться в дигидротестостерон, который обладает большей активностью, чем тестостерон. Следует отметить, что ЛГ, который стимулирует начальные этапы биосинтеза стероидов в эндокринной железе, ак-

тивирует также превращение тестостерона в дигидротестостерон в клетке-мишени, тем самым, усиливая андрогенные эффекты.

Эстрогены (женские половые гормоны) в организме человека в основном представлены эстрадиолом. В клетках-мишенях они не метаболизируются. Действие андрогенов и эстрогенов направлено в основном на органы воспроизведения, проявление вторичных половых признаков, поведенческие реакции. Андрогенам свойственны также анаболические эффекты — усиление синтеза белка в мышцах, печени, почках. Эстрогены оказывают катаболическое влияние на скелетные мышцы, но стимулируют синтез белка в сердце и печени. Таким образом, основные эффекты половых гормонов опосредуются процессами индукции и репрессии синтеза белка.

Тиреоидные гормоны. В эту группу входят **тироксин** и **трийодтиронин**. Синтез этих гормонов осуществляется в щитовидной железе, в которой ионы йода окисляются при участии пероксидазы до йодиниум-иона, способного йодировать тиреоглобулин — тетрамерный белок, содержащий около 120 тирозинов. Йодирование тирозиновых остатков происходит при участии пероксида водорода и завершается образованием монойодтирозинов и дийодтирозинов. После этого происходит «сшивка» двух йодированных тирозинов. Эта окислительная реакция протекает с участием пероксидазы и завершается образованием в составе тиреоглобулина трийодтиронина и тироксина. Для того чтобы эти гормоны освободились из связи с белком, должен произойти протеолиз тиреоглобулина. При расщеплении одной молекулы этого белка образуется 2—5 молекул тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3), которые секретируются в молярных соотношениях, равных 4:1. Синтез и секреция тиреоидных гормонов находятся под контролем гипоталамо-гипофизарной системы. Тиреотропин активирует аденилатциклазу щитовидной железы, ускоряет активный транспорт йода, а также стимулирует рост эпителиальных клеток щитовидной железы. Эти клет-

ки формируют фолликул, в полости которого происходит йодирование тирозина.

Катехоламины. В эту группу входят адреналин, норадреналин и дофамин. Источником катехоламинов, как и тиреоидных гормонов, служит тирозин, однако при синтезе катехоламинов метаболиту подвергается свободная аминокислота. Синтез катехоламинов происходит в аксонах нервных клеток, запасание — в синаптических пузырьках. Катехоламины, образуемые в мозговом веществе надпочечников, выделяются в кровь, а не в синаптическую щель, т. е. являются типичными гормонами. В некоторых клетках синтез катехоламинов заканчивается образованием дофамина, а адреналин и норадреналин образуются в меньшем количестве. Такие клетки есть в составе гипоталамуса. Предполагают, что пролактостатином, т. е. гормоном гипоталамуса, подавляющим секрецию пролактина, является дофамин. Известны и другие структуры мозга (например, стриарная система), которые находятся под влиянием дофамина и нечувствительны, например, к адреналину. В симпатических нервных волокнах дофамин не накапливается, а быстро превращается в норадреналин, который хранится в синаптических пузырьках. Адреналина в этих волокнах значительно меньше, чем норадреналина. В мозговом слое надпочечников биосинтез завершается образованием адреналина, поэтому норадреналина образуется в 4—6 раз меньше, а дофамина сохраняются лишь следы. Синтез катехоламинов в мозговом веществе надпочечников стимулируется нервными импульсами, поступающими по чревному симпатическому нерву. Выделяющийся в синапсах ацетилхолин взаимодействует с холинергическими рецепторами никотинового типа и возбуждает нейросекреторную клетку надпочечника. Благодаря существованию нервно-рефлекторных связей надпочечники отвечают усилением синтеза и выделения катехоламинов в ответ на болевые и эмоциональные раздражители, гипоксию, мышечную нагрузку, охлаждение и т. д. Существуют и гуморальные пути регуляции активности клеток мозгового вещества надпочечников: синтез

и выделение катехоламинов могут возрастать под действием инсулина, глюкокортикоидов, при гипогликемии.

Эйкозаноиды. В эту группу входят *простагландины*, *тромбоксаны* и *лейкотриены*. Эйкозаноиды называют гормоноподобными веществами, так как они могут оказывать только местное действие, сохраняясь в крови в течение нескольких секунд. Образуются во всех органах и тканях практически всеми типами клеток. Биосинтез большинства эйкозаноидов начинается с отщепления арахидоновой кислоты от мембранного фосфолипида или диацилглицерина в плазматической мембране. Синтетазный комплекс представляет собой полиферментную систему, функционирующую преимущественно на мембранах эндоплазматической сети. Образующиеся эйкозаноиды легко проникают через плазматическую мембрану клетки, а затем через межклеточное пространство переносятся на соседние клетки или выходят в кровь и лимфу. Скорость синтеза эйкозаноидов увеличивается под влиянием гормонов и нейромедиаторов, активирующих аденилатциклазу или повышающих концентрацию ионов Ca^{2+} в клетке. Наиболее интенсивно образование простагландинов происходит в семенниках и яичниках.

Простагландины могут активировать аденилатциклазу, тромбоксаны увеличивают активность фосфоинозитидного обмена, а лейкотриены повышают проницаемость мембран для ионов Ca^{2+} . Поскольку цАМФ и ионы Ca^{2+} стимулируют синтез эйкозаноидов, замыкается положительная обратная связь в синтезе этих специфических регуляторов. Во многих тканях кортизол тормозит освобождение арахидоновой кислоты, что приводит к подавлению образования эйкозаноидов, и тем самым оказывает противовоспалительное действие. Простагландин E_1 является мощным пирогеном. Подавлением синтеза этого простагландина объясняют терапевтическое действие аспирина.

Степень воздействия гормона на ткань-мишень пропорциональна его концентрации в крови. Содержание любого биологически активного гормона в систе-

ме кровообращения определяется сочетанием нескольких факторов. К этим факторам относятся: скорость секреции в кровь эндокринной железой; для некоторых гормонов, в частности тиреоидных, скорость активации (превращения Т4 в Т3) в крови; для липофильных гормонов, а именно стероидных и тиреоидных, степень связывания белками плазмы крови; скорость инактивации и удаления из крови (клиренса). Из всех этих факторов первый — скорость секреции в кровь — является основным, определяющим содержание гормона в системе кровообращения, в частности в условиях отсутствия физической нагрузки. Существуют два типа секреции гормона в кровь.

Конститутивная секреция представляет собой непрерывное выделение эндокринного вещества в кровь с некоторой базовой скоростью. При таком механизме секреции гормон выделяется клеткой по мере его синтеза, поскольку железа не способна его накапливать, поэтому при получении стимулирующего сигнала происходит увеличение активности синтеза и вновь синтезированный гормон выделяется непосредственно в кровяное русло путем пассивной диффузии через клеточную мембрану. Такой тип секреции характерен для стероидных и тиреоидных гормонов, которые по своим свойствам являются липофильными, как и плазматическая мембрана клетки. Конститутивная секреция регулируется изменениями уровня фосфорилирования белков, которые выступают в роли ферментов пути биосинтеза.

Регулируемая секреция представляет второй тип высвобождения гормона из эндокринной железы в кровь. В этом случае между скоростью синтеза белка и его высвобождением в кровь нет прямой зависимости, как в случае конститутивной секреции. Вместо этого эндокринные железы, которые способны к регулируемой секреции, обладают способностью накапливать синтезированный гормон. Следует отметить, что и в этом случае накопительные способности железистой клетки ограничены. На самом деле для любого отдельно взятого гормона его запас в эндокринных тканях редко превышает суточную потребность

организма. В случае регулируемой секреции стимулирующее воздействие приводит к высвобождению путем экзоцитоза накопленных везикул, содержащих гормон. В большинстве случаев для обеспечения постоянной готовности клеток к выделению гормона сигнал, вызывающий высвобождение гормона, активизирует ферментативные системы его синтеза. Обычно высвобождению запасенного гормона и активации синтетических процессов предшествует поступление в клетку ионов кальция. Такая регулируемая форма секреции наблюдается для белково-пептидных гормонов и катехоламинов. Как при конститутивной, так и при регулируемой секреции гормонов стимулом, регулирующим скорость секреции, обычно является: 1) изменение в плазме концентрации питательных веществ или ионов; 2) выделение нейронами нейротрансмиттеров, действующих на эндокринные клетки; 3) связывание клеточными рецепторами гормонов, выделяемых другими эндокринными железами. Как правило, все эти события взаимосвязаны между собой определенным образом. С другой стороны, изменения в секреции гормонов обычно являются результатом воздействия нескольких факторов. Ответ эндокринных желез на стимулирующее воздействие определяется чувствительной и эффективной системой обратной связи, которая передает информацию от ткани-мишени обратно к органу, выделяющему гормон. Наиболее распространенной формой регуляции скорости секреции в эндокринной системе является негативная обратная связь. Этот тип обратной связи можно наблюдать в случае, когда активность одной системы (эндокринная железа) модифицируется негативным образом, т. е. подавляется активностью другой системы (ткани-мишени), что позволяет поддерживать гомеостаз. Например, повышение концентрации глюкозы в крови стимулирует секрецию инсулина поджелудочной железой. Повышение содержания инсулина в крови способствует поглощению глюкозы мышечными клетками ткань-мишень для инсулина, а также превращению глюкозы в жир, результатом чего является нормализация содержания глюкозы в крови. Существует несколько различных видов регуляции секреции гормонов путем негативной обратной связи. Управле-

ние секрецией нескольких важных гормонов осуществляет гипоталамо-гипофизарная система. Небольшой участок в основании мозга — гипоталамус — продуцирует несколько рилизинг-гормонов или либеринов, которые переносятся портальной системой кровеносных капилляров в переднюю долю гипофиза. В этом примере нейроэндокринной функции гипоталамус выделяет гормоны-либерины, которые, попадая в переднюю долю гипофиза, изменяют там скорость секреции ряда гормонов в систему кровообращения, которая обеспечивает их транспорт ко всем тканям организма. Эти гипофизарные гормоны могут оказывать непосредственное влияние на ткани-мишени, либо активировать железы третьего уровня этой системы регуляции, стимулируя секрецию их специфических гормонов в кровеносное русло. Что касается *негативной обратной связи*, в этой нейроэндокринной системе можно выделить “короткую” и “длинную” регуляторные цепи. В качестве примера действия короткой цепи негативной обратной связи можно привести ситуацию, когда высокий уровень пролактина в крови детектируется гипоталамусом, в ответ на это там происходит выделение дофамина, который направляется в гипофиз и ингибирует секрецию гипофизом пролактина в кровеносное русло. В случае системы, состоящей из трех органов, показано существование длинной петли обратной связи. Несмотря на то, что негативная обратная связь является преобладающим механизмом регуляции, для изменения уровня секреции гормонов в организме используется также позитивная обратная связь. В случае позитивной обратной связи эндокринная железа, продуцирующая гормон, контролирует индуцированные этим гормоном изменения биологической активности ткани-мишени. Если ткань-мишень реагирует недостаточно интенсивно, эндокринная железа выделяет дополнительное количество гормона до тех пор, пока активность биологического процесса, который он регулирует, не достигнет адекватного уровня. Примером позитивной обратной связи является регуляция эндокринной функции во время родов. Окситоцин, выделяемый задней долей гипофиза, стимулирует сокращение матки. По мере прохождения родового процесса и увеличения потребности

в более сильных родовых схватках активность матки сигнализирует гипофизу о потребности увеличения секреции окситоцина, что приводит к усилению силы и частоты сокращений матки и позволяет родам завершиться благополучно. Хотя основной функцией эндокринной системы является поддержание гомеостаза, изменения внутренней среды организма и внешних условий не единственный регулятор секреции гормонов. Концентрация большинства гормонов в крови подвергается прогнозируемым флуктуациям или ритмическим колебаниям, происходящим на протяжении определенного периода времени. Наиболее хорошо изучены циркадные или суточные ритмы эндокринной системы. Наряду с суточными колебаниями уровня секреции гормонов, часто наблюдаются и регулярные пульсации с более коротким периодом, которые называются ультрадианным ритмом и накладываются на циркадный ритм. Эти периодические повышения секреции гормонов, вероятно, являются следствием возрастания активности гипоталамуса и имеют важное физиологическое значение. Известно также, что секреция гормонов изменяется и на протяжении года, хотя здесь основная масса данных была получена на животных. Годовые ритмы соответствуют изменению продолжительности светового дня, которая регистрируется шишковидной железой центральной нервной системы.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ПРИ ГИПО– И ГИПЕРФУНКЦИИ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

Гормоны гипоталамуса.

Гипоталамус служит местом непосредственного взаимодействия высших отделов ЦНС и эндокринной системы. Природа связей, существующих между ЦНС и эндокринной системой, стала проясняться в последние десятилетия, когда из гипоталамуса были выделены первые гуморальные факторы, оказавшиеся гормональными веществами с чрезвычайно высокой биологической активностью. Потребовалось немало труда и экспериментального мастерства, чтобы доказать, что эти вещества образуются в нервных клетках гипоталамуса, откуда по си-

стеме портальных капилляров достигают гипофиза и регулируют секрецию гипофизарных гормонов, точнее их освобождение (возможно, и биосинтез). Эти вещества получили сначала наименование нейрогормонов, а затем *рилизинг-факторов* (от англ. release – освобождать), или *либеринов*. Вещества с противоположным действием, т.е. угнетающие освобождение (и, возможно, биосинтез) гипофизарных гормонов, стали называть ингибирующими факторами, или *статинами*. Таким образом, гормонам гипоталамуса принадлежит ключевая роль в физиологической системе гормональной регуляции многосторонних биологических функций отдельных органов, тканей и целостного организма. К настоящему времени в гипоталамусе открыто 7 стимуляторов (либерины) и 3 ингибитора (статины) секреции гормонов гипофиза, а именно: тиролиберин, кортиколиберин, гонадолиберины (люлиберин и фоллилиберин), соматолиберин, пролактолиберин, меланолиберин, соматостатин, пролактостатин и меланостатин. В чистом виде выделено 5 гормонов, для которых установлена первичная структура, подтвержденная химическим синтезом. Установлено, что по химическому строению все гормоны гипоталамуса являются низкомолекулярными пептидами, так называемыми олигопептидами необычного строения, хотя точный аминокислотный состав и первичная структура выяснены не для всех. Приводим полученные к настоящему времени данные о химической природе шести из известных 10 гормонов гипоталамуса.

Тиреолиберин стимулирует секрецию тиреотропина и пролактина, вероятно, путем активации аденилатциклазы. Также тиреолиберин влияет на поведенческий компонент стрессорного ответа. В опытах на животных было установлено, что данный гормон оказывает специфическое воздействие на тревожность, не затрагивая все компоненты стрессорного ответа. Таким образом, можно предположить, что ТРГ действует скорее как транквилизатор, а не как седативный препарат и вероятно ТРГ можно рассматривать как потенциальный анксиолитик.

Гонадолиберин является декапептидом, состоящим из 10 аминокислот в последовательности: Пиро-Глу-Гис-Трп-Сер-Тир-Гли-Лей-Арг-Про-Гли-NH₂. В организме гонадолиберин образуется из высокомолекулярного предшественника и транспортируется в гипофиз, где стимулирует секрецию в кровь лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (гонадотропинов), которые действуют на гонады и регулируют секрецию половых стероидов. Благодаря этому гонадолиберин играет важную роль в регуляции репродуктивной функции человека и животных, стимулирует сперматогенез у самцов и созревание фолликулов у самок, индуцирует овуляцию, влияет на сексуальное поведение.

Соматолиберин недавно выделен из природных источников. Он представлен 44 аминокислотными остатками с полностью раскрытой последовательностью. Биологической активностью соматолиберина наделен, кроме того, химически синтезированный декапептид: Н-Вал-Гис-Лей-Сер-Ала-Глу-Глн-Лиз-Глу-Ала-ОН. Данный гормон стимулирует синтез и секрецию гормона роста гипофиза соматотропина.

Меланолиберин, химическая структура которого аналогична структуре открытого кольца гормона окситоцина (без трипептидной боковой цепи), имеет следующее строение: Н-Цис-Тир-Иле-Глн-Асн-Цис-ОН. Меланолиберин оказывает стимулирующее действие на синтез и секрецию меланотропина в передней доле гипофиза.

Соматостатин является циклическим тетрадекапептидом (состоит из 14 аминокислотных остатков): Он оказывает широкий спектр биологического действия; в частности, показано ингибирующее действие на синтез гормона роста в аденогипофизе, а также прямое тормозящее действие его на биосинтез инсулина и глюкагона в β- и α-клетках островков Лангерганса.

Меланостатин (меланотропинингибирующий фактор) представлен или трипептидом: Пиро-Глу-Лей-Гли-NH₂, или пентапептидом со следующей последовательностью: Пиро-Глу-Гис-Фен-Арг-Гли-NH₂. Меланостатин-антагонист меланолиберина, оказывает ингибирующее действие на синтез и секрецию ме-

ланотропина в передней доле гипофиза. Помимо перечисленных гипоталамических гормонов, интенсивно изучалась химическая природа другого гормона – **кортиколиберина**. Активные препараты его были выделены как из ткани гипоталамуса, так и из задней доли гипофиза; Гипоталамические гормоны непосредственно влияют на секрецию (точнее, освобождение) «готовых» гормонов и биосинтез этих гормонов *de novo*.

Если рассматривать характерные сбои в работе гипоталамуса, то на первое место выходит такое нарушение как гиперпролактинемия. Это состояние вызывается гиперфункцией гипоталамуса, в отношении такого гормона как пролактин. Если нарушения гипоталамуса происходят в организме женщины, то это всегда приводит к нарушениям связанным с менструальным циклом. Но нарушения эти, как правило, не носят временный характер, а принимают довольно тяжелые формы. Если в гипоталамусе происходит сбой, в результате которого включаются механизмы торможения тропных функций гипофиза, то следствием этого будет гипофункция последнего на секретировании гормонов активизирующих работу щитовидной железы. Результатом этого процесса, как правило, оказывается отказ щитовидной железы выполнять свои функциональные нагрузки. В гипоталамусе может произойти сбой, при котором затормозится выработка такого гормона как кортизон. Если подобного рода нарушение произойдет в раннем возрасте, то ребенок может остановить свой рост.

Гормоны гипофиза

Главная железа внутренней секреции, вырабатывающая ряд пептидных гормонов, непосредственно регулирующих функцию периферических желез, - гипофиз. Общепринятым остается деление гипофиза на две доли, различные по развитию, строению и функциям: переднюю дистальную - аденогипофиз и заднюю – нейрогипофиз. Гипофиз через свои гормоны осуществляет разнообразные функции. В его передней доле вырабатываются *адренотропный (АКТГ), тиреотропный (ТТГ), фолликулостимулирующий (ФСГ), лютеинизирующий (ЛГ), липотропные* гормоны, а также гормон роста - *соматотропный*

(СТГ) и пролактин. В промежуточной доле синтезируется меланоцитостимулирующий гормон (МСГ), а в задней накапливается вазопрессин и окситоцин.

1. Из гормонов передней доли гипофиза наиболее изучен **АКТГ**. Он вырабатывается базофильными клетками. Основная его физиологическая функция - стимуляция биосинтеза и секреция стероидных гормонов корой надпочечников. АКТГ также проявляет меланоцитостимулирующую и липотропную активность.

2. Тиреотропный гормон (ТТГ) - тиреотропин - основной регулятор развития и функционирования щитовидной железы, процессов синтеза и секреции тиреоидных гормонов. Этот сложный белок - гликопротеид - состоит из альфа- и бета-субъединиц. Структура первой субъединицы совпадает с альфа-субъединицей лютеинизирующего гормона. Более того, она в значительной степени совпадает у разных видов животных.

3. Гонадотропные гормоны (гонадотропины) представлены в организме в виде **ЛГ** и **ФСГ**. Функциональное предназначение этих гормонов в целом сводится к обеспечению репродуктивных процессов у особей обоего пола. Они, как и ТТГ, являются сложными белками - гликопротеидами. ФСГ индуцирует созревание фолликулов в яичниках у самок и стимулирует сперматогенез у самцов. ЛГ вызывает у самок разрыв фолликула с образованием желтого тела и стимулирует секрецию эстрогенов и прогестерона. У самцов этот же гормон ускоряет развитие интерстициальной ткани и секрецию андрогенов. Эффекты действия гонадотропинов зависимы друг от друга и протекают синхронно. Динамика секреции гонадотропинов у женщин меняется в ходе менструального цикла и достаточно подробно изучена. В преовуляторную (фолликулярную) фазу цикла содержание ЛГ находится на довольно низком уровне, а ФСГ - увеличено. По мере созревания фолликула секреция эстрадиола повышается, что способствует повышению продуцирования гипофизом гонадотропинов и возникновению

циклов как ЛГ, так и ФСГ, т. е. половые стероиды стимулируют секрецию гонадотропинов.

4. В процессах репродукции активное участие принимает еще один гормон - **пролактин** (лактогенный гормон). Основные физиологические свойства пролактина у млекопитающих проявляются в виде стимуляции развития молочных желез и лактации, роста сальных желез и внутренних органов. Он способствует проявлению эффекта стероидов на вторичные половые признаки у самцов, стимулирует секреторную активность желтого тела у мышей и крыс и участвует в регуляции жирового обмена. Много внимания уделяется пролактину в последние годы как к регулятору материнского поведения, такая полифункциональность объясняется его эволюционным развитием.

5. Еще более широким спектром действия, чем пролактин, обладает гормон роста - **соматотропин**. Как и пролактин, он вырабатывается ацидофильными клетками аденогипофиза. СТГ стимулирует рост скелета, активизирует биосинтез белка, дает жиромобилизующий эффект, способствует увеличению размеров тела. Кроме того, он координирует обменные процессы. Участие гормона в последних подтверждается фактом резкого увеличения его секреции гипофизом, например, при снижении содержания сахара в крови. Химическая структура этого гормона человека в настоящее время полностью установлена - 191 аминокислотный остаток. Необходимо подчеркнуть большую видовую специфичность рассматриваемого гормона - например, СТГ животного происхождения неактивен у человека. Это объясняется как реакцией между рецепторами СТГ человека и животных, так и строением самого гормона.

6. В аденогипофизе синтезируется много как пептидных, так и белковых веществ, обладающих жиромобилизующим действием, а тропные гормоны гипофиза - АКТГ, СТГ, ТТГ и другие - оказывают *липотропное* действие. В последние годы особо выделены бета- и у-липотропные гормоны (ЛПГ). Наиболее подробно изучены биологические свойства бета-ЛПГ, который, помимо липо-

тропной активности, оказывает также меланоцитостимулирующее, кортикотропинстимулирующее и гипокальциемическое действие, а также дает инсулиноподобный эффект.

7. Меланоцитостимулирующий гормон, синтезирующийся в промежуточной доле гипофиза, по своей биологической функции стимулирует биосинтез кожного пигмента меланина, способствует увеличению размеров и количества пигментных клеток меланоцитов в кожных покровах земноводных. Эти качества МСГ используются при биологическом тестировании гормона. Различают два типа гормона: альфа- и бета-МСГ. Показано, что альфа-МСГ не обладает видовой специфичностью и имеет одинаковое химическое строение у всех млекопитающих. Следует отметить, что альфа-МСГ обладает некоторой адренокортикотропной активностью, и в настоящее время доказано его влияние на поведение животных и человека.

8. В задней доле гипофиза скапливаются **вазопрессин** и **окситоцин**, которые синтезируются в гипоталамусе. Вазопрессин и окситоцин - первые гипофизарные гормоны с полностью установленной аминокислотной последовательностью. По своей химической структуре они представляют собой нонапептиды с одним дисульфидным мостиком. Рассматриваемые гормоны дают разнообразные биологические эффекты: стимулируют транспорт воды и солей через мембраны, оказывают вазопрессорное действие, усиливают сокращения гладкой мускулатуры матки при родах, повышают секрецию молочных желез. Основным биологическим эффектом окситоцина у млекопитающих связан со стимуляцией сокращения гладких мышц матки при родах и мышечных волокон вокруг альвеол молочных желез, что вызывает секрецию молока. Вазопрессин стимулирует сокращение гладких мышечных волокон сосудов, оказывая сильное вазопрессорное действие, однако основная роль его в организме сводится к регуляции водного обмена, откуда его второе название антидиуретического гормона. В небольших концентрациях вазопрессин оказывает мощное антидиуретическое действие – стимулирует обратный ток воды через мембраны почечных

канальцев. В норме он контролирует осмотическое давление плазмы крови и водный баланс организма человека. Следует отметить, что вазопрессин обладает более высокой, чем окситоцин, антидиуретической активностью, тогда как последний сильнее действует на матку и молочную железу. Основным регулятором секреции вазопрессина является потребление воды, в почечных канальцах он связывается с рецепторами в цитоплазматических мембранах с последующей активацией в них фермента аденилатциклазы. Под влиянием избыточной продукции соматотропного гормона у детей происходит усиление роста, развивается гигантизм: рост может достигать 240-250 см. Если гиперфункция гипофиза развивается у взрослого, когда рост тела уже прекратился, увеличиваются отдельные части тела: руки, ноги, язык, нос, нижняя челюсть, органы грудной и брюшной полостей. Это заболевание называется акромегалией. При недостатке гормона в раннем возрасте человек остается карликом. Вследствие гипофункции гипофиза у взрослых иногда возникают глубокие изменения в обмене веществ, что приводит, либо к общему ожирению (гипофизарное ожирение), либо к резкому похуданию (гипофизарная кахексия). Гипофункция нейрогипофиза является причиной несахарного диабета (несахарное мочеизнурение), характеризующегося выделением чрезвычайно больших количеств жидкости с мочой. При этом нарушен обратный процесс всасывания воды в канальцах почек. При этом заболевании выделяется до 10 л мочи и более и появляется неутолимая жажда. Гипопродукция андренокортикотропного гормона вызывает развитие вторичного гипокортицизма. Гипопродукция тиреотропного гормона вызывает гипотиреоз, а гиперпродукция - усиление функции щитовидной железы. Гипопродукция лютеинизирующего гормона ведет к развитию гипогонадизма, а гиперпродукция - к гипергонадизму.

Гормоны щитовидной железы

Щитовидная железа (ЩЖ) представляет собой самую большую эндокринную железу всего организма. Щитовидная железа вырабатывает два гормона: ***3,5,3'-трийодтиронин (Т3)*** и ***3,5,3',5'-тетрайодтиронин (Т4, тироксин)***. Помимо

этих гормонов имеется также гормон пептидной природы – *кальцитонин*, обеспечивающий в крови постоянную концентрацию кальция. Гормоны щитовидной железы обладают специфической чертой. Для их биологической активности требуется микроэлемент йод, который в малых количествах присутствует в пище и воде. Превращение минерального йода в форму, способную включаться в состав органических веществ осуществляется с помощью сложного механизма и может идти лишь в одном органе человеческого организма - щитовидной железе. Способность концентрировать в тканях йод не уникальна для щитовидной железы. Гормоны щитовидной железы Т4 и Т3 – это важнейшие регуляторы обмена веществ. Они «несут» ответственность за производство и использование энергии каждой тканью и клеткой нашего организма. Как видно, гормоны щитовидки играют в нашем теле главную роль. Если их очень мало, то организму труднее работать, а если много, то появляется чрезмерная активность или гипервозбудимость. Основные гормоны (Т3 и Т4) «следят» за протеканием любого обменного клеточного процесса в человеческом организме:

- Активация синтеза белка, который необходим для формирования вновь появившихся клеток;
- Увеличение выделения тепла в теле человека;
- Правильность работы кишечника, образования жиров, белков и глюкозы, а также увеличение уровня глюкозы в крови;
- Нормальное развитие центральной нервной системы (ЦНС), тем более головного мозга (особенно важно для детей);
- Стимуляция расщепления жиров, что ведёт к снижению веса;
- Образование эритроцитов;
- Анаболический эффект, т.е. рост и созревание организма, а также дифференцировка костей;
- Корректное развитие половых органов, а также правильное выделение половых гормонов.

Нарушение функции щитовидной железы выражается либо снижением, либо усилением секреции гормонов. В первом случае, при гипofункции щитовидной железы (гипотиреозе) в результате дефицита тиреоидных гормонов у детей раннего возраста развивается *кретинизм* - заболевание, проявляющееся задержкой роста, полового и психического развития (вплоть до слабоумия), нарушением развития костной си-

стемы. Гипотиреоз у взрослых вызывает микседему (слизистый отек). Это заболевание проявляется снижением основного обмена, нарушением белкового обмена и выраженным отеком тканей. Во втором случае, при гиперфункции щитовидной железы (гипертиреозе), в результате избытка тироксина и трийодтиронина резко усиливаются обменные процессы, сопровождающиеся дополнительным выделением тепла, наблюдается клиника диффузного токсического зоба – *Базедова болезнь* – с экзофтальмом (пучеглазием), сопровождающийся уменьшением массы тела, слабостью в мышцах рук и ног, дрожанием конечностей, похуданием, увеличением частоты сердечных сокращений, повышенной раздражительностью и др.)

Биологическая роль паратгормона

Паратгормон (ПТГ) - одноцепочечный полипептид, состоящий из 84 аминокислотных остатков, действие которого направлено на повышение концентрации ионов кальция и снижение концентрации фосфатов в плазме крови. ПТГ синтезируется в паращитовидных железах в виде предшественника - препрогормона, содержащего 115 аминокислотных остатков. Во время переноса в ЭР от препрогормона отщепляется сигнальный пептид, содержащий 25 аминокислотных остатков. Образующийся прогормон транспортируется в аппарат Гольджи, где происходит превращение предшественника в зрелый гормон, включающий 84 аминокислотных остатка (ПТГ1-84). Паратгормон упаковывается и хранится в секреторных гранулах (везикулах). Секреция ПТГ регулируется уровнем ионов кальция в плазме: гормон секретруется в ответ на снижение концентрации кальция в крови. Органы-мишени для ПТГ - кости и почки. В почках ПТГ стимулирует реабсорбцию кальция в дистальных извитых канальцах и тем самым снижает экскрецию кальция с мочой, уменьшает реабсорбцию фосфатов. В костной ткани при связывании паратгормона с рецепторами клеток-мишеней остеобласты начинают усиленно секретировать инсулиноподобный фактор роста 1 и цитокины. Эти вещества стимулируют метаболическую активность остеокластов. В частности, ускоряется образование ферментов, та-

ких как щелочная фосфатаза и коллагеназа, которые воздействуют на компоненты костного матрикса, вызывают его распад, в результате чего происходит мобилизация Ca^{2+} и фосфатов из кости во внеклеточную жидкость. Кроме того, паратгормон индуцирует синтез кальцитриола, который усиливает всасывание кальция в кишечнике. Таким образом, паратгормон восстанавливает нормальный уровень ионов кальция во внеклеточной жидкости как путём прямого воздействия на кости и почки, так и действуя опосредованно (через стимуляцию синтеза кальцитриола) на слизистую оболочку кишечника, увеличивая в этом случае эффективность всасывания Ca^{2+} в кишечнике. Снижая реабсорбцию фосфатов из почек, паратгормон способствует уменьшению концентрации фосфатов во внеклеточной жидкости. В результате дефицита паратгормона (гипопаратиреозе) у больных возникает судорожное сокращение скелетной мускулатуры, непосредственной причиной которой является снижение уровня кальция в крови. При гипопаратиреозе у детей (с врожденной недостаточностью паращитовидных желез) нарушается рост костей и наблюдаются длительные судороги определенных групп мышц. Гиперпаратиреоз вызывается злокачественными опухолями паращитовидных желез. В результате избытка паратгормона развивается болезнь Реклингхаузена, проявляющаяся преимущественно в поражении скелета и почек. Кроме того, избыток паратгормона вызывает первичные изменения в костях, за счет активации остеокластов, разрушающих костную ткань с высвобождением кальция. Падение уровня кальция в крови (недостаток кальция в пищевом рационе, незлокачественная опухоль паращитовидной железы, рахит) вызывает повышенную секрецию паратгормона, что в свою очередь повышает активность остеокластов. В результате чего, уровень кальция в крови повышается, но кости становятся хрупкими. Отмечается нарушение углеводного обмена в костях. Развивается почечная недостаточность. Больные жалуются на боли в костях, слабость, преждевременное выпадение зубов, резкое похудание.

Биологическая роль кальцитонина

Кальцитонин представляет собой пептидный гормон, состоящий из 32 аминокислотных остатков, который секретируется преимущественно парафолликулярными клетками щитовидной железы (С-клетками). Уровень секреции кальцитонина регулируется сывороточной концентрацией ионов кальция и в высокой степени зависит от возраста и пола. Элиминация кальцитонина осуществляется печенью и почками. Пептид служит также маркером медуллярной карциномы щитовидной железы - одной из сигнальных опухолей синдрома множественных эндокринных неоплазий II типа. Кальцитонин осуществляет:

- Торможение резорбции костной ткани, снижая активность остеокластов;
- Стимулирует остеобласты;
- Подавляет канальцевую реабсорбцию кальция в почках, усиливая его экскрецию;
- Тормозит всасывание кальция в тонкой кишке.

Кальцитонин вызывает угнетение функциональной активности клеточных популяций остеокластов и остеоцитов и, следовательно, ингибирует резорбцию костной ткани. Этот компонент антигиперкальциемического действия опосредован прямым влиянием кальцитонина на остеолитическую активность, развивается в течение нескольких минут с момента стимуляции и является независимым от саморегуляторных механизмов костной ткани и функции почек, тонкого кишечника. В случаях нарушения сравнительной стабильности костного матрикса (повышение мобильности) действие кальцитонина может привести к развитию гипокальциемии и гипофосфатемии. В почках кальцитонин усиливает экскрецию фосфатов, ионов кальция и натрия, угнетает активность 1 α -гидроксилазы, что уменьшает синтез кальцитриола (биологически активной формы витамина D₃). Биосинтез и секреция кальцитонина регулируется сывороточной концентрацией кальция. При возрастании уровня кальция в крови прямо пропорционально увеличивается продукция кальцитонина и наоборот. При низкой сывороточной концентрации ионов кальция содержание кальцитонина находится на предельно низком или не определяемом уровне. Окончательно роль кальцитонина в регуляции кальциевого гомеостаза все же не ясна. Так, пациенты, перенесшие тотальную тиреоидэктомию, у кото-

рых уровень сывороточного кальцитонина находится ниже пределов детекции, характеризуются нормальными показателями обмена кальция и состояния костной системы. Понижение уровня кальцитонина и последующее за этим нарушение депонирования кальция в костях приводят к остеопорозу. При этом уровень кальция в крови остается нормальным или повышается. При недостатке в крови кальция происходит освобождение кальция из костей, а как следствие этого - размягчение костей. Существует злокачественная опухоль щитовидной железы, растущая из С – клеток. Такая опухоль называется медуллярный рак. Его отличительной особенностью является значительное повышение в крови кальцитонина. Этот факт используется для ранней диагностики медуллярного рака. В том числе у новорожденных детей от родителей, болеющих медуллярным раком, так как эта болезнь является семейной и повторяется в каждом поколении. Если в крови избыток кальция в условиях гиперфункции желез, кальций откладывается в необычных для него местах: в сосудах, аорте, почках.

Биологическая роль кортикостероидов (гормонов надпочечников)

К настоящему времени из коркового вещества надпочечников человека, свиньи и быка выделено около 50 различных соединений, которым дано общее название «кортикоиды», или «кортикостероиды». Общее число всех стероидов, которые синтезируются в надпочечниках многих животных, приближается к 100, однако биологической активностью наделены не все кортикостероиды. В зависимости от характера биологического эффекта гормоны коркового вещества надпочечников условно делят на глюкокортикоиды (кортикостероиды, оказывающие влияние на обмен углеводов, белков, жиров и нуклеиновых кислот) и минералокортикоиды (кортикостероиды, оказывающие преимущественное влияние на обмен солей и воды). К первым относятся кортикостерон, кортизон, гидрокортизон (кортизол), 11-дезоксикортизол и 11-дегидрокортикостерон, вторым - дезоксикортико-стерон и альдостерон. У человека и большинства животных наиболее распространены 5 гормонов коркового вещества надпочечников. Установлено, что предшественником кортикостероидов является холесте-

рин(ол) и процесс стероидогенеза, как и нормальное гистологическое строение и масса надпочечников, регулируется АКТГ (адренкортикотропный гормон) гипофиза. В свою очередь синтез АКТГ в гипофизе, а значит, и кортикостероидов в корковом веществе надпочечников регулируется гипоталамусом, который в ответ на стрессовые ситуации секретирует кортиколиберин.

Глюкокортикоиды оказывают разностороннее влияние на обмен веществ в разных тканях. В мышечной, лимфатической, соединительной и жировой тканях глюкокортикоиды, проявляя катаболическое действие, вызывают снижение проницаемости клеточных мембран и соответственно торможение поглощения глюкозы и аминокислот; в то же время в печени они оказывают противоположное действие. Конечным итогом воздействия глюкокортикоидов является развитие гипергликемии, обусловленной главным образом глюконеогенезом. Доказано индуцирующее действие кортизона и гидрокортизона на синтез в ткани печени некоторых белков-ферментов: триптофанпирролазы, тирозин-трансаминазы, серин- и треониндегидратаз и др., свидетельствующее, что гормоны действуют на первую стадию передачи генетической информации - стадию транскрипции, способствуя синтезу мРНК.

Минералокортикоиды (дезоксикортикостерон и альдостерон) регулируют главным образом обмен натрия, калия, хлора и воды; они способствуют удержанию ионов натрия и хлора в организме и выведению с мочой ионов калия. По-видимому, происходит обратное всасывание ионов натрия и хлора в канальцах почек в обмен на выведение других продуктов обмена, в частности мочевины. Альдостерон получил свое название на основании наличия в его молекуле альдегидной группы у 13-го углеродного атома вместо метильной группы, как у всех остальных кортикостероидов. Альдостерон - наиболее активный минералокортикоид среди других кортикостероидов; в частности, он в 50-100 раз активнее дезоксикортикостерона по влиянию на минеральный обмен. В то же время глюкокортикоиды помимо регуляции обмена углеводов стимулируют деятельность сердечной мышцы, подавляют иммунитет, проявляют противовоспа-

лит, действие. Минералокортикоиды оказывают действие на центральную нервную систему, проницаемость мембран. Вопреки ранее принятому взгляду на кортикоиды как на катаболические, стероиды, они проявляют избирательное, анаболическое действие, в частности гепатотропное, лиентропное. При избытке гормона альдостерона повышается концентрация Na^+ в крови, возрастает ее осмотическое давление, происходит задержка воды в организме и повышается артериальное давление. Дефицит гормона приводит к снижению уровня Na^+ в крови и тканях и повышению уровня K^+ . Потеря Na^+ сопровождается потерей тканевой жидкости - обезвоживанием. Таким образом, альдостерон участвует в регуляции водно-солевого обмена. У человека гипофункция надпочечных желез приводит к тяжелому заболеванию - так называемой *бронзовой*, или *аддисоновой*, болезни. Оно характеризуется похуданием, быстрой утомляемостью, мышечной слабостью, человек не может производить физическую работу, появляется бронзовая окраска кожи.

Гипо- и гиперфункции других эндокринных желез

Вилочковая железа (тимус)

Существует определенная взаимосвязь между возрастом и активностью вилочковой железы. Наибольшая активность наблюдается в раннем детском возрасте с последующим постепенным угасанием. С гипофункцией вилочковой железы некоторые исследователи связывают возникновение заболеваний крови (анемия, лейкозы). С гиперплазией вилочковой железы (как результат повышения ее активности) связывают возникновение так называемого тимико-лимфатического статуса, характеризующегося не только чрезмерным разрастанием ее паренхимы, но и увеличением лимфоидных органов (лимфатических узлов, селезенки, небных миндалин) с одновременным недоразвитием сердечно-сосудистой системы. У лиц с тимико-лимфатическим статусом кожные покровы бледные, лицо одутловато, амимично; отмечается слабое развитие мускулатуры и склонность к ожирению. Иммуниетет снижен.

Поджелудочная железа

Недостаточная выработка железой инсулина приводит к развитию сахарного диабета (сахарного мочеизнурения), заболевания сопровождающего гипергликемией (повышением уровня сахара в крови). Наоборот, при различных состояниях, сопровождающихся повышением концентрации инсулина в крови (передозировка больным инсулина, опухоль поджелудочной железы) наблюдается гипогликемия (резкое снижение уровня глюкозы).

Шишковидное тело (эпифиз)

При гипофункции шишковидного тела в нем резко снижается продукция антигипоталамического фактора, что в свою очередь вызывает ускорение секреции гипофизом гонадотропных гормонов. Называется заболевание «ранняя макрогенитосомия». Болеют преимущественно мальчики. У них резко выражены признаки полового и физического развития. Размеры наружных половых органов (полового члена, яичек, мошонки) увеличивается до размеров взрослого человека. Возникает сперматогенез, выражены вторичные половые признаки: рост бороды, усов, волосяного покрова в области лобка и подмышек и др. Экспериментальным путем было выявлено влияние мелатонина на рост и половое созревание молодых особей. Гиперпродукция гормона в раннем возрасте приводит к задержке роста и полового созревания, а у взрослых людей наблюдаются нарушения половой функции, снижается вес половых желез (яичников, яичек). С гиперфункцией шишковидного тела связывают отдельные случаи проявления гипогенитализма.

ПАТОЛОГИЯ СЕКРЕЦИИ ИНСУЛИНА, ГЛЮКАГОНА, АДРЕНАЛИНА.

Инсулин (от лат. insula — остров) — это гормон пептидной природы, образуется в бета-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Оказывает многогранное влияние на обмен практически во всех тканях. Основное действие инсулина заключается в снижении концентрации глюкозы в крови. Инсулин увеличивает проницаемость плазматических мембран для глюкозы, активирует ключевые ферменты гликолиза, стимулирует образование в печени и мышцах из глюкозы гликогена, усиливает синтез жиров и белков. Кроме того, инсулин

подавляет активность ферментов, расщепляющих гликоген и жиры. То есть, помимо анаболического действия, инсулин обладает также и антикатаболическим эффектом. Синтез и выделение инсулина представляют собой сложный процесс, включающий несколько этапов. Первоначально образуется неактивный предшественник гормона, который после ряда химических превращений в процессе созревания превращается в активную форму. Главным стимулятором освобождения инсулина является повышение уровня глюкозы в крови. Дополнительно образование инсулина и его выделение стимулируется во время приёма пищи, причём не только глюкозы или углеводов. Секрцию инсулина усиливают аминокислоты, особенно лейцин и аргинин, некоторые гормоны гастроэнтеропанкреатической системы: холецистокинин, ГИП, ГПП-1, а также такие гормоны, как глюкагон, АКТГ, СТГ, эстрогены и др., препараты сульфонилмочевины. Также секрцию инсулина усиливает повышение уровня калия или кальция, свободных жирных кислот в плазме крови. Понижается секреция инсулина под влиянием соматостатина. Инсулин — это единственный гормон, снижающий содержание глюкозы в крови, это реализуется через: усиление поглощения клетками глюкозы и других веществ; активацию ключевых ферментов гликолиза; увеличение интенсивности синтеза гликогена — инсулин форсирует запасание глюкозы клетками печени и мышц путём полимеризации её в гликоген; уменьшение интенсивности глюконеогенеза — снижается образование в печени глюкозы из различных веществ; усиливает поглощение клетками аминокислот (особенно лейцина и валина); усиливает транспорт в клетку ионов калия, а также магния и фосфата; усиливает синтез жирных кислот и последующую их этерификацию — в жировой ткани и в печени инсулин способствует превращению глюкозы в триглицериды; при недостатке инсулина происходит обратное — мобилизация жиров; подавляет гидролиз белков — уменьшает деградацию белков; уменьшает липолиз — снижает поступление жирных кислот в кровь. Когда уровень глюкозы опускается ниже нормального физиологического значения, высвобождение инсулина из В-клеток замедляется (но в норме нико-

гда не останавливается). Если же уровень глюкозы падает до опасного уровня, высвобождаются так называемые контринсулярные (гипергилкемические) гормоны (наиболее известный — глюкагон клеток панкреатических островков), которые вызывают высвобождение глюкозы из клеточных запасов в кровь. Адреналин и другие гормоны стресса сильно подавляют выделение инсулина в кровь.

Глюкагон синтезируется в основном в α -клетках панкреатических островков поджелудочной железы, а также в ряде клеток кишечника. По биологическому действию глюкагон, как и адреналин, относится к гипергликемическим факторам, вызывает увеличение концентрации глюкозы в крови главным образом за счет распада гликогена в печени. Органами-мишенями для глюкагона являются печень, миокард, жировая ткань, но не скелетные мышцы. Биосинтез и секреция глюкагона контролируются главным образом концентрацией глюкозы по принципу обратной связи. Таким же свойством обладают аминокислоты и свободные жирные кислоты. На секрецию глюкагона оказывают влияние также инсулин и инсулиноподобные факторы роста. Существуют и различия в физиологическом действии: в отличие от адреналина глюкагон не повышает кровяного давления и не увеличивает частоту сердечных сокращений.

Адреналин секретруется мозговым слоем надпочечников в ответ на стрессорные стимулы. Стимулируя фосфоорилазу, адреналин вызывает гликогенолиз в печени и мышцах. В мышцах из-за отсутствия глюкозо-6-фосфатазы гликогенолиз доходит до стадии лактата, в то время как в печени основным продуктом превращения гликогена является глюкоза, которая поступает в кровь, где уровень ее повышается.

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ.

Ионы Ca^{2+} принимают участие в формировании многих структур организма, в регуляции течения метаболических процессов.

Функции кальция: стимуляция свертывания кровим; участие в контактном узнавании клеток за счет образования катионных Ca^{2+} мостиков; стабилизация формы клеток в результате взаимодействия с компонентами клеточных мембран и цитоскелета, регуляция проницаемости мембран нейронов и миоцитов, участие в мышечном сокращении, стимуляция биосинтетических и секреторных процессов, регуляция окислительного фосфорилирования. Концентрация Са в крови стабильна, ее колебания не превышают 3%. В плазме крови содержится 2,4 – 4 ммоль/л (9-11 мг%) кальция. Уровень кальция зависит от функционального состояния 3 структур организма: 1) костного аппарата – резервуара Са; 2) тонкого кишечника, который обеспечивает всасывание Са и его реабсорбцию; 3) почек, в которых осуществляется реабсорбция ионов кальция и фосфора. Уровень кальция в организме контролируется 2 гормонами: *паратгормоном* и *кальцитонином*, а также витамином D3. *Паратгормон* обладает гиперкальциемическим действием и одновременно снижает концентрацию фосфатов в крови. В кости паратгормон стимулирует мобилизацию и выход в кровь Ca^{2+} . В кишечнике паратгормон усиливает всасывание Ca^{2+} в кровь. В почках паратгормон усиливает реабсорбцию Ca^{2+} в дистальных сегментах извитых канальцев и тормозит реабсорбцию фосфатных ионов в проксимальных отделах канальцевого аппарата. Паратгормон стимулирует в почках синтез витамина D3, который усиливает всасывание Ca^{2+} и фосфатов в слизистой тонкого кишечника, мобилизует Ca^{2+} и фосфаты из костной ткани и увеличивает реабсорбцию Ca^{2+} в почках.

Кальцитонин – гипокальциемический гормон. В костной ткани кальцитонин способствует отложению Ca^{2+} . Замедляет всасывание Са и фосфатов из кишечника. В почках кальцитонин препятствует реабсорбции Ca^{2+} . В отношении уровня фосфатов в крови кальцитонин и паратгормон являются синергистами: оба гормона вызывают гипофосфатемию. Отклонения в концентрации Ca^{2+} в

крови, превышающие 3-5%, приводят к специфическому изменению интенсивности функционирования желез, секретирующих паратгормон и кальцитонин. Повышение уровня ионов Ca^{2+} в крови стимулирует секрецию кальцитонина и торможение секреции паратгормона и витамина D3. Повышение уровня ионов Ca^{2+} в крови стимулирует секрецию паратгормона и витамина D3 и тормозит секрецию кальцитонина. Гипокальцемиа – онемение и покалывание в пальцах и оклоротовой области, гиперреактивные рефлексy, спазмы мышц, тетания, судороги. У новорожденных могут наблюдаться летаргия и плохое сосание. При хронической гипокальцемии происходят переломы костей как следствие остеопороза. Гиперкальцемиа может сопровождаться кальцификацией мягких тканей.

Витамин D – группа биологически активных веществ (в том числе эргокальциферол и холекальциферол). Витамины группы D являются незаменимой частью пищевого рациона человека. Растворимы в жирах. Состоит из феролов, приобретающих активность при ультрафиолетовом облучении. В организме этот процесс осуществляется в коже. Витамин D регулирует усвоение минералов кальция и фосфора, уровень содержания их в крови и поступление их в костную ткань и зубы. Вместе с витамином A и кальцием или фосфором защищает организм от простуды, диабета, глазных и кожных заболеваний. Он также способствует предотвращению зубного кариеса и патологий дёсен, помогает бороться с остеопорозом и ускоряет заживление переломов. Витамин D производится в организме под действием ультрафиолета. Периодически находясь на солнце, человек получает витамина D в достаточном количестве. Однако гораздо больше витамина D вырабатывается в коже светлых оттенков, и в более молодой коже по сравнению с увядающей. Также витамины группы D образуются в тканях животных и в некоторых растениях. Поэтому сбалансированный рацион питания не менее важен, как дополнительный источник витамина D. В продуктах животного происхождения витамин D встречается в рыбьем жире, яичном желтке, икре, молочных продуктах, сыре, сливочном масле. Из растительных

источников витамина D известны грибы, крапива, люцерна, петрушка, хвощ. Витамины группы D препятствуют росту раковых клеток, отвечают за нормальный рост и развитие костей, предотвращают развитие остеопороза, артрита и рахита, снижают вероятность возникновения атеросклероза и диабета. Эти заболевания возможны при острой недостаточности витамина D, а при легком дефиците возникают ухудшение зрения, потеря веса и аппетита, появляется бессонница. «Гормональные» влияния витамина D, обеспечивающие всасывание кальция в кишечнике. Активная форма витамина D (1,25-дигидрохолекальциферол) обладает гормоноподобной активностью, обеспечивая всасывание кальция из кишечника. Это связано в основном с увеличением образования приблизительно через 2 сут от момента начала действия 1,25-дигидроксихолекальциферола кальцийсвязывающего белка в эпителиоцитах кишечника. Этот белок действует в щеточной каемке кишечника, обеспечивая транспорт кальция в цитоплазму клеток, откуда он затем перемещается через базолатеральную мембрану путем облегченной диффузии. Витамин D обеспечивает всасывание фосфатов в кишечнике. Фосфаты обычно всасываются в кишечнике легко, но быстрое поступление больших количеств фосфатов в организм опосредовано витамином D. Нормальная [Ca] составляет **4,25–5,25** мг%.

Гипокальциемия. Это общая [Ca] < 4,25 мг%; связана с недостаточным попаданием солнечного света, недостаточным содержанием Ca в пище, ↑ метаболической потребностью, заболеваниями печени и почек, хеляцией Ca²⁺.

Гиперкальциемию диагностируют при увеличении общего содержания общего кальция в сыворотке крови выше нормального уровня (т.е. более 5,25 мг%); повышенное поступление кальция в организм в результате его парентерального введения либо увеличения содержания и активности кальцитриола (витамина D₃), активизирующего всасывание ионизированного кальция в кишечнике; уменьшение выведения ионизированного кальция почками из-за повышенного синтеза и активности паратгормона и сниженного образования и действия ти-

реокальцитонина; усиленный выход ионизированного кальция в кровь из костной ткани, особенно вовлечённой в опухолевый процесс, а также вследствие длительного ацидоза, гиподинамии, повышенного синтеза паратгормона и сниженного образования кальцитонина. Патогенез и клиническая картина гиперкальциемии обусловлены повышением содержания Ca^{2+} в крови, интерстиции, моче и снижением его количества внутри клеток костной ткани, а также нарушением трансмембранного баланса различных катионов, особенно Mg^{2+} и K^+ . Важное место в генезе этих сдвигов занимает повышенный синтез паратгормона и недостаточное образование тиреокальцитонина. Это сопровождается развитием остеопороза (усиленной декальцификации костной ткани и резорбции её остеокластами), возникновением дистрофических процессов в костной ткани, нарушением образования фосфорно-кальциевых комплексов в ней, уменьшением плотности и прочности костей, возникновением их переломов. Гиперкальциемия, сопровождающаяся избыточным выведением кальция почками, часто приводит к кальцификации почечной ткани, развитию нефрокальциноза и кальциевых камней в почках и мочевыводящих путях.

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ВОДЫ, НАТРИЯ И КАЛИЯ.

Регуляция водно-солевого обмена происходит нервно-гормональным путём. При изменении осмотической концентрации крови возбуждаются специальные чувствительные образования (осморцепторы), информация от которых передаётся в центр, нервную систему, а от неё к задней доле гипофиза. При повышении осмотической концентрации крови увеличивается выделение антидиуретического гормона, который уменьшает выделение воды с мочой; при избытке воды в организме снижается секреция этого гормона и усиливается её выделение почками. Постоянство объёма жидкостей тела обеспечивается особой си-

стемой регуляции, рецепторы которой реагируют на изменение кровенаполнения крупных сосудов, полостей сердца и др.; в результате рефлекторно стимулируется секреция гормонов, под влиянием которых почки изменяют выделение воды и солей натрия из организма. Наиболее важны в регуляции обмена воды гормоны вазопрессин и глюкокортикоиды, натрия – альдостерон и ангиотензин, кальция – паратгормон и кальцитонин. Основным гормоном, вызывающим задержку воды в организме, является вазопрессин. Под влиянием вазопрессина в почках ускоряется обратное всасывание воды из первичной мочи в кровь, что приводит к уменьшению диуреза и задержке воды в организме. В связи с таким действием вазопрессин часто называют антидиуретическим гормоном. Удержанию воды в организме также способствует гормон коры надпочечников - альдостерон. Под влиянием альдостерона в процессе образования мочи повышается скорость обратного всасывания в кровь ионов натрия и уменьшается обратное всасывание ионов калия. Выделение воды из организма стимулируется гормоном щитовидной железы - тироксином. При избытке этого гормона усиливается выведение воды кожей.

В организме человека содержится около 3 кг минеральных (неорганических) веществ. Минеральный состав организма очень разнообразен, и в нем можно обнаружить почти все известные минеральные элементы, однако, содержание их неодинаково. Осмотическое давление зависит как от концентрации, так и от молекулярной массы растворенного вещества. Процесс регуляции объема жидкостей и концентрации электролитов отличается высокой эффективностью, поэтому в обычных условиях довольно трудно достичь разведения электролитов плазмы, потребляя достаточное количество воды. Минерально-солевой обмен – это процессы поступления и распределения ионов солей и воды во внутренней среде организма и выведения их из него. Главным фактором, поддерживающим необходимое равновесие между внеклеточным и внутриклеточным объемами жидкости, является осмотическое давление крови, играющее исключительно важную роль в обеспечении метаболического гомеостаза и поддержании уровня

кровенного давления. Осмотическое давление во внеклеточной жидкости поддерживает Na^+ . Баланс Na^+ тесно связан с обменом ионов K^+ и некоторых других ионов. Постоянство электролитного состава в организме обеспечивают альдостерон и антидиуретический гормон гипофиза вазопрессин. Все расстройства солевого обмена неразрывно связаны с обменом общей, внеклеточной и внутриклеточной воды. На электролитный баланс воздействует и кортизол, который является стрессовым гормоном, защищающим организм от любых резких изменений физиологического равновесия, воздействуя на метаболизм углеводов, белков и липидов. В сложной цепи регулирования минерально-солевого баланса участвуют также АКТГ, вызывающий моментальное увеличение секреции кортикостероидов (кортизола и др.) надпочечниками, и ренин, выделяемый почками в ответ на снижение кровяного давления или возбуждения симпатической системы. В настоящее время изучены и принимают непосредственное участие в регуляции баланса воды и натрия в организме следующие системы: антидиуретический гормон или аргининовый вазопрессин; ренин-ангиотензиновая система; натрийуретические пептиды. Главной функцией этих регуляторных гормональных систем является поддержание постоянства объема циркулирующей крови через их влияние на движение натрия и воды в почки. Эти же гормональные системы определяют количество натрия и воды в экстрацеллюлярной жидкости. Нарушения секреции гормонов, обеспечивающих гомеостаз натрия и воды, приводят к следующим заболеваниям: несахарному диабету, нефрогенному несахарному диабету, синдрому неадекватной продукции антидиуретического гормона, первичному и вторичному альдостеронизмам, гипоальдостеронизму.

Ренин-ангиотензиновая система играет важную роль при восстановлении объема крови, который может уменьшаться в результате кровотечения, обильной рвоты, поноса. При стенозе почечной артерии снижается давление в почечных клубочках и включается вся система. Однако, поскольку исходные объем и давление крови нормальны, то включение системы приводит к повышению

кровенного давления сверх нормы как вследствие сужения хронической задержки воды и NaCl. Это приводит к почечной гипертонии. На сегодняшний день врачи изучили эндокринную систему достаточно хорошо, чтобы предупреждать расстройства гормональных функций и излечивать от них. Но самые главные открытия ещё впереди. На эндокринной “карте” организма есть немало белых пятен, представляющих интерес для пытливых умов. В третьем тысячелетии учёным предстоит найти способ замедлить возрастное угасание деятельности эндокринной системы, заставив солнце человеческой жизни подольше оставаться в зените.

Общие принципы и взаимосвязь нервной и гормональной регуляции.

Организм человека и животных находится в состоянии непрерывного приспособления к условиям внешней и внутренней среды организма. Совокупность физиологических процессов, обеспечивающих равновесие организма и среды, относится к явлениям регуляции. В основе этих явлений лежит взаимосвязь всех органов и систем организма. Приспособительные изменения параметров функций ограничены границами гомеостаза, за пределами которых происходит нарушение свойств системы. Изменение параметров функций при поддержании их в границах гомеостаза происходит за счет саморегуляции. Саморегуляция – основная форма взаимодействия внутри организма. Всякое отклонение от того или иного показателя внутренней среды от нормы вызывает цепь процессов, направленных на восстановление ее относительного постоянства. На всех уровнях структурной организации системы возможны два типа регуля-

ции: по возмущению и по отклонению. Регуляция по возмущению системы возможна только для открытых систем, имеющих связи с внешней средой (например, регуляция дыхания при физической нагрузке). Регуляция по отклонению обеспечивается сравнением имеющихся параметров реакции физиологических систем с требующимися в конкретных условиях, определением степени рассогласования между ними и включением исполнительных механизмов для устранения этого рассогласования (например, регуляция рН крови). Такие системы управления, при которых выход регулируется входом, действуют по принципу обратной связи. Принято рассматривать два вида обратной связи – положительную и отрицательную. Положительная обратная связь означает, что выходной сигнал системы регуляции усиливает входной, т.е. активизация какой либо функции вызывает усиление механизмов еще более ее активирующих. Отрицательная обратная связь означает, что выходной сигнал уменьшает входной, активизация какой-либо функции подавляет механизмы регуляции. Главная роль в интеграции функций организма принадлежит нервной системе, которая быстро и точно регулирует работу всех органов, координирует деятельность различных систем, постоянно приспосабливает организм к непрерывно меняющимся условиям внешней среды. Нервная система — это совокупность специальных структур, объединяющая и координирующая деятельность всех органов и систем организма в постоянном взаимодействии с внешней средой. Одной из функций нервной системы является восприятие различных сигналов (раздражителей) внешней и внутренней среды организма. Вспомним, что воспринимать разнообразные сигналы среды существования могут любые клетки с помощью специализированных клеточных рецепторов. Однако к восприятию ряда жизненно важных сигналов они не приспособлены и не могут мгновенно передать информацию другим клеткам, которые выполняют функцию регуляторов целостных адекватных реакций организма. Воздействие раздражителей воспринимается специализированными сенсорны-

ми рецепторами. Примерами таких раздражителей могут быть кванты света, звуки, тепло, холод, механические воздействия (гравитация, изменение давления, вибрация, ускорение, сжатие, растяжение), а также сигналы сложной природы (цвет, сложные звуки, слово). Для оценки биологической значимости воспринятых сигналов и формирования на них адекватной ответной реакции в рецепторах нервной системы осуществляется их превращение в универсальную форму сигналов – нервные импульсы. Сигналы и результаты их анализа используются нервной системой для организации ответных реакции на изменения во внешней или внутренней среде, регуляции и координации функции клеток и надклеточных структур организма. Такие ответные реакции осуществляются эффекторными органами. Наиболее частыми вариантами ответных реакций на воздействия являются моторные (двигательные) реакции скелетной или гладкой мускулатуры, изменение секреции эпителиальных (экзокринных, эндокринных) клеток, инициируемые нервной системой. Принимая прямое участие в формировании ответных реакций на изменения в среде существования, нервная система выполняет функции регуляции гомеостаза, обеспечения функционального взаимодействия органов и тканей и их интеграции. Благодаря нервной системе осуществляется адекватное взаимодействие организма с окружающей средой не только через организацию ответных реакций эффекторными системами, но и через ее собственные психические реакции — эмоции, мотивации, сознание, мышление, память, высшие познавательные и творческие процессы. Головной мозг человека содержит более 100 миллиардов нервных клеток (нейронов). Скопления нервных клеток, выполняющих или контролирующих одинаковые функции, формируют в центральной нервной системе нервные центры. Структуры мозга, представленные телами нейронов, формируют серое вещество ЦНС, а отростки этих клеток, объединяясь в проводящие пути, — белое вещество. Кроме этого, структурной частью ЦНС являются глиальные клетки, формирующие нейроглию. Число глиальных клеток приблизительно в

10 раз превышает число нейронов, и эти клетки составляют большую часть массы центральной нервной системы. Нервную систему по особенностям выполняемых функций и строения делят на соматическую и вегетативную. К соматической относят структуры нервной системы, которые обеспечивают восприятие сенсорных сигналов преимущественно внешней среды через органы чувств, и контролируют работу поперечнополосатой мускулатуры. К вегетативной нервной системе относят структуры, которые обеспечивают восприятие сигналов преимущественно внутренней среды организма, регулируют работу сердца, других внутренних органов, гладкой мускулатуры, а также экзокринных и отдельных эндокринных желез. В центральной нервной системе принято выделять структуры, расположенные на различных уровнях, для которых свойственны специфические функции и роль в регуляции жизненных процессов.



Рис. 1. Функциональное деление нервной системы

Центральная нервная система выполняет несколько функций.

Интегративная: организм животных и человека представляет собой сложную высокоорганизованную систему, состоящую из функционально связанных между собой клеток, тканей, органов и их систем.

Координирующая: функции различных органов и систем организма должны протекать согласованно, так как только при таком способе жизнедеятельности возможно поддерживать постоянство внутренней среды, равно как и успешно адаптировать к изменяющимся условиям окружающей среды.

Регулирующая: центральная нервная система регулирует все процессы, протекающие в организме, поэтому при ее участии происходят наиболее адекватные изменения работы различных органов.

Трофическая: центральная нервная система осуществляет регуляцию трофики, интенсивности обменных процессов в тканях организма, что лежит в основе формирования реакций, адекватных происходящим изменениям во внутренней и внешней среде.

Приспособительная: центральная нервная система осуществляет связь организма с внешней средой путем анализа и синтеза поступающей к ней разнообразной информации от сенсорных систем. Это дает возможность перестраивать деятельность различных органов и систем в соответствии с изменениями среды.

Она выполняет функции регулятора поведения, необходимого в конкретных условиях существования.

Приспособление процессов жизнедеятельности организма, его систем, органов, тканей к меняющимся условиям среды называется регуляцией. Регуляция, обеспечиваемая совместно нервной и гормональной системами, называется нервно-гормональной регуляцией. Благодаря нервной системе организм осуществляет свою деятельность по принципу рефлекса.

Основным механизмом деятельности центральной нервной системы является

рефлекс — это ответная реакция организма на действия раздражителя, осуществляемая с участием ЦНС и направленная на достижение полезного результата.

Рефлекс в переводе с латинского языка означает «отражение». Термин «рефлекс» был впервые предложен чешским исследователем И.Г. Прохаской, который развил учение об отражательных действиях. Дальнейшее становление рефлекторной теории связано с именем И.М. Сеченова. Он полагал, что все бессознательное и сознательное совершается по типу рефлекса. Но тогда еще не существовало методов объективной оценки деятельности мозга, которые могли бы подтвердить это предположение. Позднее объективный метод оценки деятельности мозга был разработан академиком И.П. Павловым, и он получил название метода условных рефлексов. С помощью этого метода ученый доказал, что в основе высшей нервной деятельности животных и человека лежат условные рефлексы, формирующиеся на базе безусловных рефлексов за счет образования временных связей. Морфологической основой рефлекса является рефлекторная дуга, состоящая из нескольких нервных структур, которая обеспечивает осуществление рефлекса. В образовании рефлекторной дуги участвуют три вида нейронов: рецепторные (чувствительные), промежуточные (вставочные), двигательные (эффекторные). Дендрит рецепторного нейрона контактирует с рецептором, его аксон направляется в ЦНС и взаимодействует с вставочным нейроном. От вставочного нейрона аксон идет к эффекторному нейрону, а его аксон направляется на периферию к исполнительному органу. Таким образом, формируется рефлекторная дуга. Рецепторные нейроны расположены на периферии и во внутренних органах, а вставочные и двигательные находятся в ЦНС. В рефлекторной дуге различают пять звеньев: рецептор, афферентный (или центростремительный) путь, нервный центр, эфферентный (или центробежный) путь и рабочий орган (или эффлектор). Рецептор — специализированное образование, воспринимающее раздражение.

Афферентное звено дуги представляет собой рецепторный нейрон и проводит возбуждение от рецептора к нервному центру. Нервный центр образован большим числом вставочных и двигательных нейронов.

Это звено рефлекторной дуги состоит из совокупности нейронов, расположенных в различных отделах ЦНС. Нервный центр воспринимает импульсы от рецепторов по афферентному пути, осуществляет анализ и синтез этой информации, затем передает сформированную программу действий по эфферентным волокнам к периферическому исполнительному органу. А рабочий орган осуществляет свойственную ему деятельность (мышца сокращается, железа выделяет секрет и т.д.).

Специальное звено обратной афферентации воспринимает параметры совершенного рабочим органом действия и передает эту информацию в нервный центр. Нервный центр является акцептором действия звена обратной афферентации и воспринимает информацию с рабочего органа. Все рефлексы у животных и человека подразделяются на безусловные и условные.

Безусловные рефлексы - врожденные, наследственно передающиеся реакции. Безусловные рефлексы осуществляются через уже сформированные в организме рефлекторные дуги. Безусловные рефлексы видоспецифичны, т.е. свойственны всем животным данного вида. Они постоянны в течение жизни и возникают в ответ на адекватные раздражения рецепторов. Безусловные рефлексы классифицируются и по биологическому значению: пищевые, оборонительные, половые, локомоторные, ориентировочные.

Условные рефлексы - рефлексы, приобретенные организмом в процессе его индивидуальной жизни. Условные рефлексы осуществляются через вновь сформированные рефлекторные дуги на базе рефлекторных дуг безусловных рефлексов с образованием между ними временной связи в коре больших полушарий.

В основе современных представлений о рефлекторной деятельности организма находится понятие полезного приспособительного результата, для достижения которого и совершается любой рефлекс. Информация о достижении полезного приспособительного результата поступает в центральную нервную систему по звену обратной связи в виде обратной афферентации, которая является обязательным компонентом рефлекторной деятельности. Принцип обратной афферентации в рефлекторной деятельности был разработан П. К. Анохиным и основан на том, что структурной основой рефлекса является не рефлекторная дуга, а рефлекторное кольцо. При выключении любого звена рефлекторного кольца рефлекс исчезает.

Гуморальная регуляция - это разновидность биологической регуляции при которой информация передается с помощью биологически активных веществ, которые разносятся по организму кровью, лимфой, межклеточной жидкостью.

Гуморальный сигнал распространяется медленнее (с током крови в капиллярах - 0,05 мм/с), чем нервный (до 120-130 м/с); гуморальный сигнал не имеет такого точного «адресата» (нервный - очень конкретный и точный), воздействия на те органы, которые имеют к гормону рецепторы.

Таким образом, гуморальная регуляция в организме осуществляется с помощью особых органов - желез. Они обеспечивают постоянство внутренней среды, или гомеостаз. Их действие носит характер обратной связи. К примеру, такой важнейший для организма показатель, как уровень сахара в крови, регулируется гормоном инсулином в верхнем пределе и глюкагоном - в нижнем. Таков механизм действия эндокринной системы.

Гуморальная регуляция осуществляется с помощью желез. Однако в зависимости от особенностей строения данные органы объединяют в три группы: внешней (экзокринные), внутренней (эндокринные) и смешанной секреции. Примерами первой группы являются слюнные, сальные и слезные. Они характеризуются

ются наличием собственных выводных протоков. Экзокринные железы выделяют биологически активные вещества на поверхность кожи или в полости организма.

Железы внутренней секреции выделяют гормоны в кровь. Они не имеют собственных выводных протоков, поэтому гуморальная регуляция осуществляется с помощью жидкостных сред организма. Попадая в кровь или лимфу, они разносятся по всему организму, поступают к каждой его клетке. А результатом этого является ускорение или замедление различных процессов. Это может быть рост, половое и психологическое развитие, обмен веществ, деятельность отдельных органов и их систем.

Деятельность каждой железы внутренней секреции имеет "две стороны медали". Рассмотрим это на конкретных примерах. Если гипофизом выделяется избыточное количество гормона роста, развивается гигантизм, а при недостатке этого вещества наблюдается карликовость. И то, и другое является отклонением от нормального развития.

Щитовидная железа выделяет сразу несколько гормонов. Это тироксин, кальцитонин и трийодтиронин. При их недостаточном количестве у младенцев развивается кретинизм, который проявляется в отставании в умственном развитии. Если гипофункция проявляется в зрелом возрасте, она сопровождается отеком слизистой оболочки и подкожной клетчатки, выпадением волос и сонливостью. Если же количество гормонов данной железы превышает предел нормы, у человека возможно развитие базедовой болезни. Она проявляется в повышенной возбудимости нервной системы, дрожании конечностей, беспричинной тревожности. Прежде всего это выражается в обеспечении мышечной системы необходимым количеством энергии. Гормон обратного действия, который также выделяется надпочечниками, называется норадреналином. Он также имеет важнейшее значение для организма, поскольку защищает его от чрезмерной возбудимости, потери сил, энергии, быстрого изнашивания. Это еще один пример обратного действия эндокринной системы человека.

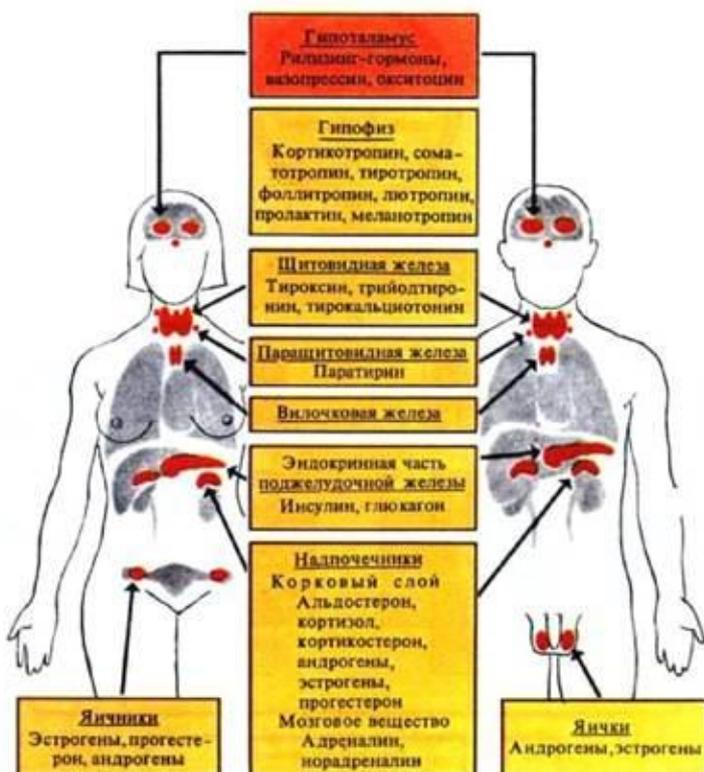
К железам смешанной секреции относятся поджелудочная и половые железы. Принцип их работы является двойным. Поджелудочная железа вырабатывает сразу два вида гормонов. Это инсулин и глюкагон. Они, соответственно, понижают и повышают уровень глюкозы в крови. В здоровом организме человека эта регуляция проходит незаметно. Однако при нарушении данной функции возникает серьезное заболевание, которое называется сахарным диабетом. Как железа внешней секреции поджелудочная выделяет пищеварительный сок. Это вещество выделяется в первый отдел тонкого кишечника - двенадцатиперстную кишку. Под его влиянием там происходит процесс расщепления сложных биополимеров до простых. Именно в этом отделе белки и липиды распадаются на составные части.

Половые железы также выделяют различные гормоны. Это мужской тестостерон и женский эстроген. Данные вещества начинают действовать еще в эмбриональный период. В ходе зародышевого развития половые гормоны влияют на формирование пола, а после формируют определенные половые признаки. Как железы внешней секреции они формируют гаметы. Человек, как и все млекопитающие животные, является раздельнополым организмом. Его половая система имеет общий план строения и представлена половыми железами, их протоками и непосредственно клетками. У женщин это парные яичники с их путями и яйцеклетки. У мужчин половая система состоит из семенников, выводящих каналов и клеток-сперматозоидов. В этом случае данные железы выступают в качестве желез внешней секреции.

Нервная и гуморальная регуляции тесно взаимосвязаны. Они работают как единый механизм. Гуморальная является более древней по своему происхождению, имеет долгосрочное влияние и действует на весь организм, поскольку гормоны разносятся кровью и поступают к каждой клетке. А нервная работает точно, в конкретное время и в определенном месте по принципу "здесь и сейчас". После изменения условий ее действие прекращается. Кроме эндокринных желез, в различных органах и тканях есть специализиро-

ванные клетки. Это гормоны паракринного действия. К ним принадлежат нейроны гипоталамуса, которые вырабатывают некоторые гормоны и нейропептиды, а также клетки APUD-системы, или системы захвата предшественников аминов и их декарбоксилирования. Примером могут служить: либерины, статины, нейропептиды гипоталамуса; интерстициальные гормоны, компоненты ренин-ангиотензиновой системы. Тканевые гормоны секретируются неспециализированными клетками разного вида, к таковым гормонам относятся: простагландины, энкефалины, компоненты каллекреикининовой системы, гистамин, серотонин. Метаболические факторы - это неспецифические продукты, которые образуются во всех клетках организма: молочная, пировиноградная кислоты, CO₂, аденозин и др, а также продукты распада при напряженном метаболизме: повышенное содержание K⁺, Ca²⁺, Na⁺.

Рис. 2 Железы внутренней секреции и их гормоны.



Специфичность действия обеспечивается тем, что гормоны взаимодействуют со специфическими рецепторами, находящимися в определенных органах-мишенях. Дистантность действие гормонов заключается в том, что органы-мишени, на которые действуют гормоны, как правило, расположены далеко от места их образования в эндокринных железах. Гормоны действуют в очень небольших количествах, в чем и проявляется их высокая биологическая активность. Так, суточная потребность для взрослого составляет: тиреоидных гормонов - 0,3 мг, инсулина - 1,5мг, андрогенов - 5мг, эстрогенов - 0,25мг и т.д. Механизм действия гормонов зависит от их структуры. Нервная регуляция осуществляется благодаря прямому влиянию симпатических и парасимпатических нервов на синтез и секрецию гормонов (нейрогипофиз, мозговой слой надпочечников), а также опосредованно, «меняя интенсивность кровоснабжения железы. Эмоциональные, юихические воздействия через структуры лимбической системы, через гипоталамус - способны существенно влиять на продукцию гормонов. Гормональная регуляция осуществляется также по принципу обратной связи: если в крови уровень гормона повышается, то в агвет на это снижается выброс тех гормонов, которые контролируют содержание данного гормона, что и приводит к уменьшению его концентрации в кроки. Например, при повышении уровня кортизона в крови, снижается выброс АКТГ (гормон стимулирующий секрецию гидрокортизона) и как следствие - снижение его уровня в крови. Другим примером гормональной регуляции может быть такой: мелатонин (гормон эпифиза) модулирует функцию надпочечников, щитовидной железы, половых желез т е. определенный гормон может влиять на содержание в крови других гормональных факторов.

Патофизиология эндокринной системы.

Нарушение центральной нейроэндокринной регуляции.

Бывает 4-х видов: поражение гипоталамуса (опухоль, травма, сосудистые нарушения). Нарушается выработка статинов и либеринов. Нарушение трансгипофизарного пути. Причины те же самые. Это приводит к повышению или понижению выработки тропных гормонов в эденогипофизе. Нарушение парагипофизарного пути ведет к изменению симпатической и парасимпатической иннервации, что приводит к нарушению мозгового слоя надпочечников, С-клеток щитовидной железы, тимуса, островкового аппарата поджелудочной железы. Нарушение механизма обратной связи. Например: нечувствительность ГТ к повышению концентрации гормонов (синдром Ищенко-Кушенга). При лечении гормонами снижается функция и атрофируются надпочечники.

В самой железе могут быть инфекционные процессы (например, поражения при менингите). Опухоли – либо гипер-, либо гиподисфункция в зависимости от вида пораженных клеток. Нарушение кровоснабжения в самой железе: кровопотеря при родах, ишемия, некроз гипофиза. Аутоиммунные поражения желез (чаще - в гипофизе) при тиреоидите Хашимото, дифтерии. Генетический дефект биосинтеза гормонов. Периферические и внежелезистые нарушения. Секреция не нарушена, но изменяется его действие на периферии: а) нарушается связь гормонов с Rrt (N-98% в связи с белками), б) инактивация гормонов At (например, АКТГ, СТГ, инсулин), в) повышенное или пониженное разрушение гормонов печени, г) нарушение гормональной рецепции. Пониженное или полное отсутствие чувствительности к гормонам. Например, синдром тестикулярной феминизации в следствие отсутствия генетических рецепторов к тестостерону. Нарушения могут быть в виде: гипер-, гипо-, и дисфункции. В зависимости от уровня эндокринные заболевания делятся на первичные и вторичные (нейроэндокринные синдромы), при поражении гипофиза.

Заболевания, связанные с патологией гипофиза.

Избыток СТГ. Этиология – 90% эозинофильная аденома гипофиза. Проявления зависят от возраста. В подростковом периоде – гигантизм. В зрелом возрасте –

акромегалия. Патогенез связан с механизмом действия СТГ. СТГ действует через соматомедины (анаболический эффект). Повышает Рt-обмен (увеличение роста мышечной ткани). Углеводный обмен - гипергликемия - сахарный диабет. Жировой обмен – снижение веса. Стимулирует образование коллагена повышает образование соединительной ткани → уменьшение мягких тканей → мышечной ткани.

Недостаточность СТГ. Этиология – гипофизарный механизм, это – генетический или приобретенный недостаток соматолиберина, либо СТГ. Псевдогипофизарный – СТГ в норме, но отсутствуют рецепторы к нему, что приводит к снижению соматолиберина, атрофия соединительной ткани, дряблая кожа, снижение липолиза – ожирение. При патологии с дефицитом ГТГ → бесплодие.

Избыточная секреция АКТГ. Чаще у женщин. Возможные причины: нейроинфекции и травмы → выброс кортикостероидов → базофильная аденома гипофиза → двусторонняя гипертрофия надпочечников. Понижение чувствительности гипоталамуса к глюкокортикоидам. Проявления связаны со стимуляцией пучковой зоны и повышением выработки кортизона.

Механизм действия: а) перmissive эффект по отношению к КХА, б) катаболизм Рt-Im дефицит, в) повышенный глюконеогенез – стероидный диабет, г) перераспределение жира – верхний тип ожирения, д) снижение синтеза коллагена – нарушается Рt каркас костей (спонтанные переломы, боли в костях). АКТГ стимулирует перевод тиразина в меланин, в результате чего, происходит гиперпигментация. АКТГ – стимулирует сетчатую зону – повышение андрогенов – гирсутизм. Из-за угнетения ГТГ (принцип обратной связи) – гипогонадизм – атрофия матки, яичников, молочных желез. ГТГ – при снижении гипогонадизм, формирование дистрофии. Гипергонадизм - истинное половое преждевременное созревание.

Недостатки аденогипофиза. При полном выключении передней доли – синдром Симмонса-Шихана (пангипопитуитаризм). Возникает при поражении более

70% ткани передней доли (концентрация гормонов падает более чем на 90%). На 1 месте – ишемический некроз – при ДВС. Обильные кровотечения при родах. Септическая эмболия сосудов гипофиза. Кровоизлияния при травмах черепа. Хромобластные аденомы гипофиза.

Клиника – крайняя степень истощения. Имеется снижение всех тропных гормонов: мышечная слабость, гипотироз, гипогонадизм. При стрессах может отсутствовать резистентность. Нарушение гормонов задней доли гипофиза (АДГ). Дефицит возникает при повреждении гипоталамуса или задней доли гипофиза. Относительный дефицит при недостаточности АДГ – дистония почечных канальцев.

Несахарный диабет. Понижение АДГ → снижение реабсорбции H_2O → полиурия (до 40 л) → гипогидратация → полидипсия. Избыток АДГ – синдром Пархона. Характеризуется: олигурией и отеками (несахарный диабет).

Патология щитовидной железы. Базедова болезнь – диффузный токсический зоб. Этиология: это – генетическое заболевание с полигенным типом наследования и аутоиммунным характером. В основном у женщин. Условия – психические травмы, вирус, высокие дозы йода.

Патогенез: генетический дефицит T_s → повышение тироидных A_t → воздействие на щитовидную железу (подобно ТТГ) → повышение тироидных гормонов. ТТГ при этом снижается или в норме. Механизм развития синдромов: активация Na-K насоса по принципу обратной связи → повышение окислительных процессов → резкое исхудание больных, повышенный распад АТФ, гипертермия ($37-38^\circ C$). Повышение чувствительности адренорецепторов к КХА – симпатические эффекты (повышение АД, тахкардия, гипергликемия, липолиз, возбуждение нервной системы). У 50% экзофтальм в следствии иммунного процесса в ретробульбарной клетчатке.

Гипотиреоз – снижение гормонов щитовидной железы. При развитии в детском возрасте – кретинизм. Большой рост и умственная отсталость. У взрослых –

микседема, в следствии накопления МПС → повышается гидрофобность тканей. Клиника: (преобладание парасимпатических эффектов). Снижение основного обмена дает равномерное ожирение.

Паращитовидные железы. Гиперпаратиреоз – аденома пара щитовидных желез. Проявляется: понижением и дальнейшим повышением активных остеокластов, усиленным синтезом коллагеназы, разрыхлением матрицы кости, выходом Ca^{2+} (перемещение скелета в мягкие ткани), остеопороз и остеофиброз (фиброзная остеодистрофия). То же происходит при понижении Са-тонина.

Гипопаратиреоз – при синдроме Ди-Джорджи. Повышение стимуляции перехода Са в кости → гипокальциноз → судорожный приступ.

Патология надпочечников.

Классификация:

- 1) Гиперкортицизм.
- 2) Недостаточность коры надпочечников.
- 3) Опухоль мозгового слоя – феохромоцитома.

Гиперкортицизм – может быть первичным и вторичным.

Первичный в свою очередь подразделяется: а) альдостерома – проявляется повышением уровня минералокортикоидов, задержкой Na^+ и H_2O , повышением ОЦК и АД. Выведение K^+ , мышечной слабостью, порезами, ССН, б) глюкокортикоидома – пучковая зона – синдром Ищенко-Кушинга, клиника та же, но нет пигментации, так как снижается АКТГ. Течение более злокачественное, в) адростерома – (сетчатая зона) – преобладание поражения мужской половой системы. У женщин вирилизация, у мальчиков синдром ложного ППС, г) кортикоидома – у мальчиков феминизм, а у девочек – ложное ППС.

Недостаточность гормонов коры надпочечников. Может быть первичная и вторичная.

Первичная недостаточность гормонов коры надпочечников – хроническая бронзовая болезнь (Аддисона). При этом растормаживается выброс АКТГ и

формируется гиперпигментация. Этиология: аутоиммунное поражение во всех зонах, имеет место дефицит всех гормонов, потеря Na^+ , полиурия, падение АД, задержка K^+ , мышечная слабость. Снижается количество андрогенов, атрофия вторичных половых признаков.

Вторичная недостаточность гормонов коры надпочечников – по клинике такая же, но нет пигментации.

Острая надпочечная недостаточность характеризуется резким падением АД (Аддиссоновый коллапс), резистентностью к катехоламинам. Синдром Уортерхауса-Фридериксена.

Дисфункция коры надпочечников. Этиология: генетический дефект ферментов, ответственных за синтез кортизола (21-гидроксилазы) – резкая недостаточность кортизола. У мальчиков рано возникают вторичные половые признаки. ГТГ снижается по принципу обратной связи, возникает атрофия яичников. У девочек формирование по мужскому типу (ложный гермафродизм). Растворяется АКТГ, а он усиливает выработку проандрогенов. Лечение кортизолом.

Нарушение функций половых желез.

Гипогонадизм – проявления зависят от возраста. До полового созревания: евнухоидизм. Нарушаются пропорции роста костей (поздно закрываются зоны роста), туловище короткое. Недостаточно выражены вторичные половые признаки. Нарушается способность к оплодотворению. У взрослых – исчезают вторичные половые признаки. Проявления зависят от пола и возраста. У женщин признаков другого пола не возникает. У мужчин – феминизация (нижний тип ожирения). Увеличение молочных желез. По этиологии гипогонадизм может быть: первичный, центральный и вторичный. Первичный гипогонадизм: а) сами половые железы, б) нечувствительность рецепторов к половым гормонам (синдром тестикулярной феминизации). Центральный гипогонадизм: поражение гипоталамуса – снижение ГТГ – гипогонадизм. У больных – булимия. Ожирение по нижнему типу.

Гипергонадизм бывает: а) изосексуальный – ППС (истинный и ложный), б) гетеросексуальный.

ППС – повышение ГТГ: а) у мальчиков до 11 лет закрытие зон роста, увеличение яичек, формирование вторичных половых признаков, б) у девочек до 9 лет появляются вторичные половые признаки, умственная отсталость. Ложная или неполная – при повышении периферических гормонов и понижении гонадотропных. Рано проявляются признаки своего пола, но наблюдается атрофия матки, яичек, яичников.

ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В основе каждого эндокринного заболевания лежит гипер-, гипо- или дисфункция той или иной железы (или группы желёз) внутренней секреции вследствие гиперплазии, гипоплазии, атрофии, склероза, опухоли и других изменений её структуры. Каждое эндокринное заболевание затрагивает все железы внутренней секреции, поскольку они тесно связаны между собой, прежде всего, через систему гипоталамус-гипофиз. Таким образом, любую эндокринопатию можно считать плюригландулярной.

Эндокринные заболевания возникают при нарушении механизмов регуляции желёз внутренней секреции. Выделяют центральный, железистый и периферический уровни регуляции.

Центральные нарушения регуляции часто приводят к эндокринопатиям. Так, тиреотоксикоз, сахарный диабет нередко развиваются после психической травмы или продолжительного нервного напряжения. Существуют трансгипофизарный (нейроэндокринный, или нейрогуморальный) и парагипофизарный (нервно-проводниковый) виды центральной регуляции.

Трансгипофизарные расстройства вызваны первичным поражением гипоталамуса или связанных с ним отделов головного мозга, нарушением выработки релизинг-факторов (нейрогормонов) с последующим изменением секреции соответствующих гормонов передней доли гипофиза. Ряд эндокринопатий разви-

вается после воздействия (травма, опухоль и т.п.) на определённые участки лимбической системы, сетчатого образования, промежуточного мозга. Эндокринная система функционирует по принципу обратной связи между гипоталамо-гипофизарным комплексом и периферическими железами внутренней секреции. Например, при задержке полового развития у мальчиков центрального происхождения снижен порог возбудимости клеток гипоталамуса и уменьшена обратная отрицательная связь к тормозному действию на них тестостерона. С другой стороны, нарушение положительной обратной связи между уровнем эстрогенов и гонадотропных гормонов приводит к ановуляторному бесплодию у женщин и поликистозу яичников.

Парагипофизарные расстройства связаны с нарушениями нервных центров и их проводящих путей. Так, после повреждения симпатической иннервации изменяется реакция коркового вещества надпочечников на стимуляцию кортикотропином.

Железистые нарушения регуляции вызваны изменением биосинтеза и секреции гормонов непосредственно в той или иной эндокринной железе. Гипофункция возникает не только вследствие гипоплазии, атрофии или некроза железы, но и при недостаточности ферментных систем и кофакторов синтеза её гормонов, блокаде механизмов их депонирования и секреции. Гиперфункция возможна при гиперплазии, опухоли железы, активации ферментов биосинтеза гормонов. Опухоли эндокринных желёз отличает автономная секреция гормонов, нарушающая принцип обратной связи гипоталамо-гипофизарной системы.

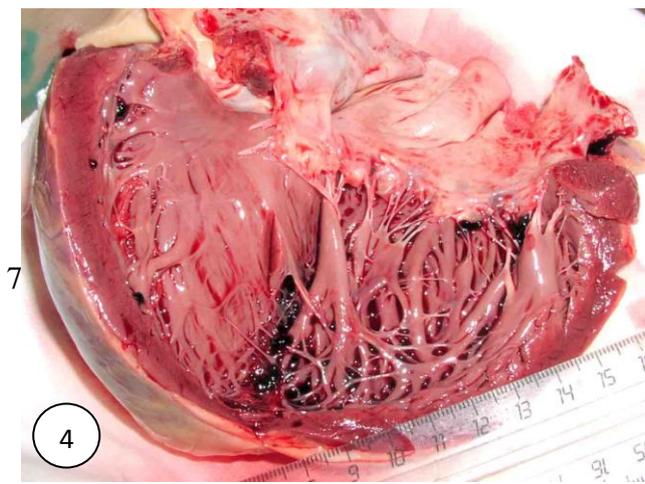
Причинами эндокринопатий могут быть наследственные или приобретённые (при инфекциях, интоксикациях) ферментопатии, дефицит белков и микроэлементов (например, йода, цинка), ионизирующее, травматическое, токсическое или иммунное поражение.

Гормональная недостаточность бывает абсолютной или относительной. Последняя означает несоответствие уровня синтеза и секреции гормонов повышенной потребности в них.

Периферические (внежелезистые) нарушения регуляции связаны с изменениями транспорта, метаболизма и биологического действия гормонов при нормальной их секреции. Многие поступающие в кровь гормоны образуют комплексы с белками плазмы, что способствует их переносу и предохраняет от преждевременного разрушения. Поэтому изменение количества и соотношения белков крови (например, при заболеваниях печени, аутоиммунных процессах) могут приводить к нарушению связывания и освобождения циркулирующих гормонов. Так, уменьшение уровня тироксинсвязывающего глобулина приводит к гипотиреозу.

Действие гормонов на эффекторные клетки-мишени может страдать при изменениях биологических мембран, активности рецепторов, пострецепторных расстройствах (антирецепторные антитела, генетические дефекты, приобретённые ферментопатии и др.). Например, при ожирении, сахарном диабете развивается инсулинорезистентность, вызванная снижением количества рецепторов к инсулину. Это уменьшает чувствительность тканей к гормону, способствует гипергликемии и ещё большему уменьшению числа инсулиновых рецепторов.

ТИРЕОТОКСИЧЕСКОЕ СЕРДЦЕ.



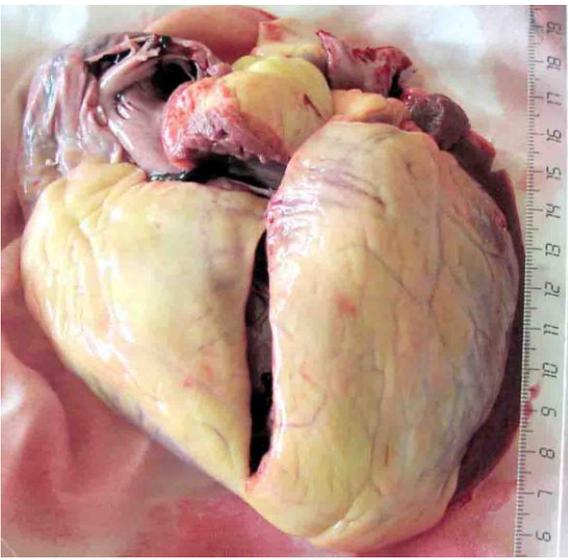


Рис. 3 Сердце увеличено в размерах за счёт гипертрофии миокарда левого желудочка.

Рис 4. В стадию декомпенсации происходит дилатация полостей сердца (4).

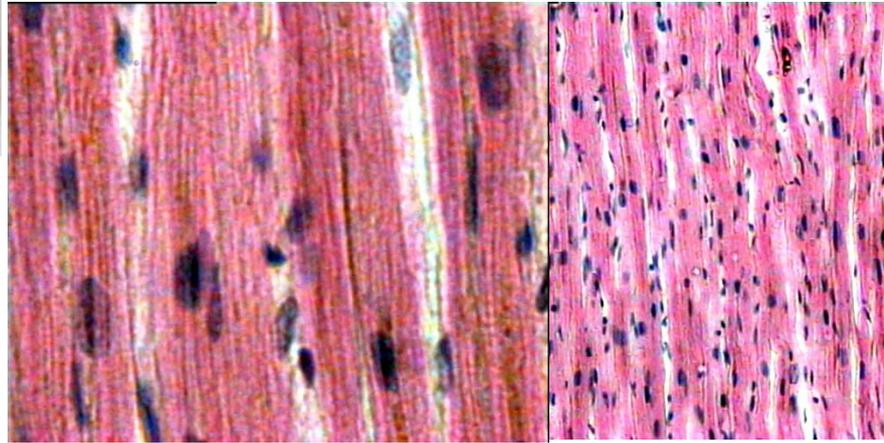


Рис. 5. Серозный отёк стромы миокарда, диффузный интерстициальный фиброз. Окраска гематоксилином и эозином (x200). Рис. 6. Дистрофия гипертрофированных кардиомиоцитов: ядра увеличены в размерах, неравномерно гиперхромны, исчезновение поперечной исчерченности и отложение отложение липофусцина (стрелка) в цитоплазме мышечных клеток. Окраска гематоксилином и эозином (x400).

Светлоклеточная аденома коры надпочечника (8370/0).



Рис.7. Доброкачественная опухоль коры надпочечника. Опухоль жёлтого или жёлто-коричневого цвета (стрелки), окружена тонкой капсулой, может состоять из нескольких узлов.

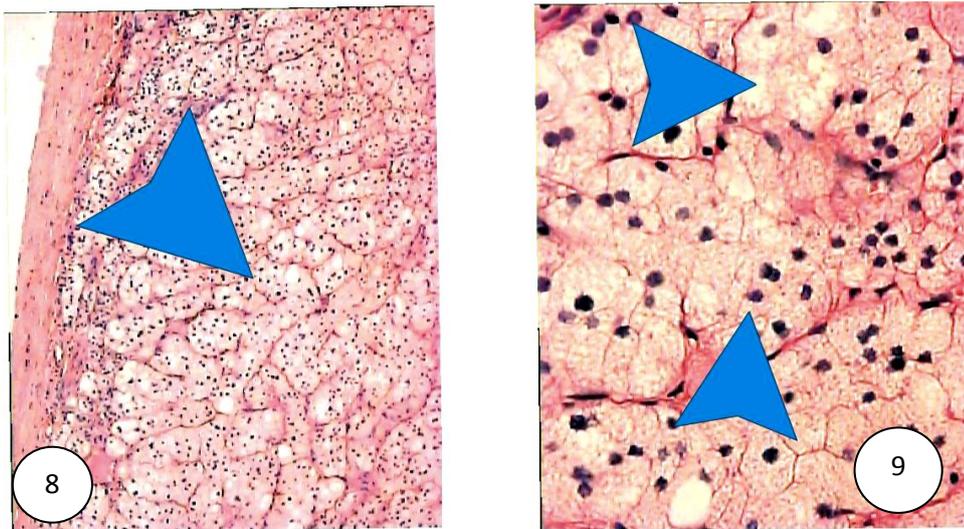


Рис. 8 Аденома состоит из крупных полигональных клеток. Окраска гематоксилином и эозином (x200).

Рис.9 Цитоплазма клеток содержит липиды, пенистого вида, ядра мелкие гиперхромные, митозы редкие. Окраска гематоксилином и эозином (x400).

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет - хроническое заболевание, вызванное абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью. Характерно нарушение всех видов обмена веществ (прежде всего, углеводного обмена, что проявляется гипергликемией), поражение сосудов (ангиопатии), нервной системы (нейропатии), патологические изменения в различных органах и тканях.

Это самое распространённое эндокринное заболевание, составляющее до 50% поражений желёз внутренней секреции. Сахарный диабет, наряду с сердечно-

сосудистыми и онкологическими заболеваниями, - наиболее частая причина инвалидности и смерти. Количество больных сахарным диабетом среди всего населения достигает 2-4%, а среди лиц старше 70 лет превышает 10%.

Этиологическая классификация сахарного диабета.

- Сахарный диабет 1 типа, проявляющийся деструкцией β -клеток панкреатических островков и абсолютной инсулиновой недостаточностью. Выделяют два его вида: аутоиммунный; идиопатический.
- Сахарный диабет 2 типа с изменениями β -клеток, приводящими к относительной инсулиновой недостаточности, и резистентностью к инсулину.
- Другие специфические типы диабета: генетические дефекты β -клеточной функции; генетические дефекты в действии инсулина; необычные формы иммуно-опосредованного диабета.
- Гестационный сахарный диабет (диабет беременных).

Сахарный диабет 1 типа

Инсулиновая недостаточность может быть осложнением какого-либо заболевания, поражающего поджелудочную железу и её островковый аппарат (вторичный сахарный диабет). Он возникает при хроническом панкреатите, различных эндокринопатиях, первичном гемохроматозе, генетических болезнях и др. Наиболее часто диагностируют сахарный диабет 1 и 2 типов.

Характерна генетическая предрасположенность с рецессивным типом наследования. Конкордантность у монозигот достигает 50%, а диабетогенные HLA-антигены выявляют у 95% больных. Иницирующие факторы: вирусные инфекции (цитомегаловирусы, вирусы Коксаки, кори, краснухи, паротита), пищевые компоненты (коровий альбумин, белок ячменя глиадин, копчёности, содержащие N-нитрозосоединения), химические вещества (стрептозотоцин, аллоксан, диазоксид и др.).

Эти факторы повреждают цитоплазматическую мембрану β -клеток и меняют их антигенные свойства. У лиц с генетической предрасположенностью образуются аутоантитела - маркёры заболевания, вызывающие воспаление островков под-

желудочной железы (инсулит) и активизирующие механизмы апоптоза β -клеток. В редких случаях (обычно у неевропейцев) поражение β -клеток вызывают неустановленные причины, тогда антител к островковым клеткам не находят (идиопатический сахарный диабет 1 типа).

В начале заболевания возникает иммунный инсулит с наличием в воспалительном инфильтрате Т-лимфоцитов (прежде всего, $CD8^+$ и $CD4^+$), В-лимфоцитов, макрофагов и естественных киллеров (NK-клеток). Т-лимфоциты взаимодействуют с молекулами антигенов системы HLA, расположенных на поверхности β -клеток, формируя антигенпредставляющие клетки. Комплекс последних с Т-лимфоцитами вызывает нерегулируемое активирование клеток иммунной системы, вырабатывающих аутоантитела. Последние повреждают β -клетки путём непосредственного контакта с ними или опосредованно - через свободные радикалы и цитокины (ИЛ- 1β , ФНО- α , γ -интерферон). Через 1-2 года после начала заболевания отмечают снижение содержания цитоплазматических антител к антигенам островков поджелудочной железы и явлений инсулита до их полного исчезновения. В деструкции β -клеток участвует и оксид азота, образуемый макрофагами или синтезируемый непосредственно в клетках островков, и ещё больше угнетающий секрецию инсулина. Этот процесс стимулирует интерлейкин- 1β , фиксированный соответствующими рецепторами на поверхности β -клеток и активирующий индуцированную NO-синтазу. Этот фермент способствует образованию оксида азота, обладающего цитотоксическим и цитостатическим действием, влияющего на структуру ДНК. Перечисленные цитокины усиливают синтез простагландинов, обладающих провоспалительным действием и увеличивающих явления инсулита, что вызывает ещё большую деструкцию β -клеток с последующей аутоиммунной реакцией. Последней способствует активация клеточно-поверхностных Fas-рецепторов и Fas-лигандов, расположенных на мембранах лимфоцитов, эндотелиальных, эпителиальных клеток и вызывающих апоптоз. Экспрессия Fas-рецепторов у больных сахарным диабетом 1 типа и лиц с высокой предрасположенностью к нему существенно сни-

жена. Это замедляет удаление активированных Т-лимфоцитов и, следовательно, активизирует аутоиммунные процессы, тем более что при этом нарушено соотношение Т-хелперов и супрессоров. Инсулит приводит к значительному понижению общего количества β -клеток, что вызывает абсолютную недостаточность инсулина. В поджелудочной железе происходят атрофия островков и разрастание соединительной ткани, хотя в первые годы заболевания можно встретить отдельные островки с компенсаторной гиперплазией β -клеток.

Сахарный диабет 2 типа

Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Риск его развития при наличии у родителей составляет до 40%, а конкордантность у монозигот - до 90%. Провоцирующие факторы: ожирение, отмечаемое у большинства больных, пожилой возраст, психические и физические травмы, старческий амилоидоз, повышение уровня кальцитониноподобного пептида и лептина. Относительная инсулиновая недостаточность и инсулинорезистентность возникают вследствие нарушений на пререцепторном, рецепторном и пострецепторном уровнях. Их развитию способствуют ожирение, увеличивающее потребность в инсулине, высокая активность контринсулярных гормонов (глюкокортикоидов, глюкагона, трийодтиронина, тироксина, катехоламинов, соматотропина и др.), отложение старческого панкреатического амилоида (амилина), возрастная инволюция клеток островков Лангерханса. У больных часто повышено количество в крови кальцитониноподобного пептида и лептина жировой клетчатки, ингибирующих инсулин.

Ожирение, как генетически предопределённое, так и приобретённое - важный фактор риска развития сахарного диабета 2 типа. Оно протекает обычно по гипертрофическому типу с увеличением размеров адипоцитов. Это снижает площадь цитоплазматических мембран и количество расположенных на них инсулиновых рецепторов на единицу массы жировой ткани. Результат - компенсаторное увеличение секреции инсулина, при этом его количество недостаточно для адипоцитов, но избыточно для клеток других тканей. Развивается относи-

тельная инсулиновая недостаточность, так как количество клеток островков Лангерханса по-прежнему в пределах возрастной нормы. Кроме того, у больных наблюдают повреждение клеточных рецепторов к инсулину, постоянное уменьшение их концентрации и чувствительности по мере роста массы тела. Поражение пострецепторного механизма транспорта глюкозы за счёт подавления синтеза белка-транспортера, особенно 4 типа (ГЛЮТ-4), расположенного в инсулинзависимых тканях, ещё более увеличивает инсулинорезистентность тканей. Причиной инсулинорезистентности могут быть и мутации гена инсулинового рецептора.

У больных сахарным диабетом 2 типа усилены процессы липолиза, гликогенолиза и глюконеогенеза, стимулируемые контринсулярным гормоном глюкагоном, содержание его в крови возрастает. При ожирении в жировой клетчатке и мышечной ткани увеличено содержание ФНО- α , ингибирующего действие инсулина. Кроме того, у пациентов отмечено падение концентрации в крови другого транспортера глюкозы ГЛЮТ-2 (он обеспечивает поступление глюкозы в β -клетку, влияя на синтез инсулина). В дальнейшем отмечают истощение функциональной способности β -клеток, чему способствует липоматоз поджелудочной железы при общем ожирении, а также очаговый амилоидоз островков, часто отмечаемый у пожилых людей. Образование этого типа локального старческого амилоида происходит из полипептида амилина, вырабатываемого β -клетками. Этот пептид - своеобразный антагонист инсулина, так как инъекции амилина экспериментальным животным приводят к выраженной гипергликемии и инсулинорезистентности. Кроме того, амилин обладает прямой цитотоксичностью по отношению к β -клеткам, а также активирует гликогенолиз. У больных часто увеличено содержание кальцитониноподобного пептида - ингибитора инсулина, снижающего усвоение глюкозы мышечной тканью. При ожирении наблюдают избыток лептина жировой клетчатки, подавляющего секрецию инсулина и способствующего развитию инсулинорезистентности. При наличии у больного инсулинорезистентности уровень сывороточного лептина

повышен независимо от массы его тела. Развитие атрофии островков и, прежде всего, β -клеток, ведёт в последующем к абсолютной инсулиновой недостаточности, характерной для тяжёлого течения сахарного диабета.

Другие типы сахарного диабета

Диабет типа MODY

Диабет типа MODY (*maturity-onset diabetes young*, поздний диабет молодых) диагностируют у 2-4% больных сахарным диабетом, как правило, с нормальной массой тела. Характерен аутосомно-доминантный тип наследования. Заболевание моногенно, в отличие от полигенного сахарного диабета 2 типа, напоминающего его по течению, и в большинстве случаев имеет семейный характер.

Выделяют следующие варианты диабета типа MODY.

- MODY-1 возникает в возрасте 15-25 лет из-за мутаций гена печёночного ядерного фактора 4 α (хромосома 20, локус ADA), входящего в число стероид/тиреоидных рецепторов. При этом замедлена скорость секреции инсулина. Заболевание имеет тяжёлое течение.
- MODY-2 диагностируют у детей 5-10 лет. Связан с мутацией гена глюкокиназы на хромосоме 7, что нарушает прямую реакцию β -клеток на уровень глюкозы, не влияя на другие регуляторные механизмы секреции инсулина. Протекает легко, часто отмечают лишь нарушение толерантности к глюкозе.
- MODY-3 возникает несколько чаще у девушек в возрасте 10-20 лет, что связано с поражением печёночного ядерного фактора 1 α на хромосоме 12. Существенное нарушение секреции инсулина приводит к среднетяжёлому течению заболевания, однако без развития инсулинорезистентности. Составляет до 65% всех форм MODY-диабета. У больных обычно нормальная масса тела и минимальные нарушения липидного обмена, что отличает этот тип заболевания от классического сахарного диабета 2 типа.
- MODY-4 проявляется в возрасте 17-67 лет (в среднем, 35 лет) и носит, в отличие от других форм MODY-диабета, спорадический, а не семейный характер. Обусловлен мутацией инсулин-промоторного фактора-1 на хромосоме 13, от-

ветственного за развитие поджелудочной железы и экспрессию гена инсулина. Как правило, имеет среднетяжёлое течение.

- MODY-5 бывает исключительно редко, связан с мутацией гена печёночного ядерного фактора 1β на хромосоме 17. Выраженные нарушения углеводного обмена проявляются тяжёлым течением заболевания с развитием нефропатии.

Митохондриальный сахарный диабет

Заболевание вызывает точечная мутация митохондриальной ДНК и транспортной РНК, приводящая к развитию медленно прогрессирующего сахарного диабета 1 или 2 типов в сочетании с частой потерей слуха и *MELAS*-синдромом (митохондриальная миопатия, лактат-ацидоз, энцефалопатия, инсультоподобные приступы). Это редкое заболевание передаётся по материнской линии. Причиной мутации считают оксид азота, влияющий на апоптоз клеток, тем более что заболеваемость митохондриальным диабетом выше с возрастом.

Гестационный сахарный диабет

Этот вид сахарного диабета возникает у 2-4% беременных и, как правило, проходит после родов. Заболевание, несмотря на обычно лёгкое течение, приводит к частым осложнениям беременности: многоводию, артериальной гипертензии, гестозам, вторичной инфекции (прежде всего, мочевых путей), прерыванию беременности, преждевременным родам. У детей вследствие относительной инсулиновой недостаточности более чем в 2 раза возрастает риск пороков развития (диабетическая эмбриопатия), часто бывает дезадаптационный синдром, в связи с чем постнатальная смертность достаточно высока. Эти нарушения обусловлены метаболическими факторами, хронической гипоксией, поражением плацентарного гистогематического барьера. Гипергликемия беременной приводит к увеличению размеров плода (диабетической макросомии).

Метаболические нарушения

Основной симптом любого типа сахарного диабета - гипергликемия. Гипергликемия более 8-10 ммоль/л сопровождается глюкозурией (полной реабсорбции глюкозы почечными канальцами не происходит, и она попадает во вторичную

мочу). Это, в свою очередь, вызывает развитие полиурии, так как глюкоза как высокоосмотическое вещество притягивает к себе воду, увеличивая суточный диурез. Потеря воды и гиперосмия крови вызывают жажду - полидипсию. Гипергликемия приводит к нарушению всех видов обмена, хронической гипоксии и энергетическому голоданию тканей. Это активизирует процессы неферментного гликозилирования, перекисного окисления липидов, изменяет адгезивные свойства форменных элементов крови, а усиление липолиза повышает риск гиперкетонемии и кетонурии.

Патологическая анатомия сахарного диабета.

При любом типе сахарного диабета морфологические изменения происходят во всех органах и тканях.

Диабетические ангиопатии. У большинства пациентов среди клинических проявлений сахарного диабета преобладают генерализованные сосудистые изменения, приводящие в 65-85% случаев к смерти. Выделяют диабетические макроангиопатию и микроангиопатию.

- Диабетическая макроангиопатия (поражение артерий крупного и среднего калибров) включает атеросклероз (более ранний, распространённый и выраженный, чем у лиц, не имеющих сахарного диабета), медиакальциноз Мёнкеберга (обызвествление средней оболочки сосудов), диффузный фиброз внутренней оболочки артерий.

- Диабетическая микроангиопатия (генерализованное поражение сосудов микроциркуляторного русла, прежде всего, артериол и капилляров) имеет следующие морфологические признаки: утолщение базальных мембран эндотелия; плазматическое пропитывание сосудистой стенки; дистрофия, пролиферация, а затем атрофия эндотелиоцитов, перицитов и миоцитов; гиалиноз (липогиалиноз) артериол и капилляров. их сужение вплоть до полной облитерации.

Частота развития и выраженность микроангиопатии прямо зависят от продолжительности заболевания. Микроангиопатии приводят к поражению почти всех органов и тканей, особенно почек, глаз, нервной системы.

Диабетическая нефропатия. У больных диагностируют диабетический интракапиллярный гломерулосклероз (синдром Киммельштиля-Уилсона по имени описавших его авторов), приводящий к тяжёлому нефротическому синдрому. Почки при этом симметрично уменьшены в размерах, поверхность мелкозернистая, плотной консистенции за счёт разрастания соединительной ткани (диабетически сморщенные почки). Выделяют следующие изменения клубочков.

- Узелковый гломерулосклероз. Проплиферация мезангиальных клеток и выработка ими мембраноподобного вещества приводят к появлению гомогенных эозинофильных ШИК-положительных округлых образований.
- Диффузный гломерулосклероз - диффузное утолщение базальных мембран капилляров и разрастание мезангиума клубочков. Наиболее частые изменения клубочков.
- Смешанный диабетический гломерулосклероз.

Наблюдаются гиалиноз приносящих и выносящих артериол клубочков, гликогенную инфильтрацию, белковую и жировую дистрофию эпителия канальцев. При декомпенсации сахарного диабета возможно образование фибриновых шапочек и капсульных капель в полости капсулы клубочков.

Диабетическая ретинопатия. Помимо морфологических изменений, характерных для диабетической микроангиопатии, в капиллярах и венах сетчатки развиваются микроаневризмы, а периваскулярно - отёк, кровоизлияния, дистрофические и атрофические изменения зрительного нерва.

Выделяют следующие формы ретинопатии.

- Непролиферативная (простая) - отдельные микроаневризмы, точечные кровоизлияния, как правило, лишь в области соска зрительного нерва. Зрение не нарушено.
- Препролиферативная - множество мелких кровоизлияний и микротромбов, артериоло-венулярные анастомозы, плазморрагия в участках ишемии, захватывающих и область соска зрительного нерва. Снижение остроты зрения.

- Прролиферативная - новообразование капилляров, обширные кровоизлияния и склероз всей сетчатки и соска зрительного нерва. Возможно развитие глаукомы и отслойки сетчатки, потеря зрения. Кроме того, у больных сахарным диабетом повышен риск развития катаракты, кровоизлияний в стекловидное тело.

Диабетическая нейропатия. Характерно симметричное нарушение чувствительности периферических нервов (парестезии, нарушение контактной, температурной, вибрационной, болевой чувствительности), особенно выраженные в дистальных отделах нижних конечностей. Двигательные нервы страдают реже. В патогенезе нейропатии, помимо метаболических факторов, большое значение придают диабетической микроангиопатии *vasa nervorum*. У больных отмечают уменьшение числа аксонов, сегментарную демиелинизацию преимущественно в дистальных отделах, отёк, дистрофию нервных волокон. Возможны безболе- вая форма инфаркта миокарда, нарушения моторной функции внутренних органов.

Поражение нижних конечностей. Поражение нижних конечностей (синдром диабетической стопы) проявляется ишемическим (проявления макро- и микро- ангиопатии вплоть до развития гангрены), нейропатическим (нейропатия с формированием трофических язв) и смешанным вариантами.

Осложнения сахарного диабета

Гипер- и гипогликемическая кома - опасные осложнения сахарного диабета.

Гипергликемические комы подразделяются на:

- Гиперкетонемическая (кетоацидотическая) кома бывает наиболее часто, в основном, при сахарном диабете 1 типа. Наряду с высоким уровнем гипергликемии, отмечают резкое повышение концентрации в крови кетоновых тел, обычно декомпенсированный ацидоз.
- Гиперосмолярная кома вызвана высоким уровнем гипергликемии без значительной гиперкетонемии (отсутствует запах ацетона изо рта больного) из-за тяжёлых метаболических расстройств.

- Лактацидотическая кома. Преобладают нарушения кислотно-основного состояния, наиболее опасные для жизни больного.

Гипогликемическая кома возникает при передозировке препаратов инсулина. Отягощающий фактор - предшествующее голодание пациента. При сахарном диабете вследствие вторичного иммунодефицита часто развиваются гнойные осложнения (пиодермии, фурункулез, бронхопневмонии), сепсис, пиелонефрит и туберкулез. Смерть больных наступает от инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения, гангрены нижних конечностей, почечной недостаточности, вторичных инфекций, реже от диабетической комы.

У детей с декомпенсированным течением сахарного диабета I типа развивается синдром Мориака. Он включает вторичный гликогеноз, проявляющийся гепатомегалией без нарушения функций печени, увеличение живота с расширением подкожных вен передней брюшной стенки, задержку физического и полового развития, отложения жира на бёдрах, лунообразное лицо, ацетонурию, гиперхолестеринемию.

Обмен веществ - это основа жизнедеятельности организма, существенный и неперенный признак жизни. Сущность обмена веществ заключается в совокупности физиологических и биохимических реакций, идущих в живых организмах, включая усвоение из внешней среды органических и неорганических соединений (ассимиляция) и их расщепление (диссимиляция) вплоть до образования и выделения конечных продуктов обмена.

В результате химических превращений белков, жиров и углеводов, поступающих в организм, происходит постепенное упрощение органических соединений, что дает возможность синтезировать новые, необходимые для организма вещества, кроме того, освобождается энергия, заключенная в молекулах сложных органических соединений.

Для удобства изучения обмен веществ можно условно разделить на отдельные виды: обмен энергии и основной обмен, углеводный обмен, жировой и холестеринный, белковый и нуклеиновый.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ.

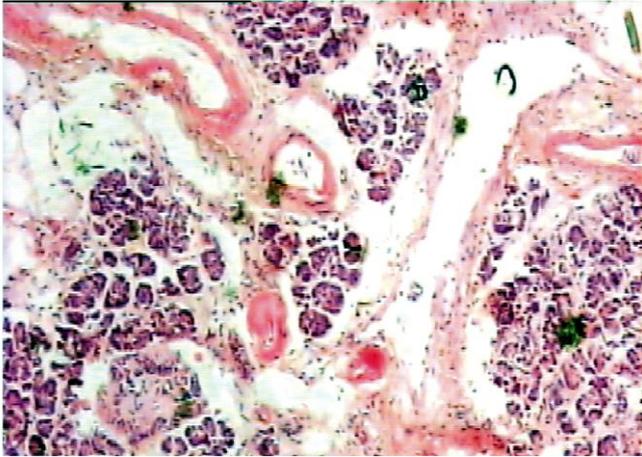


Рис. 10. Атрофия паренхимы железы, жировая инфильтрация и склероз стромы. Окраска гематоксилином и эозином (x200).

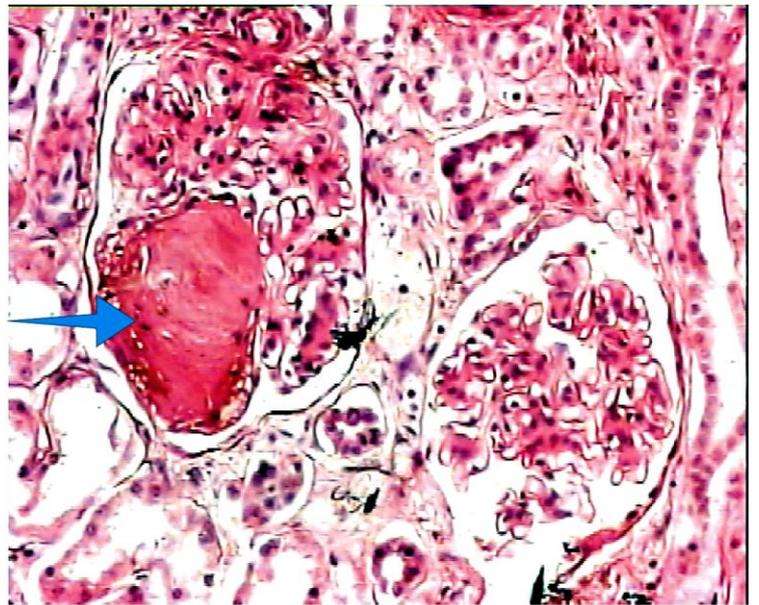
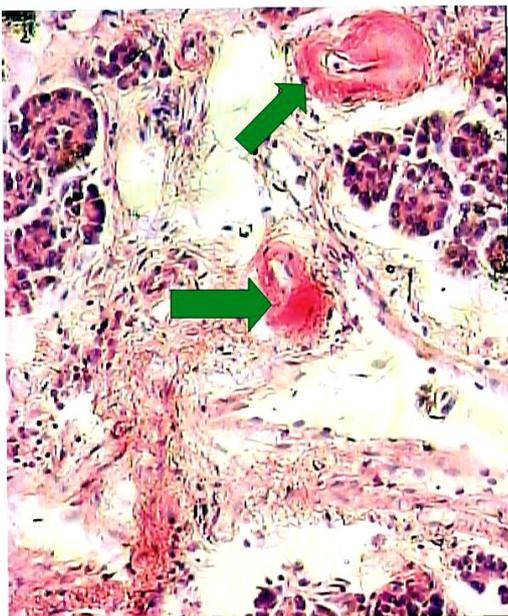


Рис. 11. Диабетическая микроангиопатия. Окраска гематоксилином и эозином (x200). 1. Гиалиноз стенок артериол (Стрелки).

Рис. 12. Диабетический узелковый гломерулосклероз.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО И ОСНОВНОГО ОБМЕНОВ

Сущность обмена энергии в живом организме состоит в том, что энергия, заключенная в молекулах углеводов, жиров и белков, освобождается при их расщеплении и используется для функционирования клеток. При этом энергия расщепления может накапливаться в химических соединениях, называемых макроэргами. Носителями энергии служат различные фосфорные соединения, в которых связь остатка фосфорной кислоты является макроэргической. Главное место среди них принадлежит АТФ. В форме этого соединения в организме аккумулируется около 55% энергии, освобождающейся при распаде органических молекул, остальная часть превращается в тепло. Синтез АТФ в основном идет в митохондриях клеток в реакциях биологического окисления.

Процесс одновременного освобождения энергии окисления и использования этой энергии в синтезе фосфатных макроэргов называется процессом сопряженного фосфорилирования. При действии факторов, разобщающих реакции окисления субстратов и образования макроэргов, снижается синтез АТФ и повышается теплопродукция. Это явление называется состоянием разобщения. К разобщающим факторам относятся:

- 1) гормоны щитовидной железы в больших концентрациях;
- 2) снижение температуры окружающей среды;
- 3) бактерии и их токсины, вирусы;
- 4) гипервитаминоз С (усиливается свободное окисление);
- 5) 2,4-а-динитрофенол и др.

Факторы, способствующие повышению образования АТФ при высвобождении энергии в реакциях биологического окисления, называются сопрягающими. К сопрягающим факторам следует отнести гормоны щитовидной железы в физиологических дозах, паратгормон, витамины Е, К, Н, витамины группы В - В₁, В₂, В₁₂; ионы К⁺, Mg²⁺, Ca²⁺.

Нарушения основного обмена

Основной обмен - то количество энергии, которое необходимо для поддержания нормальных функций организма при полном мышечном и психическом покое, натощак (через 12-18 ч после приема пищи), при температуре окружающей среды 20-22 °С. Основной обмен у взрослого человека составляет около 1600-1700 ккал/сутки (соответствует 6700-7120 кДж/сутки).

В течение жизни основной обмен изменяется и зависит от возраста, пола, массы тела и роста. У детей в возрасте 3-5 лет и в период полового созревания он выше, чем у взрослых, у пожилых людей он снижается. У женщин основной обмен ниже, чем у мужчин, на 5-10%. Основной обмен также зависит от времени суток, сезона (зимой выше, чем летом), климата (у коренного населения Севера выше, чем у жителей южных районов). На основной обмен влияют центральная нервная и эндокринная системы и другие факторы. Оценивается основной обмен методами прямой и непрямой калориметрии.

Метод прямой калориметрии основан на прямом определении количества калорий, выделяемых человеком в специальной камере (калориметре). Количество калорий оценивается путем определения нагревания содержащейся в стенках калориметра воды.

Метод непрямой калориметрии основан на определении количества поглощаемого кислорода и выделяемой углекислоты в единицу времени (минута, час, сутки). Калорическая ценность одного литра поглощенного кислорода находится в зависимости от величины дыхательного коэффициента. Дыхательный коэффициент - это отношение объема углекислого газа в выдыхаемом воздухе к потребляемому кислороду. Дыхательный коэффициент изменяется в зависимости от состава пищи, употребляемой пациентом. Наибольшая калорическая ценность 1 л кислорода отмечается у пациентов, использующих углеводную пищу. При такой диете дыхательный коэффициент может приближаться к 1,0. При употреблении белковой и жирной пищи понижается калорическая ценность поглощаемого кислорода и снижается дыхательный коэффициент. При

окислении глюкозы дыхательный коэффициент равен 1,0, при окислении жиров снижается до 0,7.

Среди причин снижения основного обмена выделяются следующие:

- 1) голодание, кахексия;
- 2) анемии;
- 3) гипоксии различного генеза (тяжелой степени);
- 4) гипофункция эндокринных желез: щитовидной, половых, надпочечников, гипофиза;
- 5) гиперинсулинизм;
- 6) поражение ЦНС - некоторые психические заболевания, прогрессивный паралич, старческая деменция, олигофрения и др.;
- 7) состояние сна.

Причинами повышения основного обмена являются:

- 1) эмоциональное возбуждение, стресс;
- 2) расстройства функций ЦНС - некоторые формы неврозов, поражения стволового отдела мозга, повышение тонуса симпатической нервной системы;
- 3) лихорадочные и лихорадоподобные состояния;
- 4) патология эндокринной системы: сахарный диабет, повышение продукции гормонов: тиреотропного, адренокортико-тропного (при базофильной аденоме гипофиза), соматотропного (при эозинофильной аденоме гипофиза), половых (при опухолях тестикул, сетчатой зоны коры надпочечников); тиреоидных (при диффузном токсическом зобе), катехоламинов (при феохромоцитоме);
- 5) сенсбилизация организма при введении чужеродного белка, различных антигенов;
- 6) умеренная активация сердечной деятельности и дыхания (физическая нагрузка, гипоксия легкой степени).

Значительные изменения основного обмена наблюдаются также при травмах, кровоизлияниях, опухолях мозга, поражении вегетативных отделов гипоталамуса.

Патофизиология углеводного обмена

Обмен углеводов включает в себя несколько этапов: переваривание и всасывание углеводов; депонирование углеводов; промежуточный обмен углеводов: анаэробное (гликолиз) расщепление глюкозы, аэробное (окислительное декарбоксилирование пирувата до ацетил-КоА, цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), пентозофосфатный шунт (ПФС)) расщепление глюкозы, процесс глюконеогенеза (синтез глюкозы из неуглеводных предшественников - лактата, глюконеогенных аминокислот и глицерола), взаимопревращение гексоз, образование пентоз, необходимых для синтеза нуклеотидов, синтез жирных кислот (из ацетил-КоА и глицерина); выделение глюкозы почками и ее реабсорбция.

Нарушение углеводного обмена на этапе переваривания (расщепления) и всасывания. Гидролиз гликогена и крахмала пищи начинается в ротовой полости под влиянием α -амилазы (α -1,4-гликозидаза) слюны. Моносахариды способны всасываться уже в ротовой полости. В желудке нет ферментов, осуществляющих гидролиз углеводов. В полости тонкой кишки под влиянием α -амилазы сока поджелудочной железы они гидролизуются до декстринов и мальтозы (полостное пищеварение). На поверхности микроворсинок энтероцитов локализованы ферменты: сахараза, мальтаза, лактаза, изомальтаза и др., расщепляющие декстрины и дисахариды до моносахаридов (пристеночное пищеварение).

Причинами нарушения процессов переваривания (расщепления) и всасывания углеводов являются: интестинальные энзимопатии наследственного и приобретенного характера, нарушение выработки и выделения панкреатического сока при поражении ацинозной ткани поджелудочной железы (диффузный панкреатит, закупорка выводного протока камнем или опухолью), действие ферментных ядов, блокирующих процесс фосфорилирования и дефосфорилирования

(флоридзин, монойодацетат), так как моносахариды всасываются только в фосфорилированном виде, недостаток Na^+ , например, при гипофункции коры надпочечников, нарушение кровоснабжения кишечной стенки. Нарушение расщепления (переваривания) углеводов чаще всего отмечается при дефектах ферментов, участвующих в гидролизе углеводов в кишечнике (интестинальные энзимопатии). К числу наиболее типичных дефектов можно отнести врожденную и приобретенную недостаточность как отдельных ферментов-дисахаридаз - лактазы, сахаразы и изомальтазы, так и недостаточность всего сахаразо-изомальтазного ферментативного комплекса.

Недостаточность сахаразо-изомальтазного ферментативного комплекса приводит к тому, что дисахариды сахароза и изомальтоза не расщепляются и не усваиваются организмом. Накапливающиеся при этом в просвете кишечника дисахариды осмотически связывают значительное количество воды, что становится причиной диареи. В этих условиях возможно также поглощение клетками эпителия некоторого количества дисахаридов. Однако они остаются метаболически неактивными и в неизменном виде довольно быстро выводятся с мочой.

Нарушение всасывания углеводов. Всасывание углеводов происходит главным образом в двенадцатиперстной кишке и тонком кишечнике с участием микроворсинок кишечного эпителия только в виде моносахаридов.

Транспорт моносахаридов в энтероциты осуществляется двумя путями: по градиенту концентрации путем облегченной диффузии без затраты энергии с помощью специальных белков - транспортеров глюкозы (ГЛЮТ) - ГЛЮТ 2 и ГЛЮТ 5; против градиента концентрации путем вторично-активного транспорта с затратой энергии АТФ. По второму пути глюкоза и галактоза транспортируются по механизму активного симпорта (симпорт - перенос двух веществ в одном направлении) параллельно транспорту Na^+ , происходящему в клетку по градиенту концентрации. Градиент Na^+ при этом создается работой Na^+/K^+ -АТФазы. Ионы натрия и моносахаров связываются в разных активных центрах

переносчика, и Na^+ стремится войти в клетку по градиенту концентрации, «увлекая» за собой глюкозу (галактозу), поэтому при гипонатриемии, когда концентрация Na^+ вне клетки уменьшается, транспорт этих сахаров в клетку снижается. Кроме энтероцитов, по механизму активного симпорта происходит натрийзависимая реабсорбция глюкозы и аминокислот из первичной мочи в проксимальных отделах почечных канальцев.

При разной концентрации глюкозы в просвете кишечника «работают» различные механизмы транспорта. Благодаря вторичноактивному транспорту энтероциты могут поглощать глюкозу при ее очень низкой концентрации. Если концентрация глюкозы в просвете кишечника велика, то она транспортируется в клетку путем облегченной диффузии с помощью ГЛЮТ 2 и ГЛЮТ 5, таким же образом, используя ГЛЮТ 5, может всасываться и фруктоза.

Нарушение всасывания углеводов отмечается при синдроме мальабсорбции. У новорожденных и младенцев недостаточно активны как пищеварительные ферменты, так и энзиматические системы фосфорилирования и дефосфорилирования углеводов, вследствие чего их всасывание замедлено.

При нарушении всасывания углеводов происходит уменьшение массы тела, уменьшение выработки энергии, снижается специфическая функция углеводов (образование пентоз, необходимых для синтеза нуклеотидов) и др.

Нарушения промежуточного обмена углеводов

Промежуточный обмен углеводов осуществляется на уровне клетки и включает в себя все превращения с момента их поступления в клетку (образование Г-6-Ф в глюкоили гексокиназной реакции) до образования конечных продуктов распада CO_2 и H_2O . Основной путь обмена глюкозы - гликолиз. В физиологических условиях пищеварения роль гликолиза в жировой ткани, так же как и в печени, заключается в обеспечении источника субстратов для синтеза жирных кислот. В тканях, где нет или очень мало митохондрий (эритроциты, белые мышцы, клетки сетчатки глаза, мозгового слоя коры надпочечников), гликолиз является конечным энергетическим процессом, в результате которого образует-

ся лактат. Избыток лактата образуется и в скелетных мышцах при интенсивной физической нагрузке. Благодаря реакции ресинтеза лактата в пируват в печени, избыток лактата возвращается в метаболический пул углеводов, так как из него вновь синтезируется глюкоза (глюконеогенез), которая может снова возвращаться в кровь и поглощаться скелетными мышцами в условиях физической нагрузки.

Когда поступление углеводов в составе пищи уменьшается, содержание глюкозы в крови поддерживается за счет гликогенолиза в печени, где запасы гликогена невелики, и они истощаются уже к 6-10 ч голодания. При продолжении голодания до 24 ч включается глюконеогенез в печени, энтероцитах и корковом веществе почек, обеспечивающий синтез 80-100 г глюкозы в сутки. На долю мозга при голодании приходится большая часть потребности организма в глюкозе.

Причины, механизмы и последствия нарушения промежуточного обмена углеводов: гипоксия, возникающая при снижении pO_2 во вдыхаемом воздухе, недостаточности дыхания и кровообращения, анемиях, интоксикациях, инфекциях, переключает клеточный метаболизм с преимущественного аэробного окисления субстратов на анаэробный (рис. 12-17). При распаде глюкозы в процессе гликолиза образуется избыток лактата, что приводит к лактоацидозу, нарушениям функции печени. Возникновению лактоацидоза способствует также нарушение глюконеогенеза в гепатоцитах (рис. 12-17), где часть молочной кислоты в норме ресинтезируется в глюкозу и гликоген. При острых и хронических гепатитах, циррозах, отравлениях гепатотропными ядами этот процесс нарушается, молочная кислота выходит в кровь, развивается лактоацидоз, гиповитаминоз B_1 . При недостаточности витамина B_1 возникает дефицит кокарбоксилазы, что приводит к подавлению синтеза ацетил-КоА из пировиноградной кислоты. Последняя накапливается и частично переходит в молочную кислоту, содержание которой в связи с этим возрастает, и возникает лактоацидоз. Торможение окисления пировиноградной кислоты снижает синтез ацетилхолина и нарушает пе-

редачу нервных импульсов. При возрастании концентрации пировиноградной кислоты в 2-3 раза по сравнению с нормой возникают нарушения чувствительности, невриты, параличи; наследственные дефекты ферментов: дефект ферментов глюконеогенеза; недостаточность глюкозо-6-фосфатазы при гликогенозе I типа (болезнь Гирке) также приводят к выраженному лактоацидозу; ятрогенные факторы. Применение ряда лекарственных препаратов, например, бигуанидов (блокаторы глюконеогенеза), при лечении сахарного диабета может привести к коме с лактатацидозом.

Нарушение выделения глюкозы почками. Нарушения выделения глюкозы почками связаны с уменьшением фильтрации глюкозы в клубочках или снижением ее реабсорбции в проксимальных канальцах нефрона. В клубочках почек глюкоза фильтруется, затем в эпителии проксимальных канальцев реабсорбируется путем вторично-активного транспорта с затратой энергии АТФ по градиенту концентрации Na^+ .

Нарушение регуляции углеводного обмена. Уровень глюкозы в крови является жесткой гомеостатической константой организма и критерием адекватности углеводного обмена. Нормальный уровень гликемии поддерживается работой ЦНС, кишечника, печени, почек, поджелудочной железы, надпочечников, жировой ткани и других органов, в связи с чем выделяют нервную, гормональную, почечную и субстратную регуляцию углеводного обмена.

Субстратная регуляция. Основным фактором, определяющим метаболизм глюкозы, является уровень гликемии. Пограничная концентрация глюкозы, при которой продукция ее в печени равна потреблению периферическими тканями, составляет 5,5-5,8 ммоль/л. При уровне меньше указанного печень поставляет глюкозу в кровь; при большем уровне, напротив, доминирует синтез гликогена в печени и мышцах.

Нервная регуляция. Симпатическая импульсация приводит к освобождению адреналина из надпочечников, который стимулирует гликогенолиз, и развивается гипергликемия. Раздражение парасимпатических нервных волокон сопровож-

дается усилением выделения инсулина поджелудочной железой, поступлением глюкозы в клетку и гипогликемическим эффектом.

Почечная регуляция. Нормальная работа почек поддерживает уровень глюкозы с помощью процессов фильтрации и реабсорбции.

Гормональная регуляция. На уровень глюкозы в крови влияет широкий спектр гормонов, при этом только инсулин вызывает гипогликемический эффект. Контринсулярным действием с повышением уровня глюкозы крови обладают следующие гормоны: глюкагон, адреналин, глюкокортикоиды, аденокортикотропный (АКТГ), соматотропный (СТГ), тиреотропный (ТТГ), тиреоидные. Эффекты инсулина и контринсулярных гормонов в норме регулируют стабильный уровень глюкозы в крови. При низкой концентрации инсулина, в частности при голодании, усиливаются гипергликемические эффекты других гормонов, таких, как глюкагон, адреналин, глюкокортикоиды и гормон роста. Это происходит даже в том случае, если концентрация этих гормонов в крови не увеличивается. В физиологических условиях в регуляции обмена глюкозы наиболее важны два гормона - инсулин и глюкагон. При нарушении углеводного обмена могут развиваться состояния гипергликемии (концентрация глюкозы в крови более 5,5 ммоль/л) и гипогликемии (менее 3,3 ммоль/л). Уровень глюкозы в крови зависит от вида пробы (цельная кровь, венозная или капиллярная, плазма) и от режима взятия пробы (натощак - уровень глюкозы утром после не менее чем 8-часового голодания; через 2 ч после глюкозотолерантного теста) (табл. 12-3). В клинике выделяют еще один показатель уровня глюкозы в крови - постпрандиальная гликемия - это уровень глюкозы через 2 ч после обычного приема пищи (не более 7,5 ммоль/л).

Патогенез гипогликемий может быть связан с недостаточным поступлением глюкозы в кровь, ускоренным выведением ее из крови либо комбинацией этих факторов. Различают физиологическую и патологическую гипогликемию.

Физиологическая гипогликемия. Выявляется при тяжелой и длительной физической нагрузке; длительном умственном напряжении; у женщин в период лак-

тации; развивается сразу вслед за алиментарной гипергликемией благодаря компенсаторному выбросу в кровь инсулина.

Патологическая гипогликемия (гиперинсулинизм). Чаще возникает у больных сахарным диабетом в связи с передозировкой инсулина при лечении. Причиной ее могут быть также: аденома островковых клеток поджелудочной железы (инсулома); синдром Золлингера-Эллисона (аденома или карцинома поджелудочной железы, которая, по-видимому, развивается из α -клеток островков Лангерганса, ответственных за выделение глюкагона и гастрина).

Патологическая гипогликемия (без гиперинсулинизма). Выявляется: при патологии почек, сопровождающейся снижением порога для глюкозы, что приводит к потере глюкозы с мочой; нарушении всасывания углеводов; заболеваниях печени, сопровождающихся торможением синтеза гликогена и глюконеогенеза (острые и хронические гепатиты); недостаточности надпочечников (дефицит глюкокортикоидов); гиповитаминозе B_1 , галактоземиях и при печеночных формах гликогенозов; голодании или недостаточном питании (алиментарная гипогликемия); недостаточности механизмов регуляции углеводного обмена у новорожденных.

Гипергликемия у человека встречается чаще, чем гипогликемия. Различают следующие типы гипергликемий.

Физиологические гипергликемии. Это быстрообратимые состояния. Нормализация уровня глюкозы в крови происходит без каких-либо внешних корригирующих воздействий. К ним относятся: *алиментарная гипергликемия* - обусловлена приемом пищи, содержащей углеводы. Концентрация глюкозы в крови нарастает вследствие ее быстрого всасывания из кишечника. Активация секреции гормона β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы начинается рефлексивно, сразу после попадания пищи в полость рта и достигает максимума при продвижении пищи в двенадцатиперстную кишку и тонкий кишечник. Пики концентраций инсулина и глюкозы в крови совпадают по времени. Таким образом, инсулин не только обеспечивает доступность углеводов

пищи к клеткам организма, но и ограничивает повышение концентрации глюкозы в крови, не допуская потерю ее с мочой; *нейрогенная гипергликемия* - развивается в ответ на эмоциональный стресс и обусловлена выбросом в кровь большого количества катехоламинов, образующихся в мозговом веществе надпочечников и реализующих свои гипергликемические эффекты. Освобождающаяся глюкоза быстро выходит в кровь, обуславливая гипергликемию. Физиологический смысл этого феномена состоит в обеспечении срочной мобилизации резерва углеводов для использования их в качестве источников энергии (окисления) в предстоящей повышенной двигательной активности в условиях стресса.

Патологические гипергликемии. Причинами их развития являются: нейроэндокринные расстройства, когда нарушены соотношения уровня гормонов гипо- и гипергликемического действия. Например, при заболеваниях гипофиза, опухолях коры надпочечников, при феохромоцитоме, гиперфункции щитовидной железы; при недостаточной продукции инсулина, глюкагономе; органические поражения центральной нервной системы, расстройства мозгового кровообращения различной этиологии; нарушения функций печени при циррозе; судорожные состояния, когда происходит расщепление гликогена мышц и образование лактата, из которого в печени синтезируется глюкоза; действие наркотических веществ (морфин, эфир), возбуждающих симпатическую нервную систему и тем самым способствующих развитию гипергликемии.

Наиболее часто встречается гипергликемия при недостаточности инсулина и (или) его действия, которая лежит в основе сахарного диабета.

Диагностика нарушений углеводного обмена методом нагрузок. Исследование состояния углеводного обмена с диагностической целью в клинике начинают с определения натощак содержания глюкозы в крови и анализа мочи на присутствие в ней глюкозы и кетоновых тел. Если результаты анализов свидетельствуют о наличии гипергликемии, глюкозурии и кетонурии, то этого оказыва-

ется достаточно для подтверждения диагноза сахарного диабета. Доказано, что ни одно из других заболеваний внутренних органов не дает всей триады: гипергликемии, глюкозо- и кетонурии. Лишь при сахарном диабете имеют место существенные нарушения не только углеводного, но и жирового обмена.

Патофизиология белкового обмена. Белки наряду с нуклеиновыми кислотами, при участии которых они образуются, являются основой всех жизненных процессов. Это важнейший структурный материал, необходимый для построения клеток и межклеточного вещества; белки входят как обязательная часть в состав всех ферментов, управляющих обменными процессами; значительная часть гормонов также являются белками (полипептидами). Белки играют важную роль в транспорте с током крови липидов, жирных кислот, гормонов, витаминов, неконъюгированного билирубина, микроэлементов и других веществ; при их участии осуществляются свертывание крови, иммунные реакции, поддержание кислотно-щелочного равновесия; они создают онкотическое давление плазмы крови, что играет важную роль в осуществлении процессов микроциркуляции и водного обмена. Белки являются источником энергии - при полном распаде и окислении 1 г белка освобождается 4,1-4,3 ккал тепла, однако эта функция белков легко возмещается окислением углеводов и жиров. Нарушение обмена белков может происходить на различных этапах: при расщеплении и усвоении белков пищи; их внутриклеточном синтезе и распаде; межклеточном обмене аминокислот; образовании конечных продуктов и их экскреции.

Нарушение расщепления белков пищи и усвоения образующихся аминокислот.

В желудке и кишечнике происходит гидролитическое расщепление белков пищи до пептидов и аминокислот под влиянием ферментов желудочного сока (пепсин, гастриксин), панкреатического (трипсин, химотрипсин, эластаза и карбоксипептидазы) и кишечного (аминопептидаза, дипептидазы) соков. Образующиеся при расщеплении белков аминокислоты всасываются стенкой тонкого кишечника в кровь и потребляются клетками различных органов. Нарушение этих процессов имеет место при заболеваниях желудка (воспалительные и яз-

венные процессы, опухоли), поджелудочной железы (панкреатиты, закупорка протоков, рак), тонкого кишечника (энтериты, диарея, атрофия слизистой, состояния мальдигестии и мальабсорбции). Такие обширные оперативные вмешательства, как удаление желудка или значительной части тонкого кишечника, также сопровождаются нарушением расщепления и усвоения белков пищи. Усвоение пищевых белков нарушается при лихорадке вследствие снижения секреции пищеварительных ферментов.

Недостаточность усвоения белков пищи сопровождается дефицитом аминокислот и нарушением синтеза собственных белков. Недостаток пищевых белков не может быть полностью компенсирован избыточным введением и усвоением каких-либо других веществ, так как белки являются основным источником азота для организма.

Нарушение процессов эндогенного синтеза и распада белка. Синтез белков происходит в организме непрерывно на протяжении всей жизни, но наиболее интенсивно совершается в период внутриутробного развития, в детском и юношеском возрасте.

Различают следующие виды синтеза белка в зависимости от его назначения:

- регенерационный, связанный с процессами физиологической и репаративной регенерации;
- синтез роста, сопровождающийся увеличением массы и размеров тела;
- стабилизирующий, связанный с возмещением структурных белков, утраченных в процессе диссимилиации, способствующий поддержанию структурной целостности организма;
- функциональный, связанный со специфической деятельностью различных органов (синтез гемоглобина, белков плазмы крови, антител, гормонов и ферментов).

Причинами нарушения синтеза белка являются: отсутствие достаточного количества аминокислот; дефицит энергии в клетках; расстройства нейроэндокрин-

ной регуляции; нарушение процессов транскрипции или трансляции информации о структуре того или иного белка, закодированной в геноме клетки.

Наиболее частой причиной нарушения синтеза белка является недостаток аминокислот в организме вследствие: расстройств пищеварения и всасывания; пониженного содержания белка в пище; питания неполноценными белками, в которых отсутствуют или имеются в незначительном количестве незаменимые аминокислоты, не синтезирующиеся в организме.

Полный набор незаменимых аминокислот имеется в большинстве белков животного происхождения, тогда как растительные белки могут не содержать некоторые из них или содержат недостаточно (например, в белках кукурузы мало триптофана). Недостаток в организме хотя бы одной из незаменимых аминокислот ведет к снижению синтеза того или иного белка даже при избытке остальных.

Дефицит заменимых аминокислот в пище реже приводит к понижению синтеза белка, так как они могут образовываться в организме из кетокислот, являющихся продуктами метаболизма углеводов, жиров и белков.

Недостаток кетокислот возникает при сахарном диабете, нарушении процессов дезаминирования и трансаминирования аминокислот (гиповитаминоз В₆).

Недостаток источников энергии имеет место при гипоксии, действии разобщающих факторов, сахарном диабете, гиповитаминозе В₁, дефиците никотиновой кислоты и др. Синтез белка - энергозависимый процесс. Энергия макроэргов АТФ и ГТФ необходима для активации аминокислот и образования пептидных связей (21,9 кал на каждую пептидную связь).

Расстройства нейроэндокринной регуляции синтеза и расщепления белка. Нервная система оказывает на белковый обмен прямое и косвенное действие. При выпадении нервных влияний возникает расстройство трофики клетки. Нарушения нервной трофики являются важным звеном патогенеза любого заболевания. Денервация тканей вызывает: прекращение их стимуляции вследствие нарушения выделения нейромедиаторов; нарушение секреции или дей-

ствия комедиаторов, обеспечивающих регуляцию рецепторных, мембранных и метаболических процессов; нарушение выделения и действия трофогенов. Подтверждением прямого трофического влияния нервной системы на метаболизм белков в клетках является развитие атрофических и дистрофических изменений в денервированных тканях. Установлено, что в денервированных тканях процесс распада белка превалирует над синтезом. Косвенное влияние нервной системы на белковый обмен осуществляется путем изменения функции эндокринных желез.

Действие гормонов может быть анаболическим (усиливающим синтез белка) и катаболическим (повышающим распад белка в тканях).

Синтез белка увеличивается под действием:

- инсулина (обеспечивает активный транспорт в клетки многих аминокислот - особенно валина, лейцина, изолейцина; повышает скорость транскрипции ДНК в ядре; стимулирует сборку рибосом и трансляцию; тормозит использование аминокислот в глюконеогенезе, усиливает митотическую активность инсулин-зависимых тканей, повышая синтез ДНК и РНК);
- соматотропного гормона (СТГ; ростовой эффект опосредуют соматомедины, вырабатываемые под его влиянием в печени). Другое название соматомединов - инсулиноподобные ростовые факторы - появилось в связи с их способностью снижать уровень глюкозы в крови. Основной из них - соматомедин С, который во всех клетках тела повышает скорость синтеза белка. Так стимулируется образование хрящевой и мышечной ткани. В хондроцитах имеются рецепторы и к самому гормону роста, что доказывает его прямое влияние на хрящевую и костную ткань;
- тиреоидных гормонов в физиологических дозах: трийодтиронин, связываясь с рецепторами в ядре клетки, действует на геном и вызывает усиление транскрипции и трансляции. Вследствие этого стимулируется синтез белка во всех клетках тела. Кроме того, тиреоидные гормоны стимулируют действие СТГ;

- половых гормонов, оказывающих СТГ-зависимый анаболический эффект на синтез белка; андрогены стимулируют образование белков в мужских половых органах, мышцах, скелете, коже и ее производных, в меньшей степени - в почках и мозгу; действие эстрогенов направлено в основном на молочные железы и женские половые органы. Следует отметить, что анаболический эффект половых гормонов не касается синтеза белка в печени.

Распад белка повышается под влиянием: тиреоидных гормонов при повышенной их продукции (гипертиреоз); глюкагона (уменьшает поглощение аминокислот и повышает распад белков в мышцах; в печени активирует протеолиз, а также стимулирует глюконеогенез и кетогенез из аминокислот; тормозит анаболический эффект СТГ); катехоламинов (способствуют распаду мышечных белков с мобилизацией аминокислот и использованием их печенью); глюкокортикоидов (усиливают синтез белков и нуклеиновых кислот в печени и повышают распад белков в мышцах, коже, костях, лимфоидной и жировой ткани с высвобождением аминокислот и вовлечением их в глюконеогенез. Кроме того, они угнетают транспорт аминокислот в мышечные клетки, снижая синтез белка).

Анаболическое действие гормонов осуществляется в основном путем активации определенных генов и усилением образования различных видов РНК (информационная, транспортная, рибосомальная), что ускоряет синтез белков; механизм катаболического действия гормонов связан с повышением активности тканевых протеиназ.

Снижение синтеза гормонов анаболического действия, таких как СТГ и тиреоидные гормоны, в детском возрасте ведет к задержке роста.

Инактивацию тех или иных факторов, участвующих в биосинтезе белка, могут вызвать некоторые лекарственные препараты (например, антибиотики) и микробные токсины. Известно, что дифтерийный токсин тормозит присоединение аминокислот к синтезируемой полипептидной цепи; этот эффект устраняется анатоксином.

Стимулирующее или угнетающее действие на синтез белка могут оказать изменения концентрации различных ионов (прежде всего Mg^{2+}), уменьшение или увеличение ионной силы.

Последствия нарушения общего синтеза белка. Длительное и значительное понижение синтеза белка приводит к развитию дистрофических и атрофических нарушений в различных органах и тканях вследствие недостаточного обновления структурных белков. Замедляются процессы регенерации. В детском возрасте тормозятся рост, физическое и умственное развитие. Снижается синтез различных ферментов и гормонов (СТГ, антидиуретический и тиреоидный гормоны, инсулин и др.), что приводит к эндокринопатиям, нарушению других видов обмена (углеводного, водно-солевого, основного). Понижается содержание белков в сыворотке крови в связи со снижением их синтеза в гепатоцитах. Вследствие этого в крови уменьшается онкотическое давление, что способствует развитию отеков. Уменьшается продукция антител и других защитных белков и, как следствие, снижается иммунологическая реактивность организма. В наиболее выраженной степени эти расстройства возникают в результате длительного нарушения усвоения белков пищи при различных хронических заболеваниях органов пищеварения, а также при длительном белковом голодании, особенно если оно сочетается с дефицитом жиров и углеводов. В последнем случае повышается использование белка в качестве источника энергии.

Причины и механизм нарушения синтеза отдельных белков. В большинстве случаев эти нарушения имеют наследственную природу. В основе их лежит отсутствие в клетках информационной РНК (иРНК), специфической матрицы для синтеза какого-либо определенного белка, или нарушение ее структуры вследствие изменения структуры гена, на котором она синтезируется. Генетические нарушения, например замена или потеря одного нуклеотида в структурном гене, приводят к синтезу измененного белка, нередко лишенного биологической активности.

К образованию аномальных белков могут привести отклонения от нормы в структуре иРНК, мутации транспортной РНК (тРНК), вследствие чего к ней присоединяется несоответствующая аминокислота, которая и будет включаться в полипептидную цепь при ее сборке (например, при образовании гемоглобина).

Процесс трансляции является сложным, совершающимся при участии ряда ферментов, и нарушение функции какого-либо из них может привести к тому, что та или другая иРНК не передаст закодированную в ней информацию.

Нарушение синтеза отдельных белков-ферментов или структурных белков лежит в основе различных наследственных болезней (гемоглобинозы, альбинизм, фенилкетонурия, галактоземия, гемофилия и многие другие - см. раздел 5.1).

Нарушение какой-либо ферментативной функции чаще всего связано не с отсутствием соответствующего белка - фермента, а с образованием патологически измененного неактивного продукта.

Причины, механизм и последствия повышенного распада тканевых белков. Наряду с синтезом в клетках организма постоянно происходит деградация белков под действием протеиназ. Обновление белков за сутки у взрослого человека составляет 1-2% общего количества белка в организме и связано преимущественно с деградацией мышечных белков, при этом 75-80% освободившихся аминокислот вновь используется для синтеза.

Азотистый баланс - интегральный показатель общего уровня белкового обмена, это суточная разница между поступающим и выделяющимся из организма азотом,

У здорового взрослого человека процессы распада и синтеза белка уравновешены, т.е. имеется азотистое равновесие. При этом суточная деградация белка составляет 30-40 г.

Азотистый баланс может быть положительным или отрицательным. Положительный азотистый баланс: поступление в организм азота превышает его выведение, т.е. синтез белка преобладает над его распадом. Отмечает-

ся при регенерации тканей, в период выздоровления после тяжелых болезней, при беременности, в детском возрасте, при гиперпродукции СТГ, при полицитемии. При патологии распад белка может превалировать над синтезом и азота поступает в организм меньше, чем выделяется (отрицательный азотистый баланс).

Причинами отрицательного азотистого баланса являются: инфекционная лихорадка; обширные травмы, ожоги и воспалительные процессы; прогрессирующий злокачественный опухолевый рост, эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипертиреоз, гиперкортицизм); тяжелый эмоциональный стресс; обезвоживание, белковое голодание, лучевая болезнь; гиповитаминозы А, С, В₁, В₂, В₆, РР, дефицит фолиевой кислоты. В механизме усиленного распада белков при многих из перечисленных состояний лежит повышенная продукция катаболических гормонов. Следствием отрицательного азотистого баланса являются дистрофические изменения в органах, похудание, в детском возрасте - задержка роста и умственного развития.

Нарушение обмена аминокислот. Аминокислоты поступают в кровь и ткани из пищеварительного тракта; кроме того, они образуются при деструкции тканевых белков под действием внутриклеточных катепсинов (протеиназ).

Основная часть аминокислот используется в организме в качестве строительных блоков при синтезе белков. Кроме того, аминокислоты используются для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований, гормонов, гема, различных биологически активных пептидов (интерлейкины, факторы роста и т.д.), меланина, глюкозы, жирных кислот и ряда других веществ. Глицин и глутамат играют роль нейромедиаторов в ЦНС. Аминокислоты, не использованные для вышеупомянутых целей, подвергаются окислению до CO₂ и H₂O с освобождением энергии.

В норме при окислении аминокислот освобождается 10-15% образующейся в организме энергии. Окисление аминокислот усиливается при избыточном по-

ступлении их в организм, при голодании, сахарном диабете, гипертиреозе, снижении синтеза белков и некоторых других состояниях.

Катаболизм большинства аминокислот начинается с отщепления от них аминогруппы, что происходит в 2-х типах реакций: трансаминирования и дезаминирования.

Трансаминирование - перенос аминогруппы аминокислоты на α -кетокислоту, в результате образуются новая кетокислота и новая аминокислота. Процесс трансаминирования легко обратим и катализируется трансаминазами, коферментом которых является пиридоксальфосфат - производное витамина В₆ (служит переносчиком аминогрупп). Нарушение процесса трансаминирования в целом организме происходит при гиповитаминозе В₆, при недостатке α -кетокислот (голодание, сахарный диабет). Нарушение трансаминирования в отдельных органах, например в печени, происходит при некрозе клеток, что сопровождается выходом трансаминаз в кровь. Такое же явление имеет место при инфаркте миокарда. В поврежденных клетках может быть нарушен синтез белковой части трансаминаз.

Дезаминирование - реакция отщепления α -аминогруппы от аминокислоты, в результате чего образуется соответствующая α -кетокислота, которая может использоваться в реакциях трансаминирования, и выделяется молекула аммиака. Процесс окислительного дезаминирования снижается в связи с ослаблением трансаминирования, при гипоксии, гиповитаминозах В₂, РР, С, белковом голодании.

Нарушение процессов трансаминирования и окислительного дезаминирования аминокислот ограничивает их использование для синтеза глюкозы, жирных кислот, заменимых аминокислот, а также их окисление с освобождением энергии. При этом повышается содержание свободных аминокислот в сыворотке крови и в моче (гипераминоацидемия и гипераминоацидурия), снижается синтез мочевины. Такие нарушения особенно выражены при обширных повреждениях

гепатоцитов (вирусные и токсические гепатиты и др.), так как в этих клетках метаболизм аминокислот происходит наиболее интенсивно.

Одним из путей метаболизма аминокислот является их декарбоксилирование, которое состоит в отщеплении от аминокислоты α -карбоксильной группы. В результате образуются CO_2 и биогенные амины: гистамин - из гистидина, серотонин - из 5-окситриптофана, тирамин - из тирозина, γ -аминомасляная кислота (ГАМК) - из глутаминовой, дофамин - из диоксифенилаланина и некоторые другие. Процессы необратимы и катализируются декарбоксилазами, коферментом которых является пиридоксальфосфат (витамин B_6); при дефиците пиридоксальфосфата образование биогенных аминов снижается. В частности, уменьшается образование ГАМК, которая является основным тормозным нейромедиатором, как следствие этого наблюдается частое развитие судорог. Устранение избытка биогенных аминов происходит при участии аминоксидаз, которые катализируют превращение их в альдегиды после отщепления аминогруппы в виде NH_3 . Серотонин превращается в оксииндолилуксусную кислоту, которая выделяется с мочой.

Нарушение конечного этапа обмена белка и аминокислот. Конечные этапы белкового и нуклеинового обмена приводят к формированию экскретируемых из организма азотистых соединений - аммиака, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, индикана. Основным показателем выведения и образования азотистых продуктов служит уровень остаточного азота, который в норме колеблется от 14,3 до 28,6 ммоль/л и состоит на 50% из азота мочевины; другие 50% составляет резидуальный (немочевинный) азот, входящий в состав аминокислот (25%), аммиака и других азотистых соединений.

Из всех компонентов остаточного азота наиболее токсичен аммиак. Он легко проникает через биологические мембраны, в том числе через гематоэнцефалический барьер. В норме его содержание в крови невелико и не превышает 0,07 ммоль/л. Он активно продуцируется органами, где идет интенсивный обмен аминокислот (мозг, печень, желудочно-кишечный тракт, поч-

ки). Обезвреживание аммиака, образующегося в клетках различных органов, достигается путем реакции амидирования (главным образом в нервной ткани), т.е. присоединения его к аспарагиновой или глутаминовой кислотам с образованием амидов аспарагина и глутамина; путем образования солей аммония в почках и в результате синтеза мочевины.

Образование мочевины осуществляется гепатоцитами в орнитинном цикле и имеет большое значение, так как благодаря этому процессу обезвреживается основная часть высокотоксичного аммиака, образующегося при деаминации аминокислот, а также поступающего в кровь из кишечника. Экскреция мочевины из организма осуществляется с мочой (более 70%), потом (1%) и около 25% продуцируемой мочевины диффундирует в кишечник, где разлагается бактериями с образованием аммиака и снова утилизируется.

Причинами понижения синтеза мочевины являются: 1) длительное белковое голодание (недостаток ферментов); 2) заболевания печени (циррозы, острые гепатиты с повреждением большого числа гепатоцитов, отравление печеночными ядами); 3) наследственные дефекты синтеза ферментов орнитинового цикла (карбамилфосфатсинтетазы, аргининсукцинатсинтетазы и аргининсукцинатлиазы).

Гиперпротеинемия - повышение концентрации общего белка в крови. Выделяют две основные причины повышения концентрации общего белка в сыворотке крови: уменьшение объема плазмы при дегидратации и повышение содержания в плазме одного или нескольких специфических белков.

Диспротеинемия означает, что имеются количественные и качественные изменения концентрации нормальных белков плазмы, например при остром воспалении, циррозе печени, болезнях почек, парапротеинемии, опухолях.

Парапротеинемия - появление в крови нехарактерных патологических белков. Парапротеины (моноклональные иммуноглобулины) - это иммуноглобулины или их фрагменты, вырабатываемые плазматическими клетками. Парапротеины часто не способны выполнять функцию антител, обычно они структурно

однородны, т.е. молекула состоит из тяжелых или легких цепей одного типа, иногда они состоят только из отдельных легких цепей (каппа или лямбда) или только из тяжелых цепей (фрагментов иммуноглобулинов).

Патофизиология обмена нуклеиновых кислот. ДНК является главной составной частью хромосом. Специфика ее структуры определяет возможность передачи наследственной информации от родителей потомству и от исходной клетки к дочерним в процессе деления. На молекуле ДНК осуществляется синтез всех видов РНК (транскрипция), в том числе информационной РНК, которая является матрицей для синтеза специфических для данного организма белков.

В обмене нуклеиновых кислот можно выделить следующие этапы: расщепление поступающих с пищей нуклеопротеидов в кишечнике с последующим всасыванием в кровь продуктов их гидролиза; эндогенный синтез ДНК и РНК; распад нуклеиновых кислот под действием внутриклеточных нуклеаз с образованием конечных продуктов их обмена и выведением из организма.

Нарушение усвоения поступающих с пищей нуклеиновых кислот и продуктов их гидролиза не имеет существенного значения, так как все высокоорганизованные существа способны синтезировать необходимые для них нуклеиновые кислоты из имеющихся в клетках метаболитов. Поступившие из кишечника в кровь нуклеотиды, пуриновые и пиримидиновые основания не включаются ни в синтезируемые нуклеиновые кислоты, ни в пуриновые и пиримидиновые коферменты, такие, как АТФ и НАД, а расщепляются в печени с образованием конечных продуктов - мочевой кислоты и мочевины. Но при парентеральном введении нуклеозидов и нуклеотидов они включаются в молекулы ДНК и РНК.

Нарушение эндогенного синтеза ДНК и РНК. Образование новых молекул ДНК и РНК происходит не только в растущем организме, но и у взрослого человека. Об этом свидетельствует включение введенного в организм радиоактивного изотопа фосфора (^{32}P) в их молекулы. Синтез ДНК наиболее интенсивно идет в постоянно регенерирующих тканях (костный мозг, слизистая желудочно-кишечного тракта и др.). Перед вступлением соматической клетки в митоз (в

фазе S митотического цикла) количество ДНК в ядре удваивается, что является необходимым условием удвоения числа хромосом. Синтез новых молекул РНК происходит во всех клетках, но наиболее интенсивно он протекает в органах, синтезирующих большое количество белков (костный мозг и лимфоидные органы, печень, слизистые желудка и кишечника, поджелудочная железа).

Для осуществления синтеза нуклеиновых кислот необходимо присутствие в клетках достаточного количества пуриновых и пиримидиновых оснований, рибозы и дезоксирибозы, а также макроэргических фосфорных соединений. Материалом для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований являются одноуглеродные фрагменты некоторых аминокислот и их производных (аспарагиновая кислота, глицин, серин, глутамин), а также аммиак и CO_2 (рис. 12-42). Рибоза образуется из глюкозы в пентозном цикле, в дальнейшем она может превращаться в дезоксирибозу.

Причинами нарушения синтеза ДНК являются: действие мутагенов, в том числе ионизирующей радиации и радиотоксинов; повышение содержания свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов; отравление ионами тяжелых металлов (хроническое отравление свинцом, соединениями мышьяка); накопление внутриядерных липидов (нейтральные фосфолипиды инактивируют РНК-полимеразу, сфингомиелин активизирует метилирование ДНК); недостаток железа, микроэлементов цинка и марганца, а также аминокислот метионина и гистидина; антибиотики и цитостатики - противоопухолевые антиметаболиты, структурные аналоги фолиевой кислоты, пуринов и пиримидинов (аналоги пуринов нарушают биосинтез пуриновых нуклеотидов; пиримидины превращаются в клетках в активные ингибиторы тимидин-синтетазы, участвующей в синтезе нуклеиновых кислот); избыток пуриновых нуклеотидов в клетке (приводит к торможению их синтеза); местное применение кортикостероидов (угнетает синтез ДНК в клетках базального слоя эпидермиса); оксид азота - NO (ингибирует синтез ДНК); действие высокой температуры; возрастные изменения; отравление хлорорганическими и фосфорорганическими соединениями.

ми (хлорофос, тетрахлорметан), нитритами, сернистыми и азотистыми соединениями, кислородным ипритом, этиленоксидом, этиленамином, гидразином и его производными, гидроксиламином, нитрозаминами, полициклическими углеводородами, метаболитами афлатоксинов и другими веществами (токсины образуют ковалентные связи с аминогруппами пуриновых и пиримидиновых оснований; измененные таким образом молекулы ДНК трансформируются и разрушаются эндонуклеазами); белковая недостаточность; дефицит цинка, так как ионы Zn входят в состав ДНК- и РНК-полимераз; сахарный диабет; дефицит витаминов (В₁, В₆, В₉, В₁₂), необходимых для синтеза азотистых оснований.

Нарушения конечного этапа обмена нуклеиновых кислот. Наряду с синтезом в тканях постоянно происходит распад нуклеиновых кислот под действием клеточных нуклеаз, нуклеозидаз и ряда других ферментов. Освободившиеся из молекул ДНК и РНК пуриновые и пиримидиновые основания могут снова использоваться для синтеза нуклеиновых кислот и пуриновых и пиримидиновых коферментов (АТФ, НАД⁺). Большая часть оснований метаболизируется до конечных продуктов. Конечным продуктом превращений пиримидиновых оснований является мочевины, а пуриновых - мочевая кислота, синтезирующаяся под действием фермента ксантиноксидазы, который у человека имеется только в гепатоцитах и энтероцитах. Поскольку мочевая кислота не образуется при других видах обмена, она считается специфическим конечным продуктом обмена нуклеиновых кислот.

Патофизиология обмена липидов. Липиды - это химические соединения, нерастворимые в воде, но растворимые в хлороформе или спирте. К липидам относятся ненасыщенные и насыщенные жирные кислоты, моно-, ди-, триацилглицеролы, холестерин, фосфолипиды, гликолипиды, стеринны и воски. По составу они делятся на простые, сложные липиды и стероиды. Жирные кислоты - самые простые по строению липиды, их свыше 200 разновидностей, более 20 из которых представлено в тканях человека; полиненасыщенные жирные кислоты (ли-

нолевая, линоленовая, арахидоновая) относятся к незаменимым и условно названы витамином F. Триацилглицеролы (ТАГ) - это эфиры трехатомного спирта глицерина и жирных кислот. *Сложные липиды* - это фосфолипиды (производные фосфорной кислоты) и гликолипиды (содержат остатки сахаров). *Стероиды* (производные циклопентанпергидрофенантрена): холестерин и его эфиры, желчные кислоты, стероидные гормоны - половые, глюко- и минералокортикоиды, гормоны и стероидные витамины (витамин D). Холестерин относится к стероидным спиртам. Он является источником образования желчных кислот, стероидных гормонов, витамина D; входит в состав клеточных мембран и является важным компонентом (липопротеинов) плазмы крови. *Фосфолипиды* - это сложные эфиры многоатомных спиртов с высшими жирными кислотами и фосфорной кислотой, в их состав входят азотсодержащие соединения: холин, этаноламин, серин. Они содержатся в мембранах клеток и клеточных органелл, регулируют их проницаемость и активность мембранных АТФ, аденилатциклазы и др.

Функции липидов в организме: пластическая, так как липиды являются основным компонентом биологических мембран, обеспечивают их проницаемость и текучесть; входят в состав гликокаликса клеточной поверхности; участвуют в межклеточных взаимодействиях; служат рецепторами бактериальных токсинов, например, холерного токсина; определяют группу крови (система АВ0); являются основным элементом сурфактанта (поверхностно-активного вещества) легких, необходимого для расправления альвеол; энергетическая, поскольку в результате окисления жирных кислот образуется большое количество энергии. Так, при β -окислении одной молекулы пальмитиновой кислоты (из 16 С-атомов) образуется 131 молекула АТФ (при расщеплении одной молекулы глюкозы в гликолизе - всего лишь 2 молекулы АТФ, а в цикле трикарбоновых кислот и пентозофосфатном шунте - соответственно 38 и 36 молекул АТФ); регуляторная - как нейромедиаторы участвуют в передаче нервных импульсов (ацетилхолин), являются источником синтеза гормонов, жирораство-

римых витаминов, биологически активных веществ (эйкозаноидов), фосфолипиды регулируют активность ионных насосов мембраны; защитная, механическая - термоизоляция организма, защита внутренних органов от механических воздействий. Жировой обмен включает следующие этапы: переваривание липидов в кишечнике и всасывание их в кровь; транспорт липидов и переход их из крови в ткани и наоборот; депонирование жиров; промежуточный обмен липидов.

Патология обмена липидов связана с нарушением их расщепления, всасывания, транспорта, утилизации, депонирования и метаболизма.

Нарушение переваривания и всасывания липидов. Для нормального переваривания и всасывания липидов в кишечнике определяющее значение имеет взаимодействие таких факторов, как: выработка поджелудочной железой липолитического фермента липазы; поступление с желчью желчных кислот, эмульгирующих жиры и продукты их распада, активирующих панкреатическую липазу и участвующих во всасывании жирных кислот (всасывается комплекс жирных и желчных кислот); захват продуктов переваривания липидов клетками слизистой оболочки тонкого кишечника; превращение в стенке кишечника всосавшихся продуктов гидролиза липидов в частицы (хиломикроны) для дальнейшего транспорта их в лимфатические сосуды и далее в кровоток. При нарушении любого из этих процессов развивается стеаторея - избыточное содержание жира в испражнениях. Причинами нарушения переваривания и всасывания липидов являются: дефицит или низкая активность панкреатической липазы (поражение поджелудочной железы), что приводит к нарушению расщепления жиров; недостаточное поступление желчных кислот в кишечник (при гепатитах, циррозах, холециститах, обтурационной желтухе и др.) вызывает нарушение эмульгирования и расщепления жира, а также переноса продуктов его гидролиза к всасывающей поверхности эпителия кишечника; дефицит гормонов желудочно-кишечного тракта (холецистокинин, гастрин и др.), регулирующих сокращение стенок желчного пузыря, процессы эмульгирования и расщепления жиров, их

транспорт через кишечную стенку; поражение эпителия тонкого кишечника различными ядами (флоридзин, монойодуксусная кислота) и инфекционными агентами, инактивирующими ферментные системы ресинтеза триацилглицеролов эпителия тонкого кишечника, а также процессы фосфорилирования и дефосфорилирования в стенке кишечника; авитаминозы А, В, С (поскольку эти витамины являются коферментами соответствующих биохимических реакций); избыточное потребление с пищей Са и Mg, что приводит к образованию нерастворимых в воде солей жирных кислот (мыла); дефицит холина в пище или недостаточное его образование из метионина при малобелковом питании тормозит реабсорбцию липидов; изменение деятельности нервной и эндокринной систем: перерезка блуждающего нерва ослабляет всасывание жиров из кишечника, аналогично действует наркоз; адренокортикотропный гормон (АКТГ) и тироксин усиливают всасывание жира. При недостатке гормонов коры надпочечников или избытке адреналина всасывание жира замедляется; усиленная перистальтика кишечника и диарея препятствуют реабсорбции большей части жира; нарушение метаболизма липидов в энтероцитах с образованием аномальных белково-липидных комплексов ухудшает всасывание жира и вызывает образование жировых скоплений в стенке тонкого кишечника и в мелких лимфатических протоках, что блокирует отток лимфы.

Дефицит липидов в организме может быть связан не только с нарушением их всасывания в кишечнике, но и с усилением их выведения. Организм может терять липиды с мочой (липидурия), что наблюдается при липоидном нефрозе. Возможны потеря липидов сальными железами (экзема, угревая сыпь) и выход липидов из депо при травматизации больших участков жировой ткани и костного мозга. Последствиями недостатка липидов являются: развитие гиповитаминозов (жирорастворимых витаминов А, D, Е, К); возникновение дефицита незаменимых полиненасыщенных жирных кислот с последующим нарушением синтеза биологически активных веществ (лейкотриены, простагландины и др.). Это, как правило, сопровождается выпадением волос, воспалительным пораже-

нием кожи, возникновением некротических очагов и экзематозных явлений, поражением почек, потерей способности к размножению; развитие истощения.

Синтез и разрушение липидов происходят практически во всех тканях организма. Некоторые ткани выполняют специализированные функции. Так, поглощение экзогенных липидов происходит в стенках тонкого кишечника; накопление - в жировой ткани; выведение продуктов распада липидов - в кишечнике, почках, легких. Центральное место в липидном обмене занимает печень, где пересекаются пути метаболизма липидов, углеводов и белков. Здесь же синтезируются основная масса белков транспорта липидов и продукты деградации липидов, требующие выведения из организма. Окончательные продукты распада липидов выводятся из организма в форме солей желчных кислот, нейтральных стероидов и кетонных тел.

Нарушение транспорта липидов. Всосавшиеся в кровь неполярные липидные молекулы циркулируют в крови и лимфе в комплексе с полярными соединениями (белками). Существует большой спектр липопротеиновых частиц, отличающихся по размерам, плотности и составу. Липопротеины - это сферические частицы, состоящие из гидрофобной сердцевины и гидрофильной оболочки (в центре - неполярные липиды: триглицериды и эфиры холестерина; оболочка построена из полярных липидов - холестерина и фосфолипидов, причем их заряженные концы обращены наружу; также в составе оболочки - белки, нековалентно связанные с фосфолипидами и холестерином, апопротеины). Апопротеины поддерживают структуру частиц, обеспечивают их взаимодействие с рецепторами и служат «визитной карточкой» липопротеинов, поскольку рецепторы для липопротеинов на разных клетках распознают только определенные апопротеины. Липопротеины подразделяют на классы в зависимости от их плотности и подвижности при электрофорезе. Плотность липопротеиновой частицы определяется отношением апопротеины/ липиды: чем больше это отношение, тем выше плотность. Выделяют 4 основные группы липопротеинов (ЛП):

1. Липопротеины высокой плотности (ЛПВП, или α -ЛП). В состав ЛПВП входят 40-55% белка (процент общей массы частицы), 27-30% фосфолипидов, 3-8% триглицеридов, 2-3% свободного холестерина, 14-20% эфиров холестерина. Оболочка содержит апопротеины А, С_П, Е. Они синтезируются паренхимой печени, в стенке тонкого кишечника и всегда присутствуют в плазме крови здоровых людей. Выполняют транспортную функцию, переводя избыток холестерина с поверхности сосудов в печень и выводя его излишек из клеток эндотелия. Высокоспецифичные рецепторы ЛПВП обнаружены на гладкомышечных клетках и фибробластах. Количество этих рецепторов увеличивается при повышении концентрации холестерина в клетке. Связывание ЛПВП с рецепторами вызывает выброс холестерина из клеток. Первоначально холестерин встраивается в оболочку ЛПВП, но затем под действием лецитин-холестеринацетилтрансферазы (ЛХАТ) он этерифицируется и перемещается в сердцевину ЛПВП. В печени ЛПВП связываются с рецепторами и разрушаются. Таким образом, ЛПВП - это антиатерогенные липопротеины.

2. Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП, или пре- β -ЛП). Представляют очень неоднородный класс частиц с различным содержанием компонентов: 8-12% - белок, 10-12% - свободный холестерин, 18-20% - фосфолипиды, 3-6% - эфиры холестерина, около 50% - триацилглицеролы (ТАГ). Они образуются в основном в гепатоцитах (и в меньшем количестве - в слизистой кишечника), являются главной транспортной формой эндогенных триацилглицеролов. В их составе апопротеины С, Е и В₁₀₀. В плазме крови происходит трансформация ЛПОНП в β -ЛП (при участии ферментов - липопротеиновой липазы и ЛХАТ крови). В ходе их катаболизма размеры частиц уменьшаются, меняется их состав (теряются ТАГ и возрастает относительный процент холестерина).

3. Липопротеины низкой плотности (ЛПНП, или β -ЛП) имеют следующий состав: 24-31% - свободный холестерин, 16-28% - этерифицированный холестерин, 7-11% - триглицериды, около 30% - фосфолипиды, 20-25% - белок. Они

образуются в плазме из ЛПОНП и являются самой атерогенной фракцией липопротеинов у человека. ЛПНП содержат только одинапопротеин В100. Около 70% ЛПНП удаляется из крови гепатоцитами с помощью высокоспецифичных рецепторов. Остальные ЛПНП захватываются клетками ретикулоэндотелиальной системы с помощью менее специфичных нейтрализующих рецепторов. Синтез высокоспецифичных рецепторов в печени подавляется при повышении концентрации β -ЛП. Напротив, количество нейтрализующих рецепторов на клетках ретикулоэндотелиальной системы не зависит от уровня ЛПНП. Нарушение захвата ЛПНП в печени (вследствие дефекта апопротеина В100 или дефекта высокоспецифичных рецепторов) приводит к накоплению ЛПНП в других тканях и органах. Их атерогенный эффект опосредуется именно нейтрализующими рецепторами. Считается, что ЛПНП становятся атерогенными только после определенных превращений, например, при перекисном окислении (модифицированные ЛПНП). Окисленные ЛПНП захватываются макрофагами, которые после этого превращаются в ксантомные клетки, нагруженные эфирами холестерина. Нейтрализующие рецепторы обнаружены и в гладкомышечных клетках артерий.

4. Хиломикроны - самые крупные липопротеиновые частицы, поступающие в кровь из лимфы и представляющие собой транспортную форму пищевых жиров (экзогенных ТАГ). В их составе находятся: 3-8% фосфолипидов, 2-4% эфиров холестерина, около 2% свободного холестерина, 1-2% белка и 86-94% ТАГ. В оболочке имеются апопротеины В48, А, С, Е. Хиломикроны образуются в стенке кишечника в процессе всасывания экзогенных ТАГ и холестерина, поступают в лимфатические сосуды и через грудной лимфатический проток попадают в большой круг кровообращения.

Гиперхиломикронемия – характеризуется высоким содержанием хиломикронов в плазме натошак. Проявляется ксантоматозом - отложением холестерина и его эфиров в купферовских клетках печени, гистиоцитах подкожной клетчатки и сухожилиях с последующим разрастанием соединительной ткани в виде бля-

шек и узлов желтоватого цвета (рис. 12-31). У больных развивается гепатоспленомегалия, выявляются тромбоз и микронекрозы поджелудочной железы с последующим формированием хронического панкреатита, абдоминальные колики после принятия жирной пищи. На коже определяются ксантомы в виде желтоватых папул. Заболевание может быть вызвано наследственным аутосомно-рецессивным дефектом липопротеиновой липазы либо аутоиммунными заболеваниями соединительной ткани (при системной красной волчанке образуются антитела против гликозаминогликанов, что нарушает процесс гепариновой активации липопротеиновой липазы).

Расстройства водно-электролитного обмена. Вода является универсальной средой и неизменным структурным компонентом любой живой системы. Она - уникальный растворитель биополимеров и необходимая среда для протекания всех биохимических реакций организма. В жидкой воде при температуре тела человека хаотически распределены ее свободные молекулы и структурированные «кристаллические» агрегаты, находящиеся в состоянии подвижного равновесия между собой. Степень структурированности воды в клетках отражает их функциональную активность при действии самых разнообразных факторов внешней и внутренней среды даже в сверхмалоинтенсивных дозах. Структурированность воды клеток определяет способность тканей насыщаться и отдавать воду (гидратационная способность тканей). Высокая частота расстройств водно-электролитного обмена и тяжесть течения процессов, вызванных этим расстройством, особенно в детском возрасте, делают проблему важной и актуальной.

Изменения распределения и объема воды в организме человека. Известны следующие нарушения водного баланса организма: отрицательный, сопровождающийся развитием обезвоживания организма со всеми наблюдающимися при этом последствиями, и положительный, приводящий к развитию отеков и водянок.

Нейрогуморальная регуляция водно-электролитного обмена. Питьевое поведение человека обусловлено изменением состояния центра жажды в гипоталамусе, представляющего собой нейроны, чувствительные к ангиотензину-II, в меньшей степени к ангиотензину-III (эти вещества активируют центр жажды), к атриопептину - предсердному натрийуретическому фактору (он снижает активность центра жажды). Кроме этого, жажда бывает обусловлена как возрастанием осмотической концентрации внеклеточной жидкости и раздражением осморецепторов гипоталамуса (это так называемая гиперосмотическая жажда), так и сокращением объема циркулирующей крови (ОЦК) и воздействием образующегося при этом ангиотензина-II на центр жажды (гиповолемическая жажда). Задержка воды в организме (гипергидратация, гипергидрия, обводнение) наблюдается при чрезмерном введении воды (водное отравление, водная интоксикация) либо при ограничении выделения жидкости из организма. При этом могут развиваться видимые и скрытые отеки и водянки.

Водное отравление (интоксикация). У человека и животных водное отравление возникает в том случае, если поступление воды в организм превосходит способность почек к ее выведению. От чрезмерной водной нагрузки увеличивается объем циркулирующей крови (олигоцитемическая гиперволемиа), относительно уменьшается содержание белков и электролитов крови, гемоглобина, возникают гемолиз эритроцитов и гематурия. Такое состояние сопровождается развитием гипоосмолярной гипергидратации, переходом воды в клетки с последующим появлением признаков внутриклеточного отека. В экспериментальных условиях у собак при повторном (до 10- 12 раз) введении в желудок воды по 50 мл на 1 кг массы с интервалом в 0,5 ч наступает острая водная интоксикация. При этом возникают тошнота, рвота, мышечные подергивания, судороги, коматозное состояние и нередко смертельный исход. Диурез первоначально увеличивается, затем начинает относительно отставать от количества поступающей воды, а при развитии гемолиза и гематурии происходит истинное уменьшение мочеотделения. Особенно резко усугубляются эти явления при одновременном

введении антидиуретического гормона или альдостерона. У человека водное отравление может возникнуть при некоторых почечных заболеваниях (гидронефроз, во вторую стадию острой почечной недостаточности и др.), при состояниях, сопровождающихся острым уменьшением или прекращением отделения мочи (у больных в послеоперационном периоде, в шоковом состоянии при внутривенном капельном введении больших количеств жидкостей). Описано возникновение водного отравления у больных несахарным мочеизнурением, продолжавших принимать большое количество жидкостей на фоне лечения антидиуретическими гормональными препаратами, у детей, выпивающих на спор большое количество жидкости и др.

Виды гипергидратации. Увеличение общего содержания воды в организме может наблюдаться при сохранении ее нормальной осмотической концентрации (300-330 мосмоль/л). В этом случае возникает изоосмолярная гипергидратация. Такое состояние наблюдается, например, при повышении гидростатического давления в капиллярах и усилении процесса фильтрации жидкости из сосудов в интерстициальное пространство (например, при недостаточности правого сердца). Скопление изотонической жидкости в тканях имеет место при резком снижении онкотического давления в крови (потери белка через почки, цирроз печени, белковое голодание и т.д.), при повышении проницаемости капиллярной стенки (диффузный капиллярит при гломерулонефрите), при затруднении лимфооттока (закупорка лимфатических сосудов, например, круглыми червями-филяриями, метастазы в лимфоузлы и лимфососуды). Изоосмолярная гипергидратация может развиваться после введения избыточных количеств изотонических растворов (неправильная коррекция водно-электролитных нарушений). В случае уменьшения осмотической концентрации жидкостных сред организма ниже 300 мосмоль/л (при увеличенной массе общей воды тела) говорят о гипоосмолярной гипергидратации. Такое состояние возникает при водном отравлении (поступление воды в организм превосходит способность почек к ее выведению), а также при гиперпродукции антидиуретического гор-

мона (синдром Пархона). *Гипоосмолярная гипергидратация* сопровождается перемещением воды в клетки с последующим появлением признаков внутриклеточного отека. *Гиперосмолярная гипергидратация* (при повышении осмотической концентрации жидкостных сред организма выше 330 мосмоль/л на фоне увеличенной массы общей воды тела) может возникнуть, например, при вынужденном неограниченном употреблении морской воды, осмолярность которой намного превышает осмолярность плазмы крови. Подобное состояние имеет место также при избыточном введении различных гипертонических растворов с лечебной целью (неправильная коррекция водно-электролитных нарушений). При этом развиваются опасные для жизни нарушения деятельности органов и систем, обусловленные дегидратацией клеток. Особенно быстро возникают признаки клеточной дегидратации, если гипертонические растворы вводят в организм при нарушении функции почек в отношении выведения солей или на фоне избыточной продукции альдостерона (первичный, вторичный альдостеронизм).

Отеки и водянки. *Отеком* называется патологическое скопление жидкости в тканях и межтканевых пространствах вследствие нарушения обмена воды между кровью и тканями. Отек - типовой патологический процесс, встречающийся при многих заболеваниях. Невоспалительная отечная жидкость называется транссудатом. По своим физико-химическим свойствам транссудат существенно отличается от воспалительного выпота – экссудата. Отеки различаются: по распространенности: местный и общий (генерализованный); по скорости развития: молниеносные (развиваются в течение нескольких секунд, например, после укуса насекомых, змей), острые (развиваются в течение часа, например, при острой сердечной недостаточности отек легких), хронические (в течение нескольких суток, недель, например, при голодании); по патогенезу: гидростатические (застойные), онкотические, мембраногенные, лимфатические (лимфогенные), осмотические; по этиологии: сердечные, почечные

(нефротические и нефритические), печеночные, токсические, нейрогенные, аллергические, воспалительные, кахектические, голодные.

Патологическое скопление жидкости в серозных полостях организма называется *водянкой* (в брюшной полости - асцит, в плевральной полости - гидроторакс, в околосердечной сумке - гидроперикардиум, между листками серозной оболочки яичка - гидроцеле, в желудочках мозга и в субарахноидальном пространстве - гидроцефалия и др.).

Механизмы возникновения отеков. Обмен жидкости между сосудами и тканями происходит через капиллярную стенку. Эта стенка представляет собой достаточно сложно устроенную биологическую структуру, через которую относительно легко транспортируются вода, электролиты, некоторые органические соединения (мочевина), но значительно труднее - белки. В результате этого концентрации белков в плазме крови (60-80 г/л) и тканевой жидкости (10-30 г/л) неодинаковы. Согласно классической теории Э. Старлинга (1896), нарушение обмена воды между капиллярами и тканями определяется следующими факторами: 1) гидростатическим давлением крови в капиллярах и давлением межтканевой жидкости; 2) коллоидноосмотическим давлением плазмы крови и тканевой жидкости; 3) проницаемостью капиллярной стенки.

Кровь движется в капиллярах с определенной скоростью и под определенным давлением, в результате чего создаются гидростатические силы, стремящиеся вывести воду из капилляров в интерстициальное пространство. Эффект гидростатических сил будет тем больше, чем выше кровяное давление и чем меньше величина давления тканевой жидкости. Гидростатическое давление крови в артериальном конце капилляра кожи человека составляет 30-32 мм рт.ст., а в венозном конце - 8-10 мм рт.ст. Установлено, что давление тканевой жидкости является величиной отрицательной. Она на 6-7 мм рт.ст. ниже величины атмосферного давления и, следовательно, обладая присасывающим эффектом действия, способствует переходу воды из сосудов в межтканевое пространство.

Таким образом, в артериальном конце капилляров создается эффективное гидростатическое давление (ЭГД) - разность между гидростатическим давлением крови и гидростатическим давлением межклеточной жидкости, равное ~ 36 мм рт.ст. (30 - (-6)). В венозном конце капилляра величина ЭГД соответствует 14 мм рт.ст. *Сердечные отеки* возникают при развитии сердечной недостаточности. Наибольшей выраженности они достигают в стадию сердечной декомпенсации, однако могут быть выявлены еще задолго до этой стадии, особенно при физической нагрузке. В формировании сердечных отеков принимают участие многие патогенетические факторы, значимость и последовательность включения которых меняется по мере нарастания повреждения деятельности сердечно-сосудистой системы. Несомненно, что венозный застой крови и повышение гидростатического давления (см. роль гидростатического фактора) играют ведущую роль в развитии сердечных отеков. Поэтому эти отеки называют застойными. Нарушение кровоснабжения почек из-за застойных явлений сопровождается активацией деятельности РААС. Увеличение в крови биологически активных пептидов (ангиотензина-II и ангиотензина-III) сопровождается усилением синтеза альдостерона и антидиуретического гормона (повышению концентрации этих гормонов в крови способствует также снижение инактивации их в печени) с последующей задержкой воды и натрия в организме и тканях. Происходит активная задержка электролитов и воды (осмотический патогенетический фактор отека). Нарушение кровоснабжения печени из-за застойных явлений сопровождается снижением синтеза белков в печени, снижается онкотическое давление крови, что также является одним из патогенетических факторов отека. Повышение давления в полых венах (при недостаточности правых отделов сердца) вызывает рефлекторный спазм лимфатических сосудов, приводя к механической лимфатической недостаточности, что также является важным звеном формирования сердечных отеков. Нарастающее расстройство общего кровообращения вызывает гипоксию тканей с последующим расстройством их трофики, развитием ацидоза и повышением проницаемости стенки сосу-

дов. *Почечные отеки* при заболеваниях почек происходят из-за нарушения водно-электролитного обмена, сопровождающееся задержкой воды в организме и возникновением отеков. Характерной локализацией почечных отеков являются веки, лицо, при прогрессировании развивается отечность всего тела (анасарка), скопление жидкости в серозных полостях (асцит, гидроторакс, гидроперикард и др.). При развитии нефротического синдрома ведущее место в формировании *почечный нефротического отека* (при нефротическом синдроме) принадлежит резкому уменьшению содержания белков плазмы крови - гипопротемии. Это обусловлено большой потерей белков плазмы крови с мочой (главным образом альбуминов, но также теряются и другие белки: церулоплазмин, трансферрин, гаптоглобин, γ -глобулин и др.). Протеинурия связана с повышением проницаемости почечных клубочков для белков и нарушением реабсорбции белков в почечных канальцах. При этом концентрация белков в крови может падать до 30- 20 г/л и ниже, а суточная потеря белков с мочой достигает 30- 50 г (в норме не превышает 50 мг/сутки). Отсюда становится понятным значение онкотического патогенетического фактора в развитии нефротических отеков. Поэтому данный отек по патогенезу называется онкотическим.

Принципы терапии водно-электролитных нарушений. Важнейшими звеньями терапии водно-электролитных нарушений являются: 1) восстановление и поддержание нормального объема циркулирующей крови и других водных пространств организма; 2) ликвидация наиболее опасных нарушений баланса электролитов и сдвигов кислотно-щелочного состояния; 3) восстановление и поддержание диуреза на уровне, обеспечивающем баланс воды и электролитов в организме; 4) обеспечение нормального распределения жидкостных объемов и электролитов по секторам. Осмысленное осуществление перечисленных мероприятий невозможно без установления причин развития водно-электролитных нарушений, правильной интерпретации клинических симптомов и данных лабораторных исследований. Важное место в коррекции водно-электролитных нарушений принадлежит инфузионной терапии (метод лечения, направленный

на восстановление и поддержание нормального объема и электролитного состава жидких сред организма), медикаментозной терапии тех патологических состояний, которые привели к нарушению водно-электролитного обмена, соответствующей диетотерапии.

ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гормональноактивные опухоли поджелудочной железы редки и составляют 1-2% от всех новообразований железы. Обычно они развиваются у лиц старше 50 лет в любой части поджелудочной железы, хотя возможны и эктопические локализации (в желудке, кишечнике, малом сальнике, жёлчных протоках). Опухоли исходят из клеток островков Лангерханса, поэтому имеют и другое название - инсуломы. Обычно они не имеют капсулы, гомогенного вида, сероватого или красного цвета, изредка с участками кровоизлияний. Определение морфологического вида опухоли часто возможно лишь при иммуногистохимическом исследовании, выявляющем тот или иной гормон. При гистологическом исследовании новообразования имеют строение аденомы, редко аденокарциномы, мелкоклеточного рака.

Инсулинома - самая частая эндокринная опухоль поджелудочной железы во всех возрастных группах, наиболее часто её выявляют в возрасте 30-55 лет. Опухоль происходит из β -клеток островков, имеет строение аденомы (редко аденокарциномы) тела или хвоста железы и диаметр 0,5-2 см. Развивается гиперинсулинемия. Её клиническое проявление - триада Уиппла: коматозные приступы с гипогликемией до 1,0 ммоль/л; повышение уровня иммунореактивного инсулина в крови; тяжёлые нервно-психические расстройства. Для пациента характерны заторможенность по утрам вследствие ночной гипогликемии, дезориентация, немотивированные поступки с ретроградной амнезией, эпилептиформные припадки, психомоторное возбуждение. Симптомы проходят после внутривенного введения глюкозы.

Гастронома - опухоль из G-клеток островков Лангерханса, как правило, злокачественная. Локализуется в теле, головке или хвосте железы, достигает 4 см в

диаметре. К моменту выявления опухоли 60-75% больных уже имеют метастазы. Эта вторая по частоте эндокринная опухоль поджелудочной железы. Клинически выражен синдром Золлингера-Эллисона. Гипергастринемия приводит к гиперацидности желудочного сока, формированию множественных "целующихся" язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Характерны боли, частые осложнения (перфорации, кровотечения, стенозы) и рецидивы. У больных отмечают рефлюкс-эзофагит, язвенный энтерит. В 40-50% случаев гастринома - компонент множественной эндокринной неоплазии 1 типа.

Глюкагонома происходит из α -клеток островков Лангерханса и локализуется обычно в хвосте или теле железы в виде одиночного узла. Растёт медленно, достигая 10 см в диаметре. Имеет строение солидной или трабекулярной аденомы, более чем в 80% случаев - аденокарциномы, поэтому 60-80% больных к моменту выявления уже имеют метастазы. Клиническое проявление - синдром Маллисона:

дерматит - некротическая миграционная эритема на разных стадиях развития (пёстрая кожа, папулы, везикулы, эрозии, гиперпигментация), резистентная к лечению; сахарный диабет; анемия (нормохромная и нормоцитарная); похудание; диарея; флеботромбоз; поражение слизистых оболочек - стоматит, гингивит, глоссит, вагинит.

Соматостатинома - редкая злокачественная опухоль из δ -клеток островков Лангерханса. Как правило, к моменту диагностики опухоли у больного присутствуют метастазы. Для клинической картины характерны гипоинсулинемия, приводящая к сахарному диабету лёгкого течения, стеаторея, гипо- и ахлоргидрия, анемия, похудание. Часто отмечают боли в животе, дисфункцию жёлчного пузыря с калькулёзным холециститом. Опухоль может развиваться также из энтерохромаффинных клеток тонкой кишки. При такой эктопической локализации соматостатиномы её гормональная активность понижена, поэтому возможно клинически бессимптомное течение.

ППома (ПИПома) в большинстве случаев имеет строение солидной аденомы из РР-клеток. Локализация - тело и головка железы. Вырабатываемый панкреатический полипептид снижает сократительную активность жёлчного пузыря и эндокринную функцию поджелудочной железы. Симптоматика, как правило, отсутствует, однако в тяжёлых случаях возможна клиническая картина "панкреатической холеры" с тяжёлыми водно-электролитными нарушениями.

ВИПома (опухоль Вернера-Моррисона) возникает из D₁-клеток тела и хвоста поджелудочной железы, как правило, злокачественная, быстро достигает больших размеров и в большинстве случаев даёт метастазы. Опухоль синтезирует vasoактивный интестинальный пептид, способствующий развитию тяжёлой водной диареи ("панкреатической холеры") с обезвоживанием, гипокалиемией, гипохлоридрией, ацидозом, гипергликемией, азотемией. Больные чувствуют слабость, возможны тетанические судороги, нарушения мозгового кровообращения, инфаркты миокарда.

Эктопированные опухоли. Изредка в поджелудочной железе возникают гормонально-активные опухоли из клеток, характерных для других желёз внутренней секреции, например, кортикотропинома и паратиренома.

- Кортикотропинома проявляется эктопическим глюкокортикоидным гиперкортицизмом, приводящим к гиперпигментации, гипокалиемии, отёкам, алкалозу. Возможно развитие синдрома Иценко-Кушинга. Опухоль, как правило, злокачественная, клинические проявления бывают лишь в стадии метастазирования.
- Паратиренома - очень редкая опухоль с эктопической секрецией паратгормона и обусловленной им гиперкальциемией, дающей известковые метастазы.

Инсулинома (карциноид, НЭО G1)

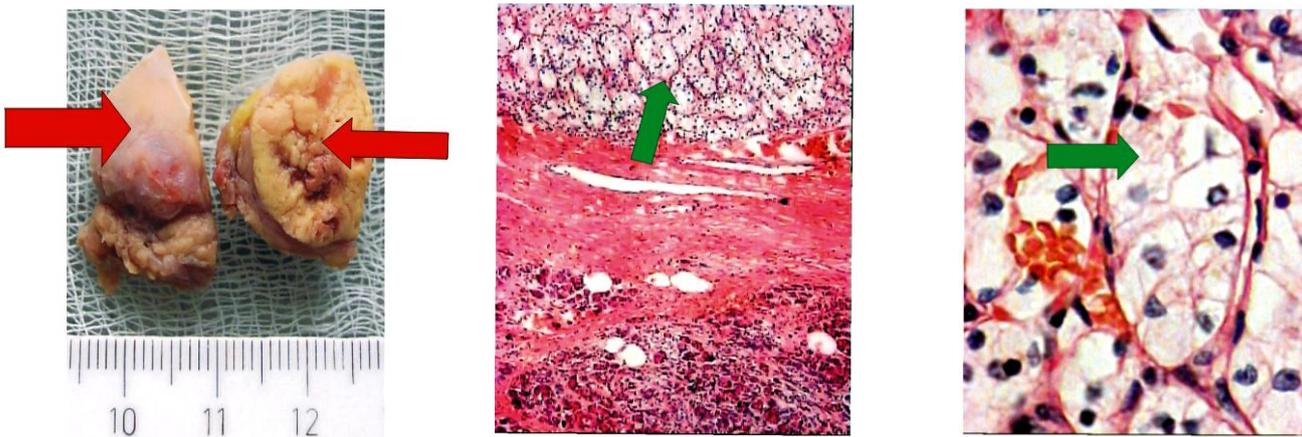


Рис. 13. Новообразование не имеет капсулы, гомогенного вида, сероватого или красного цвета, изредка с кровоизлияниями, диаметром от 0,5 до 2см.

Рис. 14. НЭО имеет строение аденомы. Окраска гематоксилином и эозином (x200).

Рис. 15. Клетки инсулиномы крупные, со светлой, оптически пустой цитоплазмой, ядра мелкие с ядрышками, митозы единичные (до 2%). Окраска гематоксилином и эозином (x400).

БОЛЕЗНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Заболевания щитовидной железы клинически проявляются нарушениями её функции - гипоили гипертиреозом. Если эндокринная активность железы не изменена, то речь идет об эутиреоидном состоянии. Вырабатываемые щитовидной железой трийодтиронин (T_3) и тироксин (T_4) влияют практически на все метаболические процессы, поэтому изменение уровня этих гормонов вызывает множественные системные нарушения.

ГИПЕРТИРЕОЗ

Гипертиреоз (гипертиреозидизм, тиреотоксикоз) выявляют у 0,5% населения.

Причины гиперфункции щитовидной железы: диффузный токсический зоб; тиреотоксическая аденома и рак щитовидной железы; тиреотропная аденома гипофиза (секретирующая тиреотропный гормон); лимфоцитарный тиреоидит (острый, подострый); гранулематозный тиреоидит; передозировка тиреоидных

гормонов; нетиреоидная продукция тиреоидных гормонов (трофобластические опухоли, секретирующие хорионический гонадотропин, эктопированный зоб, например, тератома яичников).

Механизмы развития гипертиреоза: усиление основного обмена веществ (похудание, увеличение поглощения кислорода и распада АТФ, повышение температуры); активация липолиза, вызывающая жировую дистрофию печени, мышц; активация гликогенолиза в печени, мышцах, ускорение всасывания углеводов в кишечнике, нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемия; усиление распада и замедление синтеза белков, приводящее к дистрофическим изменениям; водно-электролитные нарушения (увеличение выведения с мочой ионов калия, кальция, фосфора) с последующим развитием остеопороза; межуточное воспаление в паренхиматозных органах (тиреотоксические миокардит, гепатит, миозит).

Для тяжёлого гипертиреоза характерна клиническая триада: зоб, пучеглазие (экзофтальм), тахикардия. Однако изменения охватывают почти все системы организма.

Среди заболеваний щитовидной железы выделяют тиреоидиты, зоб (струму) и опухоли.

Тиреоидиты. Тиреоидит - воспаление щитовидной железы. Выделяют острый, подострый и хронический тиреоидиты.

Острый гнойный тиреоидит (инфекционный) - редкое заболевание, вызываемое стрепто- и стафилококками, изредка сальмонеллами, кишечной палочкой, грибами, попадающими в железу с током крови или при её травме. Симптомы и морфология заболевания соответствуют развивающемуся гнойному воспалению: боли, особенно при глотании, лихорадка до 39-40 °С, флюктуация при наличии крупного абсцесса, возможен незначительный гипотиреоз. Прогноз при своевременной диагностике и адекватном лечении благоприятный.

Острый радиационный негнойный тиреоидит вызывает ионизирующая радиация, нередко лечение больных большими дозами радиоактивного йода. Харак-

терна болезненность железы, лихорадка, гипертиреоз вследствие разрушения ткани железы и поступления гормонов в кровь.

Подострый гранулематозный тиреоидит (де Кервена, гигантоклеточный) составляет 1-2% всех заболеваний железы. Возникает под действием вирусов Коксаки, гриппа, эпидемического паротита, как правило, у женщин 25-40 лет с генетической предрасположенностью (HLA DRw3, DRw5, Bw35). У больных отмечают асимметричное увеличение, уплотнение и болезненность доли железы, субфебрильную температуру, у 50% пациентов - симптомы тиреотоксикоза вследствие пассивного выделения гормонов T_3 и T_4 из разрушенных фолликулов. Микроскопически наблюдают очаговые нейтрофильные инфильтраты с образованием микроабсцессов. Позже их сменяют макрофагальные гранулы с примесью гигантских многоядерных клеток, разрастание фиброзной ткани. Исход благоприятный, однако примерно в 10% случаев развивается стойкий гипотиреоз.

Подострый лимфоцитарный тиреоидит (послеродовой, безболезненный) чаще протекает бессимптомно, его обнаруживают случайно при морфологическом исследовании операционного или аутопсийного материала. В крови больных отмечают небольшое повышение уровня свободного T_3 и T_4 и снижение уровня тиреотропного гормона. При этом в железе видны лимфоплазмочитарные мелкоочаговые инфильтраты, расположенные преимущественно субкапсулярно. Этиология заболевания неизвестна, хотя возможна связь с антимиохондриальными антителами, обнаруженными у отдельных больных. Обычно тиреоидит развивается у женщин, имеющих антигены HLA DRw3, DRw5 в первые три месяца послеродового периода. Частота послеродового тиреоидита в различных странах составляет 0,4-16,7%.

Хронический лимфоцитарный тиреоидит (зоб Хашимото, аутоиммунный, лимфоматозный) - органоспецифичное аутоиммунное заболевание, возникающее при дефекте $CD8^+$ Т-лимфоцитов (супрессоров), вследствие чего $CD4^+$ Т-лимфоциты (хелперы) взаимодействуют с антигенами клеток щитовидной же-

лезы с активацией лимфоцитов-киллеров. Отмечают тиреоспецифичные Т-клетки и антитиреоидные антитела против эпителия фолликулов, тиреоглобулина и тиреоидной пероксидазы (микросомальной фракции фолликулярного эпителия), вызывающие прогрессирующий гипотиреоз. До 95% больных составляют женщины старше 40 лет с антигенами HLA DR5, DR3, В8. Заболевание часто носит семейный характер. При морфологическом исследовании определяют атрофию фолликулов, выраженную лимфоидноклеточную инфильтрацию стромы с образованием лимфоидных фолликулов, склероз. При своевременной диагностике и лечении в большинстве случаев прогноз благоприятный.

Хронический лимфоцитарный (аутоиммунный) тиреоидит (зоб Хашимото).

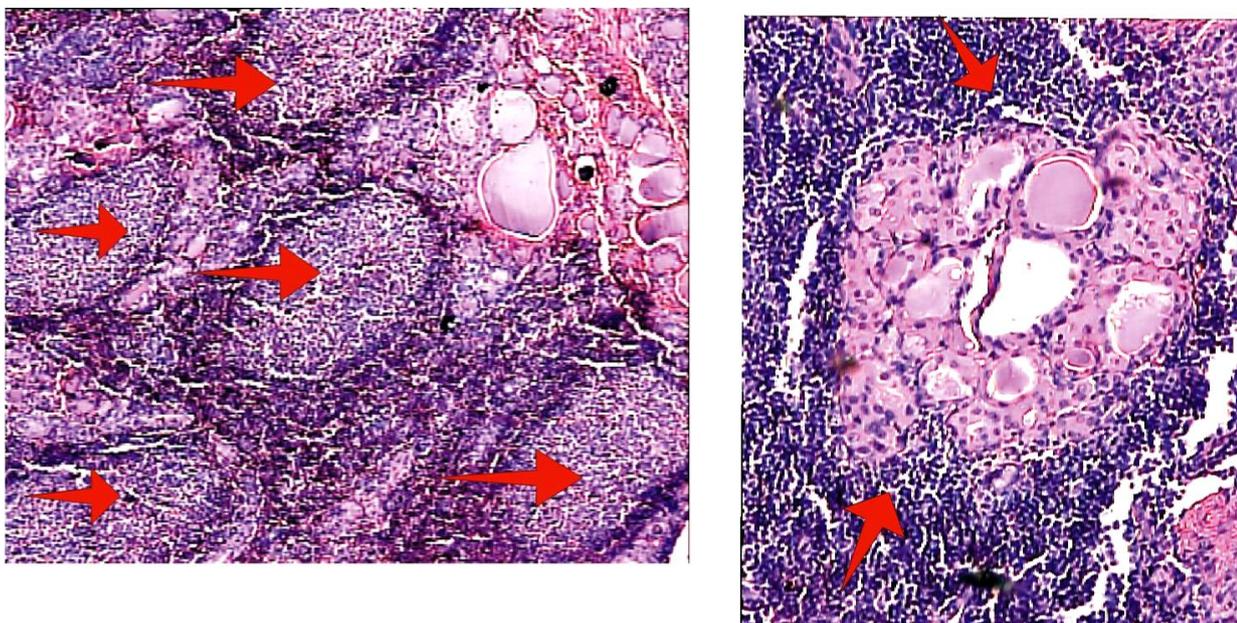
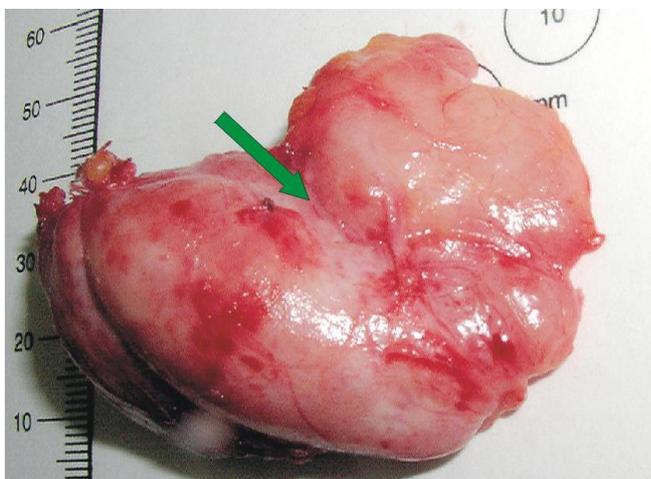


Рис.16. Выраженная лимфоидноклеточная инфильтрация стромы с образованием лимфоидных фолликулов.

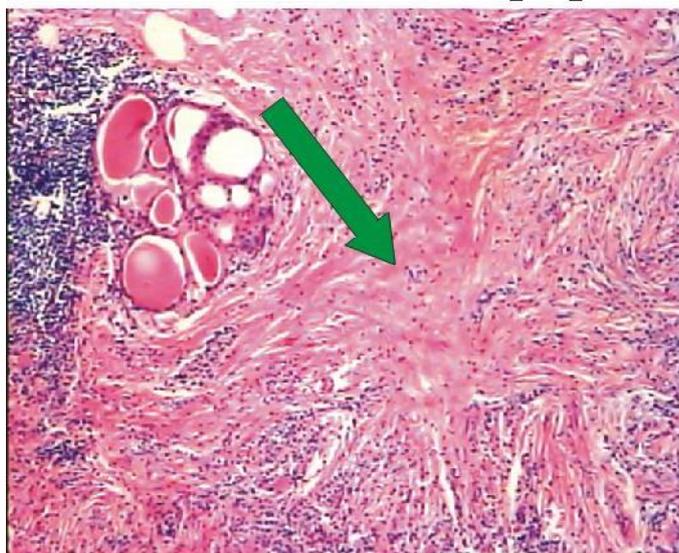
Рис.17. Атрофия фолликулов. Окраска гематоксилином и эозином (x200).

Хронический фиброзный тиреоидит (тиреоидит Риделя, каменный, фиброно-инвазивный) составляет 0,05% всех заболеваний щитовидной железы. По неизвестным причинам преимущественно у женщин старше 45 лет отмечают увеличение доли железы (редко всей железы) с гипотиреозом в 25% случаев. Основные микроскопические признаки: атрофия фолликулов железы, выраженный фиброз стромы и окружающих тканей. Это придаёт железе очень плотную консистенцию и сращивает её с окружающими тканями, иногда приводя к сдавлению пищевода или трахеи. Лечение в большинстве случаев даёт хороший результат.



Хронический фиброзный тиреоидит (тиреоидит Риделя).

Рис.18. Поражённая ткань щитовидной железы, очень плотная (каменная), белесоватой окраски, в капсуле. Рис. 19. Микроскопические признаки: атрофия фолликулов железы, выраженный фиброз стромы железы (стрелка) и окружающих тканей. Окраска гематоксилином и эозином (x200).



ЗОб

Зобом (струмой) называют увеличение щитовидной железы, вызванное её гипертрофией и/или гиперплазией.

Классификация зобов: по макроскопическому виду: узловой (нодулярная гиперплазия); диффузный (диффузная гиперплазия); диффузно-узловой (смешанный); по микроскопическому строению: коллоидный зоб (макро-, микро-, макро-микрoфолликулярный, пролиферирующий); паренхиматозный; нозологические формы: диффузный токсический, эндемический, спорадический, врождённый.

Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса, Базедова) - второе по частоте эндокринное заболевание (23 пациента на 100 тыс. населения), вызывающее до 80% всех случаев тиреотоксикоза. Наиболее часто болеют жители городов в возрасте 20-50 лет. Женщины (особенно с HLA-B8, B13, B35, A1, DR3, DR4) страдают в 5-6 раз чаще, чем мужчины. Это органоспецифическое аутоиммунное заболевание связано с первичным дефицитом и дефектом CD8⁺ Т-лимфоцитов. При наличии провоцирующих факторов (стресс, травмы) эти лимфоциты способствуют образованию тиреостимулирующих иммуноглобулинов класса IgG. Связывание последних с рецепторами тиреоцитов приводит к увеличению (вне зависимости от уровня тиреотропного гормона гипофиза) выработки T₃ и T₄, диффузной пролиферации клеток фолликулов железы с развитием гипертиреоза.

Щитовидная железа диффузно увеличена, однородная, мягкой консистенции, мясистого вида. Микроскопические изменения: преобразование призматического эпителия в цилиндрический; пролиферация эпителия фолликулов с образованием псевдососочков; наличие жидкого, вакуолизированного коллоида в

фолликулах неправильной, звёздчатой формы; лимфоидноклеточный инфильтрат стромы железы. В других органах и тканях тиреотоксикоз также вызывает изменения. Смерть больных наступает от сердечно-сосудистой или острой надпочечниковой недостаточности (особенно после оперативного удаления части железы), присоединения вторичной инфекции, кахексии.

Токсический зоб (болезнь Грейвса).



Рис.20. Щитовидная железа увеличена в размерах, мягкой консистенции, мясистого вида.

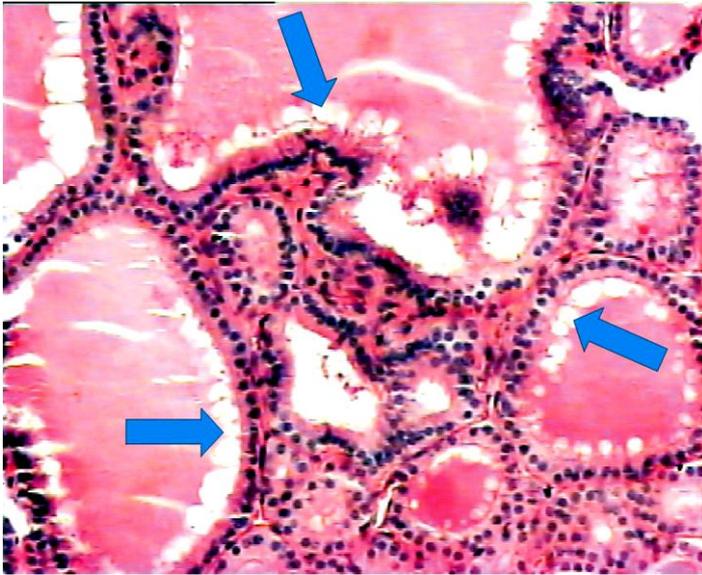


Рис.21. Показано стрелками: фолликулярный эпителий цилиндрический с гиперхромными ядрами, образует псевдососочки, в результате чего фолликулы приобретают неправильную, «звёздчатую» форму, коллоид «жидкий», слабо окрашен, с многочисленными фолликулами. В строме лимфоидноклеточный инфильтрат без образования лимфоидных фолликулов. Окраска гематоксилином и эозином (x200).

Эндемический зоб обнаруживают в местностях с недостатком йода в воде и пище. В России это районы Поволжья, Ладожского озера, Карелия, Пермская область, Кавказ, Восточное Забайкалье, в меньшей степени центральный регион. Дефицит йода, особенно при избытке солей кальция и лития вызывает снижение синтеза гормонов щитовидной железы. Компенсаторное увеличение продукции тиреотропного гормона гипофиза приводит к увеличению щитовидной железы за счёт гиперплазии и гипертрофии клеток фолликулов. Имеют значение генетическая предрасположенность и иммунные нарушения. У 60% больных в сыворотке крови обнаруживают ростостимулирующие антитела, влияющие на увеличение массы железы, но не её функции. Первоначальное эутиреоидное состояние переходит в гипотиреоз с развитием у взрослых микседемы, а у маленьких детей - эндемического кретинизма. Прогноз при своевременном лечении благоприятный.

Спорадический зоб - редкое заболевание, проявляющееся повсеместно в виде диффузной или узловой струмы. Страдают, как правило, девушки и молодые женщины. Этиология заболевания не установлена. Определённое значение имеют наследственное или приобретённое нарушение метаболизма йода в организме, перенесённые тиреоидиты. Клиническое проявление - эутиреоидное состояние, редко гипотиреоз.

Врождённый зоб (врождённый гипотиреоз с диффузным зобом) выявляют у новорождённого или в первые месяцы (годы) жизни. Раньше самой частой причиной заболевания был дефицит йода у матери. В настоящее время чаще у пациентов находят генетические дефекты синтеза, секреции и метаболизма гормонов щитовидной железы. Течение и прогноз зависят от выраженности гипотиреоза.

При любом варианте диффузного нетоксического зоба первоначально развивается гиперпластическая стадия с умеренным увеличением железы до 100-150 г. Микроскопически выявляют мелкие фолликулы, выстланные призматическим эпителием и содержащие небольшое количество коллоида. После достижения эутиреоидного состояния пролиферация фолликулярных клеток прекращается и переходит в стадию коллоидной инволюции. Фолликулы при этом значительно увеличены за счёт накопления коллоидного содержимого. Фолликулярный эпителий уплощён, атрофирован. Железа становится плотной, желатиноподобной на разрезе (коллоидный зоб), масса её может превышать 500 г, что приводит к сдавлению соседних тканей вплоть до развития асфиксии.

Диффузные мультинодулярные струмы развиваются иногда при длительном течении из простых зобов. Это происходит по неизвестным причинам (иногда после приёма больными эндемическим зобом больших доз йода), как правило, у женщин среднего возраста. Заболевание проявляется гиперили эутиреоидным состоянием и имеет следующие морфологические признаки: узловатость железы за счёт участков коллоидного зоба и гиперплазированных фолликулов; неравномерное разрастание фиброзной ткани; наличие мелких кровоизли-

яний и очагов гемосидероза; участки обызвествления (петрификаты) в местах рубцевания; образование микрокист железы.

При осмотре щитовидная железа значительно увеличена, неоднородна, достигает иногда массы 2000 г, что требует исключить опухоли.

Нетоксический зоб

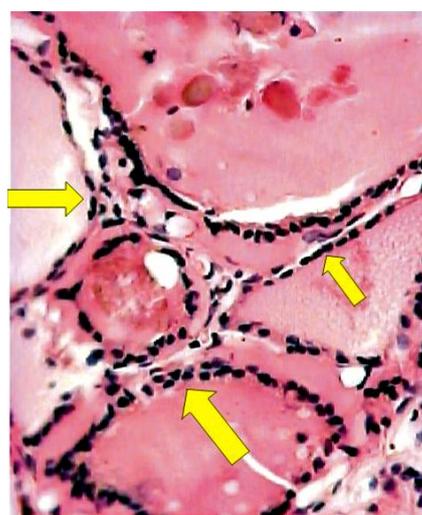
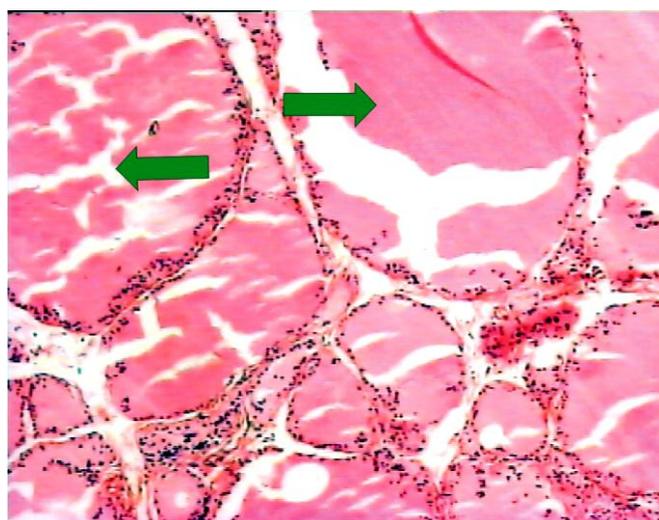
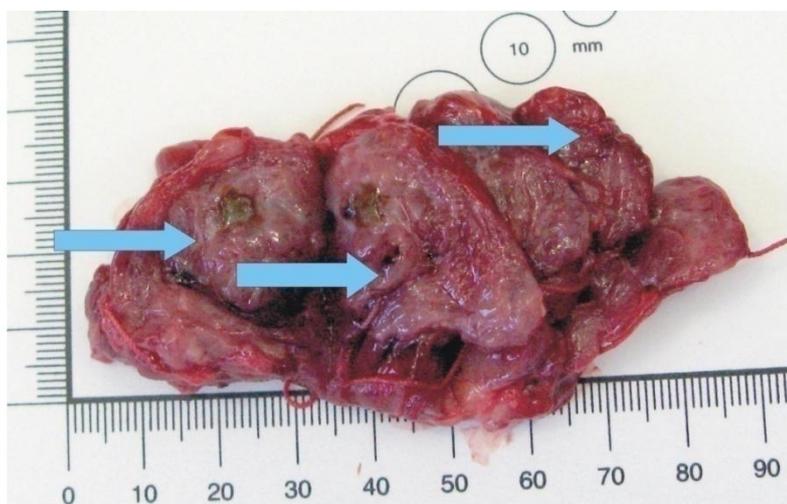


Рис. 22. Щитовидная железа увеличена в размерах, мясистой консистенции с гладкой (при диффузном зобе) или бугристой (при узловом зобе) поверхностью.

Рис. 23. Узлы (стрелки) хорошо различимы, но без выраженной капсулы.

Рис. 24. Коллоид (стрелки) увеличенных фолликулов густой, однородный, слонится при изготовлении гистологических препаратов. Фолликулярный эпителий уплощен, ядра мелкие. Окраска гематоксилином и эозином (x200).

ПАРАЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

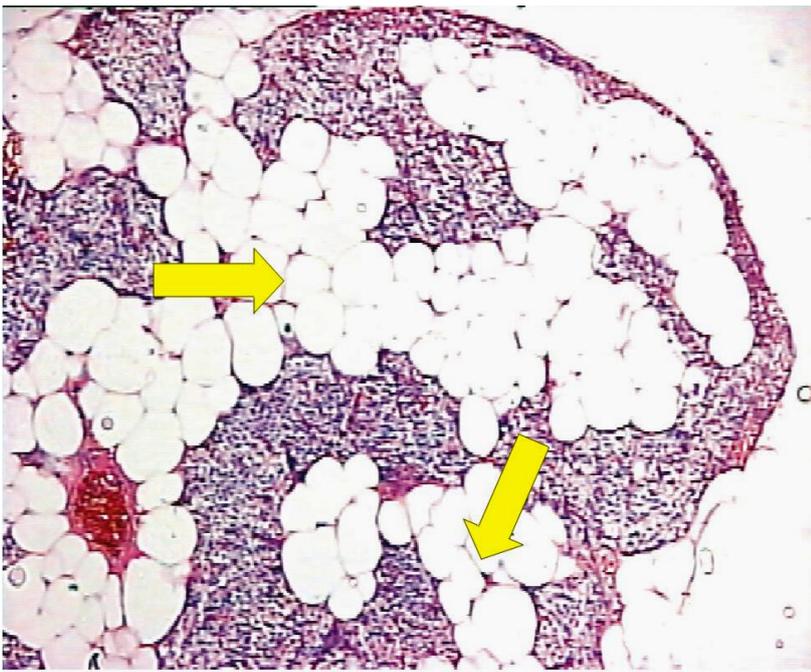


Рис. 25. Возрастная инволюция паращитовидной железы: атрофия паренхимы и жировая инфильтрация стромы. Окраска гематоксилином и эозином (x200).

Аденома

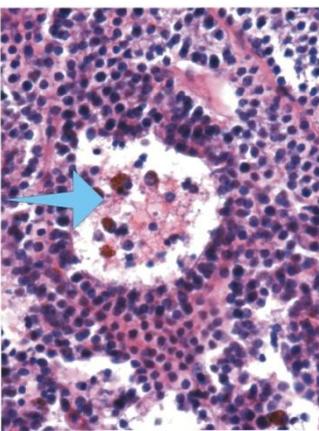
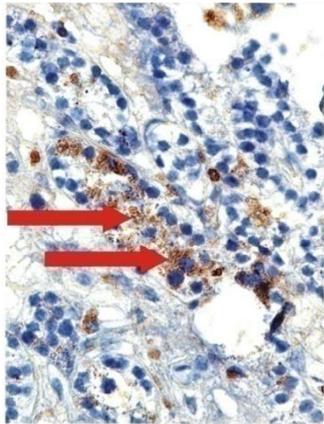


Рис. 26. Аденома из главных темных клеток представляет собой инкапсулированное новообразование из небольших темных клеток с эксцентрично расположенным ядром. Клетки формируют альвеолярные или микрофолликулярные



структуры, в просвете которых может содержаться коллоидоподобное вещество (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином (x200).

Рис. 27. В цитоплазме опухолевых клеток выявляются гранулы кальцитонина. Иммунопериоксидазный метод (x200).

ОПУХОЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Эти опухоли развиваются из эпителия фолликулов, реже из производных мезенхимы. Выделяют эпителиальные и неэпителиальные, доброкачественные и злокачественные опухоли.

- Эпителиальные опухоли.

Доброкачественные: фолликулярные аденомы: трабекулярная (эмбриональная), микрофолликулярная (фетальная), коллоидная (простая);

атипичные аденомы: папиллярная, аденома из клеток Гюртля.

Злокачественные: рак папиллярный, фолликулярный анапластический, медулярный, рак из клеток Гюртля, плоскоклеточный рак (карцинома).

- Неэпителиальные опухоли. Доброкачественные: липома, гемангиома, тератома. Злокачественные: фибросаркома, гемангиосаркома, карциносаркома.

Доброкачественные эпителиальные опухоли

Фолликулярные аденомы наиболее часты, возникают из эпителия фолликулов. Как правило, это одиночная, редко множественная опухоль однородного строения, рыжевато-коричневатого или сероватого цвета, округлой формы, диаметром до 10 см, окружена капсулой. Микрофолликулярная аденома построена из мелких abortивных фолликулов, выстланных уплощённым эпителием. Они содержат небольшое количество коллоида и разделены обильной рыхлой стромой. Простая аденома состоит из крупных фолликулов, заполненных коллоидным содержимым. Сравнительно редко в опухоли отмечают мелкие кровоизлияния, очаги некроза, склероза и обызвествления.

Токсическая фолликулярная аденома (болезнь Пламмера). Заболевание диагностируют при развитии у больного аденомой тиреотоксикоза лёгкой или средней степени тяжести без глазных симптомов (примерно в 10% случаев аденомы). Заболевают, как правило, женщины 40-60 лет, особенно проживающие на бедных йодом территориях. Однако нередко токсическую аденому выявляют у детей.

Атипичные аденомы состоят из веретёновидных клеток с ядрами разнообразного размера и вида. Редко бывают аденома из клеток Гюртля (крупных зернистых эозинофильных клеток) и папиллярная аденома с сосочковыми разрастаниями эпителия в полость фолликулов.

При лечении больных аденомами щитовидной железы прогноз, как правило, благоприятный.

Кроме того, в щитовидной железе могут развиваться кисты (иногда заполненные коричневатым содержимым, кровью), липомы, гемангиомы, тератомы, дермоидные кисты.

Рак щитовидной железы. Заболеваемость раком щитовидной железы составляет примерно 5-10 случаев на 100 тыс. населения, у пожилых лиц выше, особенно в индустриально развитых странах. Женщины страдают в 2-3 раза чаще мужчин. Известно, что количество мутированного ядерного белка *c-fos* повышено у больных папиллярным раком. Также отмечают мутации прото-

онкогенов *ret* и *nrk1*, участвующих в кодировании рецептора тирозинкиназы. Мутации гена *c-myc* сочетаются с развитием фолликулярной и медуллярной карцином щитовидной железы. При анапластическом раке выявлена мутация гена, локализованного на хромосоме 5q21 в кодоне 1346 со вставкой аденина в кодоне 1556.

Папиллярная карцинома составляет до 60% всех случаев рака щитовидной железы. Развивается обычно у женщин 30-50 лет с симптоматикой тиреотоксикоза. Карцинома имеет вид плотного бледно-серого узла диаметром до 10 см, иногда с кистами и петрификатами. При микроскопическом исследовании выявляют сосочковые разрастания атипичного кубического эпителия. Характерные изменения эпителия: гипохромные, "пустые" ядра, лишённые ядрышек; ядра с вдавлениями; эозинофильные внутриядерные включения инвагинированной цитоплазмы; псаммомные тельца в середине сосочков.

Метастазы в регионарные лимфатические узлы шеи бывают редко, в единичных случаях выявляют гематогенные метастазы в лёгкие. Выживаемость в 90% случаев превышает 20 лет.

Выделяют следующие морфологические разновидности папиллярного рака щитовидной железы:

инкапсулированный - метастазы редки, прогноз хороший; фолликулярный с наличием фолликулов, без капсулы за счёт выраженного инфильтративного роста; рак из высоких призматических эозинофильных клеток, напоминающих парафолликулярные экзокриноциты (клетки Гюртля). Выявляют у пожилых лиц. Характерно быстрое лимфо- и гематогенное метастазирование.

Фолликулярная карцинома составляет до 20% рака щитовидной железы, обычно бывает у пожилых женщин. Коричневый или сероватый плотный инкапсулированный узел диаметром до 3-4 см состоит из веретёновидных или полигональных атипичных клеток с редкими митозами, образующих фолликулярные структуры, прорастающих местами капсулу железы и кровеносные сосуды. Ха-

рактарны гематогенныя метастазы в касты, лёгкія, печынь, лімфогенныя метастазы рэдкі. Пяцілетняя выжываемасць больных не прывышае 30%.

Анапластычная карцынома складае каля 15% злокачэсных опухольей жлезы і развіваецца у пажылых ліц. Выдзяляюць веретэно-, гіганто- і мелкаклеточную разнавіднасці. Адрознііа опухольі: выражаны клеточны і ядэрны поліморфізм, высокая мітогенная актывнасць, быстрый інфільтруючы рост, абільнае метастазаванне, рэзістэнтнасць к леченню. Смерць в большасці выпадкаў наступае праз 0,5-3 гады пасля выяўлення новоабазававання.

Медулярная карцынома складае да 5-10% всех форм рака шчытавідай жлезы, развіваецца із парафоллікулярных С-клетак (С-клеточны рак), сінтэзуючых бальшое калічэства кальцітоніна і нескількі меншэ - соматостатіна, сератоніна, простагландінаў і дрыхіа біалагічэскі актывных вэчэств. У мужчынаў і жанчынаў старшэ 50 лет с аднакаваў частотой выяўляюць небаўшай плотны жэлтаваты ілі краснаваты узел (рэжэ нескількі узлаў) із пластаў і ачагаў поліганальных ілі веретэновідных клетак, раздэлённых фібрознаў стромой с амільоїдом (рак с амільоїдом). Опухоль багата васкулярызавана. Іногда эта форма рака імеет аутосомно-домінантны тип наслэдавання, абумовленны мутацыяй *ret*-проонкогена. В такіх выпадках опухоль развіваецца у моладых людэй, захватывае абэ долі жлезы і яўляецца кампанэнтам сіндрома множэственнай эндокрыннай неоплазіі. Медулярны рак дае абільныя метастазы в лімфатычэскіа узлы шы, лёгкія, печынь, касты, пэраому 10-летняя выжываемасць складае каля 50%.

В шчытавідай жлезе рэдка развіваюцца плоскоклеточны рак, фібросаркома, гемаангіосаркома.

ЗАБОЛЕВАНИЯ APUD-СИСТЕМЫ

Заболеванія дэффузнаў эндокрыннай клеточнай састемы (APUD-састемы) палучылі названне апудопатіі. Найбальшэ значенне как самостаятэльная пато-

логия имеют опухоли APUD-системы (апудомы) - инсулинома, гастринома, мелллярный рак щитовидной железы, карциноид и др.

Карциноид - наиболее частое (свыше 55% всех апудом) полиэндокринное новообразование из энтерохромаффинных клеток. Оно может быть обнаружено в кишечнике (особенно аппендиксе), поджелудочной железе, бронхах, желчевыводящих путях, реже в других органах. Опухоль диаметром до 2 см, желтоватая или белесоватая, построена из мономорфных округлых или полигональных клеток со светлой цитоплазмой, мелкой эозинофильной или буровато-красной зернистостью, небольшим округлым ядром. Структуры клетки расположены в виде тяжей, гнёздных комплексов. Опухоль потенциально злокачественна. Карциноид секретирует, главным образом, серотонин, в меньших количествах - брадикинин, 5-гидрокситриптофан, простагландины, вазоинтестинальный пептид, гистамин. Эти циркулирующие медиаторы вызывают у больных, особенно при наличии метастазов в печень, лёгкие, карциноидный синдром. Его классическая триада - приливы и гиперемия, понос, поражение сердца и сосудов.

У больных карциноидным синдромом возможны приступы стенокардии, нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу, карциноидная кардиопатия. При этом виде кардиопатии в правых отделах сердца вследствие прямого действия серотонина образуются молочно-белые карциноидные бляшки (эндокардиальный фиброз) с возможным развитием недостаточности трёхстворчатого клапана. Эти бляшки видны также во внутренней оболочке крупных вен. Левые отделы сердца и артерии бывают поражены редко. Размеры сердца слегка увеличены. В миокарде отмечают отёк, жировую дистрофию, мелкие очаги некроза кардиомиоцитов, диффузный мелкоочаговый кардиосклероз. У больных часто наблюдают приступы бронхоспазма, пеллагроподобные поражения кожи из-за дефицита триптофана, поглощаемого опухолью, артропатии, нарушение толерантности к глюкозе.

МНОЖЕСТВЕННАЯ ЭНДОКРИННАЯ НЕОПЛАЗИЯ

К этой патологии относят ряд генетических заболеваний, наследуемых по ауто-сомно-доминантному типу и проявляющихся множеством опухолей или гиперплазий в различных железах внутренней секреции с разнообразными эндокринными и метаболическими нарушениями. Риск развития синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН) у ребёнка в семье больных превышает 75%. Однако возможно и спонтанное возникновение, вызванное мутациями в половых или соматических клетках. Выделяют следующие синдромы.

- МЭН 1 типа (синдром Вермера) обнаруживают независимо от пола наиболее часто в возрасте 20-40 лет. Патологию связывают с мутацией гена супрессии опухолей 11q13, кодирующего менин - белок-регулятор пролиферации клеток-производных нервного гребешка. При дефиците менина отмечают гиперплазию, а при отсутствии - опухолевую трансформацию этих клеток. Кроме того, характерно повышение уровня фактора роста фибробластов, стимулирующего пролиферацию клеток околощитовидных желёз. МЭН 1 типа имеет следующие признаки.

Гиперплазия околощитовидных желёз (у 95% пациентов), вызывающая гиперпаратиреоз с выраженной гиперкальциемией. Гиперпаратиреоз, рецидивирующий после резекции околощитовидных желёз, - ведущее, часто первое проявление синдрома.

Гиперплазия или опухоли (доброкачественные и злокачественные) аденогипофиза (у 50%) с повышением уровня пролактина, соматотропного гормона, АКТГ.

Опухоли островковых клеток поджелудочной железы (у 50%) - инсулинома, глюкагонома, гастринома, ВИПома.

Вторичная гиперплазия или опухоли надпочечников (у 40%) без гиперсекреции глюкокортикоидов.

Аденома щитовидной железы (у 20%, редко с тиреотоксикозом), коллоидный зоб, зоб Хашимото.

- МЭН 2 (или 2а) типа (синдром Сиппла) связан с наблюдаемой у 95% пациентов точечной мутацией протоонкогена *c-ret* (10q11), кодирующего рецептор нейротропного фактора - регулятора пролиферации и дифференцировки клеток-производных нервного гребешка. В результате возникает активация тирозинкиназы и трансформация нейроэктодермальных клеток. У пациентов выявляют следующую патологию.

Медуллярный рак щитовидной железы (у всех больных) с увеличением уровня кальцитонина, реже АКТГ, серотонина.

Феохромоцитома (у 70%) - обычно двусторонняя, локализация в надпочечниках или параганглиях.

Гиперплазия околощитовидных желёз (у 50%) с гиперпаратиреозом.

Первичный амилоидоз кожи с красно-коричневыми пятнами между лопатками или на голеньях, сопровождаемых мучительным зудом (в отдельных случаях).

Болезнь Гиршпрунга - врождённый мегаколон и аганглиоз толстой кишки (наблюдают редко).

- МЭН 3 (или 2б) типа (впервые описан Шимке) возникает, как правило, в юношеском возрасте. Заболевание очень похоже на предыдущее состояние, прогрессирует медленно, поэтому гормонально-метаболические нарушения проявляются поздно. Наблюдаемая патология: медуллярный рак щитовидной железы (у всех больных); феохромоцитома (у трети больных); множественные невромы (ганглионевромы) кожи и слизистых оболочек губ, век, языка, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря (у 95%); гиперплазия паращитовидных желёз с гиперпаратиреозом (у 5%); марфаноподобное состояние - мегаколон, дивертикулы кишечника, воронкообразная грудь, конская стопа, мышечная слабость, кифосколиоз, переразгибаемость суставов; нарушения перистальтики кишечника (поносы, запоры). Продолжительность жизни пациентов достигает при МЭН 2а 60 лет, а при МЭН 2б - 30-40 лет, что связано с более быстрым ростом опухолей, их выраженной склонностью к метастазированию и рецидивированию.

ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

Гиперплазия эндометрия - частая причина аномального маточного кровотечения, характеризуется усиленной по сравнению со стромой пролиферацией желез эндометрия, приводящей к увеличению соотношения железа/строма по сравнению с эндометрием в фазе пролиферации. Гиперплазия эндометрия заслуживает особого внимания, поскольку ассоциируется с развитием карциномы эндометрия. Результаты клиникопатологоанатомических и эпидемиологических исследований подтверждают злокачественный потенциал гиперплазии эндометрия, а также концепцию трансформации некоторых пролиферативных железистых поражений в аденокарциному [1]. Молекулярные исследования также подтверждают эту связь, поскольку гиперплазия эндометрия и карцинома эндометрия имеют одинаковые специфические молекулярно-генетические нарушения.

Гиперплазия эндометрия вызвана *длительной стимуляцией эндометрия эстрогенами*, которая наблюдается при ановуляторных циклах, повышении выделения эндогенных эстрогенов или на фоне приема экзогенных эстрогенов. Гиперплазия наблюдается при ожирении, менопаузе, синдроме поликистозных яичников (включая синдром Штейна-Левенталя), гормонально активной гранулезоклеточной опухоли яичника, избыточной кортикальной функции {*кортикально-стромальной гиперплазии яичников*) и продолжительном лечении эстрогенами (эстрогензаместительной терапии). Считается, что все эти факторы играют определенную роль в развитии аденокарцином эндометрия.

Частым генетическим нарушением, обнаруживаемым в подавляющем большинстве гиперплазий эндометрия и патогенетически связанных с ними аденокарцином эндометрия, является *инактивация гена- супрессора опухолей PTEN* [2]. *PTEN* расположен на хромосоме 10q23.3 и кодирует синтез двуспецифичной фосфатазы, обладающей способностью дефосфорилировать как молекулы липидов, так и молекулы белков. Ее главной функцией в онкогенезе является

дефосфорилирование фосфатидилинозитол (3,4,5)-трифосфата (P1P3), который блокирует фосфорилирование АКТ, центрального фактора фосфатидилинозитол-3-киназного (PI3K) пути регуляции роста клетки. При инактивации PTEN фосфорилирование АКТ усиливается, что стимулирует синтез белков и клеточную пролиферацию, а также подавляет апоптоз. Мутации *PTEN* обнаруживаются более чем в 20% гиперплазий эндометрия (как с атипией, так и без нее), а также в 30-80% эндометриоидных карцином, указывая на то, что нарушения в *PTEN* происходят на относительно ранних стадиях онкогенеза эндометрия [3,4]. Среди пациенток с синдромом Каудена, который вызывают зародышевые мутации гена *PTEN*, отмечается высокая заболеваемость карциномой эндометрия. Ген *PTEN* играет ключевую роль в развитии гиперплазии и карциномы эндометрия, однако механизм, посредством которого утрата функции *PTEN* приводит к развитию опухолей эндометрия, изучен недостаточно. Было показано, что утрата функции *PTEN* активирует АКТ и может сопровождаться фосфорилированием эстрогенового рецептора в лиганд- или эстроген-независимом механизме [5], т.е. утрата функции *PTEN* может активировать пути, которые в норме активируют эстрогены.

Морфология. По структуре и цитологическим признакам гиперплазию эндометрия подразделяют на 4 основные категории.

Простая гиперплазия эндометрия без атипии, также известная как *кистозная* или *слабовыраженная дисплазия*, характеризуется наличием желез различных размеров и формы, часть которых кистозно расширена. Отмечается умеренное увеличение соотношения железа/stroma. Характер роста эпителия и его цитологические особенности сходны с таковыми в фазе пролиферации эндометрия, хотя количество митозов незначительно (рис. 1 А). Такие поражения редко трансформируются в аденокарциному (= 1%) и в основном представляют собой реакцию эндометрия на постоянную стимуляцию эстрогенами. При прекращении эстрогенной стимуляции простая гиперплазия эндометрия может переходить в кистозную атрофию.

Простая гиперплазия эндометрия с атипией наблюдается редко. По структуре она напоминает простую гиперплазию эндометрия, но присутствуют цитологические признаки атипии железистого эпителия в виде утраты клеточной полярности и везикулярных ядер с выраженными ядрышками. Эпителий желез становится округлым и утрачивает нормальную перпендикулярную ориентацию по отношению к базальной мембране.

В « 8% случаев такие поражения трансформируются в аденокарциному.

Комплексная гиперплазия эндометрия без атипии характеризуется увеличением количества и размера желез эндометрия, их тесным расположением и ветвлением. Железы обычно располагаются «спина к спине», количество разделяющей их стромы минимально, а фигуры митоза многочисленны (рис.2 Б). Однако железы не сливаются друг с другом, а эпителиальные клетки являются цитологически нормальными. Такой тип поражения в « 3% наблюдений трансформируется в аденокарциному.

Комплексная гиперплазия эндометрия с атипией имеет большое морфологическое сходство с высокодифференцированной эндометриоидной аденокарциномой. Провести дифференциальную диагностику между комплексной гиперплазией эндометрия с атипией и раком часто бывает затруднительно без гистерэктомии (1 В, Г) [6]. Установлено, что у 23-48% женщин с диагнозом «комплексная гиперплазия эндометрия с атипией» после гистерэктомии, выполненной через короткий промежуток времени после биопсии или выскабливания матки, в препаратах выявляется аденокарцинома [7]. В одном исследовании, в котором пациентки с комплексной гиперплазией эндометрия с атипией получали терапию только гестагенами, в 50% случаев заболевание стабилизировалось, в 25% — произошел рецидив, а в 25% случаев произошла трансформация в аденокарциному [8]. В настоящее время при комплексной гиперплазии эндометрия с атипией выполняют гистерэктомию, только у молодых женщин проводят пробную терапию гестагенами с последующим наблюдением. В случае отсутствия регрессии матку обычно удаляют.

К трудно классифицируемым гиперплазиям эндометрия относят комплексные поражения без атипии (редко), а также гиперплазии с нарушениями клеточной дифференцировки (метаплазией) в виде плоскоклеточных, реснитчато-клеточных и муцинозных изменений эпителия. Последние могут быть следствием нарушения эпителиально-стромальных взаимодействий, в результате которых дифференцировка клеток базального слоя эндометрия происходит различным образом [9].

Из-за вариабельности клеточного роста и дифференцировки интерпретация гиперплазий эндометрия может быть весьма субъективной. Любая оценка гиперплазии также должна включать указание на степень атипии эпителия в понятной клиницистам форме, поскольку это имеет большое значение для выбора терапии: в одном случае это может быть циклическое лечение гестагенами, в другом — длительная терапия высокими дозами гестагенов и/или гистерэктомия.

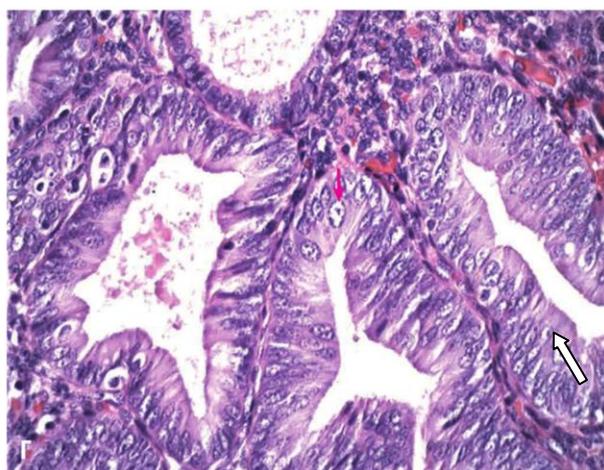
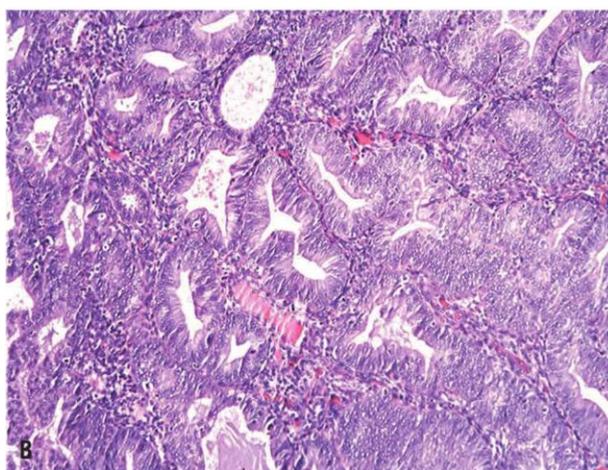
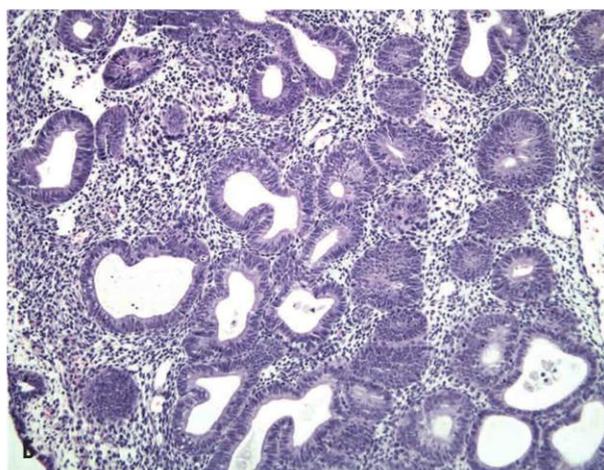
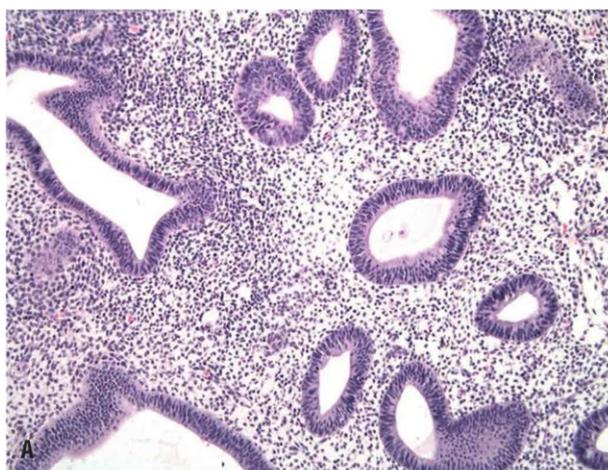


Рис. 28. (А) Простая гиперплазия эндометрия без атипии, с изменениями структуры, включая небольшую скученность желез и их кистозное расширение.

Рис. 29. (Б) Комплексная гиперплазия эндометрия без атипии характеризуется высокой скученностью желез с расположением их «спина к спине» в некоторых участках, а также признаками пролиферации эндометрия.

Рис. 30. (В) Комплексная гиперплазия эндометрия с атипией по структуре сходна с комплексной гиперплазией без атипии, однако с типичными цитологическими изменениями.

Рис. 31. (Г) При большом увеличении в комплексной гиперплазии эндометрия с атипией определяются округлые везикулярные ядра с хорошо выраженными ядрышками (*стрелка*).

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НАРУШЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА.

Нарушения кислотно-основного состояния. Под кислотно-основным состоянием (КОС) подразумевается соотношение концентраций водородных (H^+) и гидроксильных (OH^-) ионов в биологических средах. Необходимым условием существования живого организма является поддержание постоянства этого параметра внутренней среды. От величины рН зависят стабильность мембран, функции ферментов, диссоциация электролитов, нервно-мышечная возбудимость и проводимость, комплексообразование и другие процессы.

Белковый, липидный, углеводный обмены являются источниками образования летучих (угольная) и нелетучих кислот (фосфорная, серная, пировиноградная, молочная и др.), часть из которых претерпевает дальнейшее окисление; небольшое количество кислых эквивалентов удаляется из организма в свободном состоянии или в виде солей. Основные соединения (OH^- , креатинин и др.) образуются в организме в значительно меньших количествах.

Тенденция к увеличению концентрации H^+ (и соответственно снижению рН) традиционно называется ацидозом; тенденция к снижению концентрации H^+

(повышению рН) получила название «алкалоз». Значения рН крови ниже 6,8 и выше 8,0 считаются несовместимыми с жизнью и в клинике практически не встречаются.

Механизмы регуляции КОС весьма эффективны и способны компенсировать значительные сдвиги рН.

КОС в организме характеризуется такими основными показателями, как:

1. Актуальный рН - отрицательный десятичный логарифм концентрации водородных ионов - является интегральным показателем кислотно-основного состояния. В норме рН артериальной крови составляет 7,35-7,45, венозной - 7,26-7,36.

2. Парциальное давление (напряжение) углекислого газа в крови ($p\text{CO}_2$) отражает концентрацию углекислоты (под термином «углекислота» подразумеваются различные соединения двуокиси углерода в крови). Напряжение углекислого газа в артериальной крови ($p_a\text{CO}_2$) в норме составляет 4,7-6,0 кПа, в венозной - 6,1-7,7 кПа.

3. Парциальное давление (напряжение) кислорода в крови ($p\text{O}_2$) отражает концентрацию растворенного в крови кислорода. Напряжение O_2 в артериальной крови ($p_a\text{O}_2$) составляет в норме 12,0- 12,6 кПа, в венозной - 4,6-6,0 кПа.

4. Стандартный бикарбонат плазмы крови (SB) - концентрация бикарбоната в плазме крови, уравновешенной при 37 °С со стандартной газовой смесью при $p\text{CO}_2=5,33$ кПа и $p\text{O}_2>13$ кПа, - в норме составляет 21,3-21,8 ммоль/л.

5. Буферные основания крови (BB) - сумма анионов буферных систем, в основном ионов бикарбоната и анионов белков, - в норме составляет 40-60 ммоль/л.

6. Нормальные буферные основания крови (NBB) - показатель, определяемый при рН=7,38 и $p\text{CO}_2=5,33$ кПа.

7. Избыток (или дефицит) оснований (BE) - показатель избытка (или недостатка) буферных мощностей (BB-NBB) - в норме колеблется от +2,3 до -2,3 ммоль/л.

Стабилизация КОС организма обеспечивается буферными системами (бикарбонатная, фосфатная, белковая и гемоглобиновая), а также функционированием специфических физиологических механизмов компенсации КОС в некоторых органах (легкие, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, костная ткань).

Бикарбонатная буферная система (10% от буферной емкости крови) представляет собой сопряженную кислотно-основную пару, состоящую из молекул угольной кислоты H_2CO_3 , играющей роль донора протона, и бикарбонат-ионов HCO_3^- (во внеклеточной жидкости в виде натриевой соли NaHCO_3 , во внутриклеточной - KHCO_3). Концентрация недиссоциированных молекул H_2CO_3 в крови незначительна и находится в прямой зависимости от концентрации растворенного CO_2 , поэтому известное уравнение Гендерсона-Хассельбаха для бикарбонатной системы представимо в следующем виде: $\text{pH} = \text{pKa} + \lg([\text{HCO}_3^-] / [\text{CO}_2])$. Отношение концентраций H_2CO_3 и HCO_3^- в крови в норме составляет 1:20. Эта буферная система эффективно функционирует при значениях pH около 7,4.

Фосфатная буферная система (только 1% от буферной емкости крови, при этом ее роль в тканях, особенно в почках, весьма существенна). В ее состав входят однозамещенный фосфат H_2PO_4^- (донор протона) и двузамещенный фосфат HPO_4^{2-} (акцептор протона), соотношение которых в норме - 1:4. Фосфатный буфер способен оказывать влияние на концентрацию протонов в растворе в диапазоне pH от 6,1 до 7,7, наиболее эффективен при $\text{pH} = 7,2$.

Белковая буферная система наиболее эффективна в области значений pH от 7,2 до 7,4. Белки, являясь амфотерными электролитами за счет наличия в составе их молекул свободных кислотных и основных групп, в кислой среде связывают ионы водорода, в щелочной - отдают.

Гемоглобиновая буферная система является наиболее мощной (около 70% буферной емкости крови). Она состоит из HHb и HHbO_2 (слабые органические кислоты, доноры протонов) и KHb и KHbO_2 (сопряженные основания, акцепто-

ры протонов). Система, состоящая из взаимопревращающихся гемоглобина и оксигемоглобина, функционирует как единое целое.

Буферные системы оказывают компенсаторное воздействие на изменения КОС непосредственно в момент их возникновения, влияние легких сказывается в течение нескольких минут, время восстановления почками физиологического соотношения концентраций компонентов буферных систем и нарушенного КОС измеряется часами. Выделение CO_2 регулируется изменением скорости и объема легочной вентиляции. Увеличение альвеолярной вентиляции приводит к снижению $p\text{CO}_2$ в артериальной крови, уменьшение - к увеличению $p\text{CO}_2$. В организме человека присутствуют два типа хеморецепторов, принимающих участие в регуляции этого процесса: рецепторы $p\text{H}$ в каротидных тельцах и рецепторы, чувствительные к CO_2 в продолговатом мозгу, аортальном и каротидных тельцах. С легочным механизмом регуляции КОС непосредственно связана бикарбонатная буферная система крови, находящаяся в равновесии с газообразным CO_2 . Накопление в организме угольной кислоты вызывает компенсаторную гипервентиляцию (одышку), приводящую к удалению избытка CO_2 с выдыхаемым воздухом. Компенсаторная гиповентиляция при алкалозе приводит к сохранению CO_2 и восстановлению запасов H_2CO_3 в крови. Участие гемоглобиновой буферной системы в регуляции КОС связано с кислородтранспортной функцией гемоглобина. Освобождение протона при оксигенировании гемоглобина компенсирует подщелачивание крови в капиллярах легких, обусловленное снижением концентрации CO_2 . Дезоксигенированный гемоглобин в капиллярах тканей связывает протон и предотвращает понижение $p\text{H}$ крови. Почки участвуют в поддержании КОС, осуществляя регулируемый процесс реабсорбции натрия и секреции протонов. Поддержанию в крови концентрации бикарбоната натрия и выведению избыточного количества протонов способствуют превращения в канальцах почек двузамещенных фосфатов в однозамещенные, бикарбонатов в угольную кислоту, экскреция слабых органических кислот, образование в почках аммиака и использование его для нейтрализации

и выведения кислых эквивалентов с мочой. Ацидоз увеличивает синтез и экскрецию NH_4^+ в почках, алкалоз оказывает обратное действие. К факторам регуляции секреции протонов почками относятся напряжение CO_2 в артериальной крови (CO_2 легко проникает в клетки канальцев и вызывает в них снижение рН, приводящее к повышению секреции H^+), активность карбоангидразы, рН артериальной крови (частично определяющий рН клеток канальцев), паратиреоидный гормон, альдостерон. Минералокортикоиды, стимулируя реабсорбцию натрия, облегчают секрецию протонов, кроме того, альдостерон непосредственно активирует H^+ -АТФазу, осуществляющую перемещение H^+ в просвет канальцев. Роль печени в поддержании КОС связана с синтезом в ее клетках белков, относящихся к буферной системе, окислением органических кислот до CO_2 и воды, преобразованием лактата в глюкозу и в дальнейшем в гликоген, а также выведением вместе с желчью из организма кислых и щелочных продуктов обмена. Влияние желудочно-кишечного тракта на КОС организма связано с выделением соляной кислоты в полость желудка и бикарбоната натрия в проток поджелудочной железы. Ионы натрия, калия, кальция, магния, содержащиеся в костной ткани, могут обмениваться на ионы водорода, компенсируя ацидоз. В тяжелых случаях этот процесс может приводить к декальцификации скелета.

Различают острые и хронические нарушения КОС. Для компенсации острых нарушений бывают задействованы зачастую только буферные системы организма, в регуляции хронических (установившихся) отклонений рН принимают участие легкие, почки, другие органы и ткани. Ацидозы и алкалозы могут быть компенсированными (компенсаторные механизмы способны поддерживать рН крови в пределах нормы за счет химических и функциональных сдвигов) и декомпенсированными (рН крови соответственно 7,24 и ниже и 7,55 и выше). Промежуточные состояния принято называть субкомпенсированными.

В зависимости от механизмов развития нарушений КОС выделяют газовые (дыхательные, респираторные) и негазовые (метаболические, обменные) ацидозы и алкалозы.

Газовый (дыхательный, респираторный) *ацидоз* характеризуется накоплением в крови углекислоты. Причинами острого дыхательного ацидоза могут стать: высокая концентрация CO_2 во вдыхаемом воздухе; повышение сопротивления дыхательных путей (бронхоспазм, ларингоспазм, аспирация); нарушения дыхательной функции легких (тяжелая пневмония, пневмоторакс, гемоторакс, отек легких); угнетение дыхательного центра (анестетики, седативные препараты, черепно-мозговая травма, инфаркт головного мозга); нервно-мышечные расстройства (приступ миастении, курареподобные вещества, токсины); системные нарушения кровообращения (сердечная недостаточность, массивная тромбоэмболия); ятрогенные воздействия: неадекватная механическая вентиляция легких, избыточное введение в организм CO_2 (карбонаркоз) и др.

Хронический дыхательный ацидоз может быть обусловлен: угнетением дыхательного центра (опухоль мозга, хроническая передозировка седативных препаратов); нарушениями нервно-мышечной передачи (рассеянный склероз, полиомиелит, мышечная дистрофия, повреждения спинного мозга); хроническими обструктивными заболеваниями легких (эмфизема, хронический бронхит); ограничением движений, вызывающим снижение вентиляции (кифосколиоз, ожирение).

При гиперкапнии рН может некоторое время оставаться в границах физиологической нормы за счет действия компенсаторных механизмов. Возрастание парциального давления CO_2 ведет к повышению возбудимости дыхательного центра, развитию одышки и выведению из организма избытка углекислого газа в более или менее достаточной степени. Особенностью функционирования буферных систем в условиях газового ацидоза является повышенная емкость бикарбонатного буфера, обусловленная высокой концентрацией в крови CO_2 . Возрастание концентрации протонов в плазме частично компенсируется белковой и фосфатной буферными системами, часть ионов водорода связывается гемоглобиновым буфером.

В почках ацидозом стимулируется образование и секреция NH_4^+ , а также выведение H^+ в свободном виде. Увеличение выделения почками ионов водорода приводит к реабсорбции больших количеств HCO_3^- . Задержка почками бикарбоната при хроническом газовом ацидозе вызывает еще большее возрастание его концентрации в плазме, что способствует поддержанию нормального или близкого к нормальному значения рН (отмечается компенсаторный метаболический алкалоз). Развитие декомпенсации сопровождается общими нарушениями газообмена, вызванными в том числе снижением сродства гемоглобина к кислороду. Буферная емкость гемоглобиновой системы уменьшается.

Нарушение кислородтранспортной функции гемоглобина при респираторном ацидозе приводит к усилению гипоксии, сопровождающейся в дальнейшем присоединением явлений метаболического ацидоза вследствие нарушений процесса тканевого дыхания и накопления недоокисленных продуктов в клетках. При хроническом дыхательном ацидозе приобретает клиническое значение обмен избыточных ионов водорода внеклеточной жидкости на ионы натрия и кальция костной ткани, приводящий к развитию остеопороза.

Гиперкапния приводит к повышению артериального давления за счет возбуждения сосудодвигательного центра - развивается спазм артериол, в первую очередь легочных. Весьма неблагоприятным следствием избытка углекислого газа в крови является спазм бронхиол и выделение больших количеств вязкой слизи, что в еще большей степени ухудшает газообмен и создает дополнительную нагрузку на дыхательную мускулатуру. Ухудшение вентиляции и интенсивная работа дыхательных мышц, увеличивающая продукцию углекислого газа, создают «порочный круг». При хроническом газовом ацидозе снижение активности адренорецепторов вызывает ослабление сердечной деятельности и падение артериального давления. Большой избыток CO_2 может привести к развитию брадикардии, вплоть до остановки сердца, вследствие повышения тонуса блуждающего нерва. Компенсаторные изменения при респираторном ацидозе служат причиной возрастания показателей ВВ и SB. BE в норме или повышен.

Негазовый (метаболический) *ацидоз* - наиболее часто встречающееся в клинической практике изменение КОС, которое может быть вызвано следующими причинами: нарушениями обмена веществ, приводящими к накоплению кислых продуктов (ацетоуксусная, молочная, β -гидроксимасляная и другие кислоты): кетоацидоз при сахарном диабете, нарушении функций печени, голодании, гипоксии и пр.; лактатацидоз при гипоксии, инфекциях, нарушениях функций печени; накопление органических и неорганических кислот при катаболических состояниях: травмах, ожогах, воспалительных процессах; задержкой кислот или повышенным выведением щелочей при заболеваниях почек (почечный канальцевый ацидоз тип II, диффузный нефрит, обессоливающий нефрит, уремия, интоксикация сульфаниламидами); потерей бикарбоната через фистулы, при диарее, дренировании поджелудочной железы; длительным приемом кислот с пищей или отравлением кислотами, а также приемом некоторых лекарственных препаратов.

Повышение концентрации CO_2 , обусловленное сдвигом в бикарбонатной буферной системе при изменении pH, вызывает усиление легочной вентиляции (развивается компенсаторный газовый алкалоз). Снижение pH также стимулирует центральные хеморецепторы и способствует гипервентиляции. Значение гипервентиляции, кроме выведения CO_2 , состоит в насыщении крови и тканей кислородом, необходимым для окисления недоокисленных продуктов. Избыток H^+ внеклеточной жидкости обменивается на ионы калия эритроцитов и тканевых клеток, концентрация калия в плазмекрови возрастает. Часть протонов переходит в костную ткань в обмен на кальций и натрий, поэтому длительный негазовый ацидоз может приводить к декальцификации костей, особенно если выведение органических кислот и аммонийных солей с мочой ограничено из-за почечной патологии. Истощение бикарбонатной буферной системы уменьшает обмен HCO_3^- эритроцитов на ионы хлора в венозной крови, приводя к развитию гиперхлоремии. В почках активно реабсорбируются основания, и в повышенных количествах выделяются кислые эквиваленты, вследствие чего в моче

повышается содержание кислот (рН мочи может понижаться до 4,5) и их аммонийных солей, так как в клетках почечных канальцев усилено образование аммиака. Усиленный аммиогенез (приобретающий важное значение при продолжительном негазовом ацидозе) способствует сохранению в организме натрия, калия, кальция и других катионов, в избытке фильтрующихся в клубочках. При ацидозе возрастает распад белков с увеличением содержания свободных аминокислот в крови. Клинические проявления негазового ацидоза зависят от основного патологического процесса и тяжести нарушения кислотно-основного состояния. Снижение рСО₂ крови вследствие гипервентиляции приводит к снижению возбудимости дыхательного центра, возможно появление дыхания Куссмауля, характерного для диабетической, печеночной или уремической комы. Неизбежны нарушения водно-электролитного баланса, связанные с потерей катионов с мочой. При остром ацидозе отмечаются изменения сознания, снижение артериального давления, аритмии и шоковые состояния. В случае значительного повышения концентрации ионов калия в крови при низком содержании их в миокарде возможно развитие фибрилляции желудочков, чему способствует усиленная секреция катехоламинов надпочечниками, стимулируемая снижением рН. Хронический негазовый ацидоз может проявляться слабостью, недомоганием и анорексией, связанными с основным заболеванием.

Газовый (дыхательный, респираторный) *алкалоз* является результатом альвеолярной гипервентиляции. Синдромом гипервентиляции называется острая альвеолярная гипервентиляция в результате психического возбуждения. К причинам дыхательного алкалоза относятся: гипервентиляция при гипоксии (пневмония, пребывание на высокогорье, выраженная анемия, застойная сердечная недостаточность); центральная стимуляция дыхательного центра (заболевания центральной нервной системы - инсульт, опухоль; прием лекарственных препаратов - салицилаты, агонисты адренорецепторов); легочные расстройства (тромбоэмболия легочной артерии, астма, интерстициальный фиброз); механическая гипервентиляция. Важнейшим механизмом компенсации ги-

покапнии является снижение возбудимости дыхательного центра, приводящее к задержке CO_2 в организме. Самопроизвольная гипервентиляция не может продолжаться очень долго, поэтому причинами истинного дыхательного алкалоза могут стать только поражения мозга и искусственная вентиляция легких без контроля концентрации CO_2 в крови. Компенсация роста рН осуществляется преимущественно за счет высвобождения протонов из тканевых небикарбонатных буферов. Ионы H^+ перемещаются из клеток во внеклеточное пространство в обмен на ионы калия (возможно развитие гипокалиемии) и образуют при взаимодействии с HCO_3^- угольную кислоту. Выход протонов из клеток может вызвать развитие внутриклеточного алкалоза. Уменьшение содержания углекислого газа в эритроцитах повышает сродство гемоглобина к кислороду, затрудняя переход кислорода в ткани, и таким образом способствует развитию гипоксии. Следствием гипоксии при устоявшейся гипервентиляции является развитие метаболического ацидоза, компенсирующего смещение рН. Хроническая адаптация к развивающемуся алкалозу связана с деятельностью почек: секреция протонов снижается, что выражается уменьшением выведения органических кислот и аммиака. Наряду с этим угнетается реабсорбция и стимулируется секреция бикарбоната, что приводит к уменьшению его уровня в плазме крови и возвращению величины рН к норме. Снижение pCO_2 при газовом алкалозе, воздействуя на рецепторы сосудодвигательного центра, ведет к падению кровяного давления. При длительной гипервентиляции могут наблюдаться явления коллапса с нарушениями со стороны центральной нервной системы. Развивающаяся в условиях алкалоза гипокальциемия становится причиной повышения нервно-мышечной возбудимости и может приводить к судорожным явлениям (тетании). У пациентов могут отмечаться беспокойство, головокружение, парестезии, сердечные аритмии, в тяжелых случаях наблюдаются спутанность сознания, обмороки. Показатели ВВ и SB снижаются при компенсации газового алкалоза, BE обычно в пределах нормы, может быть снижен.

Негазовый (метаболический) *алкалоз* развивается в случае накопления в организме избытка оснований в результате потери ионов водорода или чрезмерного потребления щелочных веществ. К причинам метаболического алкалоза относятся: нарушение выделения HCO_3^- (молочно-щелочной синдром); введение больших количеств HCO_3^- (терапия раствором бикарбоната натрия, введение щелочных минеральных вод); накопление в организме HCO_3^- в результате окисления избыточных количеств солей органических кислот, поступающих с пищей; потеря большого количества соляной кислоты из желудка при неукротимой рвоте; выделение избыточного количества протонов почками при приеме диуретиков, особенно петлевых и тиазидных; хлордиарея - врожденный метаболический алкалоз: патологические изменения в кишечнике, приводящие к потерям хлора и калия; уменьшение содержания калия в организме, вызывающее переход H^+ в клетку и повышение выделения их с мочой. Увеличение рН при негазовом алкалозе снижает возбудимость дыхательного центра. Гиповентиляция, как и затруднение диссоциации оксигемоглобина в щелочной среде, способствует гипоксии; накопление недоокисленных продуктов наряду с повышенным pCO_2 частично компенсирует избыток оснований. Нейтрализация повышенных количеств щелочных эквивалентов частично осуществляется их взаимодействием с угольной кислотой. Увеличение содержания CO_2 стимулирует дыхание, и он удаляется из организма, поэтому дыхательная компенсация метаболического алкалоза недостаточна. В почках повышается выделение HCO_3^- , двузамещенных фосфатов, может развиваться потеря калия, а в тяжелых случаях и натрия. Кислотность мочи и содержание в ней аммиака снижены. Выведению калия почками способствует избыточное образование альдостерона. Развивающаяся гипокалиемия усугубляет алкалоз за счет перемещения части протонов внутрь клеток в обмен на выходящий в межклеточную среду ион калия - параллельно в части тканей развивается внутриклеточный ацидоз. Сопутствующая гипокалиемия проявляется предсердножелудочковыми аритмиями, мышечной слабостью, гипорефлексией, полиурией и полидипсией,

ослаблением перистальтики кишечника вплоть до динамической непроходимости. Наряду с этим наблюдаются признаки повышенной нервно-мышечной возбудимости, спутанности сознания и ступора, а также гиповолемии. Если при алкалозе снижается уровень Ca^{2+} , могут развиваться спазмы, симптомы тетании, гипокальциемические судороги. Недостаток калия в организме может увеличивать потери H^+ с мочой, частично обеспечивающие сохранение калия в плазме. Таким образом, при гипокалиемии наряду с развитием алкалоза у больных может выделяться кислая моча - «парадоксальная ацидурия».

Сочетанные нарушения кислотно-основного состояния. Зачастую у больного имеется больше одного типа нарушений КОС (сочетанные нарушения), проявления которых зависят от тяжести отдельных простых нарушений и от их специфики. Наличие однонаправленных нарушений увеличивает вероятность изменения рН до опасной для жизни величины, тогда как разнонаправленные отклонения, оказывающие взаимно компенсирующее воздействие, зачастую делают возможным поддержание концентрации H^+ в границах физиологической нормы. В качестве распространенного примера однонаправленных нарушений можно привести сочетание негазового алкалоза, вызываемого тяжелой рвотой у женщин в первом триместре беременности, и дыхательного алкалоза, наблюдающегося и при нормально протекающей беременности. Повышение концентрации бикарбоната и снижение pCO_2 приводят в совокупности к значительному увеличению рН. У больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких, получающих в период обострения болезни инъекции диуретиков для снижения объема внеклеточной жидкости, явления гипоксии и накопление CO_2 могут стать еще более выраженными за счет угнетения дыхательного центра, вызванного развитием метаболического алкалоза. Больные тяжелым гастроэнтеритом, испытывающие как рвоту, вызывающую потерю HCl , так и понос, приводящий к развитию метаболического ацидоза, нередко имеют близкое к нормальному значение рН крови, что может существенно затруднять диагностику. Специальная группа гормонов отвечает за осморегуляцию (уровень осмо-

тического давления крови) и поддержание определенного соотношения ионов натрия и калия. Главные гормоны этой группы – вазопрессин и альдостерон. При заболевании гипоталамо-нейрогипофизарной системы, связанном с недостаточностью продукции АДГ, развивается несахарный диабет. Несахарный диабет – это заболевание, характеризующееся полидипсией и полиурией с низкой относительной плотностью мочи. Этиологические факторы несахарного диабета весьма разнообразны: заболеванию могут предшествовать травмы черепа, многочисленные инфекции (малярия, скарлатина, бруцеллез и др.). Особенно часто развитие несахарного диабета связывается с перенесенным гриппом. В норме АДГ действует в дистальных отделах почечных канальцев, активируя реабсорбцию воды, уменьшая диурез. При недостаточности АДГ уменьшается концентрационная способность почек, увеличивается диурез, снижается относительная плотность мочи. Большая потеря жидкости и изменение физико-химического состава крови приводят к раздражению «питьевого» центра и компенсаторной жажде, обеспечивая пополнение водных ресурсов организма. Величина суточного диуреза резко возрастает (до 30 л мочи в сутки).

В 1955 г. Конн впервые описал клинику синдрома, при котором наблюдаются перемежающаяся тетания, периодическая сильная мышечная слабость, парестезии, полиурия и полидипсия, гипертензия и нарушение функции почек. Ведущую роль в возникновении синдрома играет повышенная секреция альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников. В 85% случаев причиной этого заболевания является наличие гормонально активной опухоли клубочковой зоны – альдостеромы. Синдром Конна (первичный альдостеронизм) – относительно редкое заболевание, встречающееся преимущественно у женщин, чаще в возрасте 30-45 лет. При длительном повышенном выделении альдостерона развиваются перечисленные выше симптомы, связанные с изменением количества и нарушением соотношения электролитов в организме. Условно симптомы первичного альдостеронизма могут быть разделены на три группы: нервно-

мышечные (тетания, мышечная слабость, парестезии, спазмы мышц, судороги); почечные (полиурия, полидипсия, ночное мочеиспускание, никтурия); связанные с гипертензией (ослабление зрения, головные боли, головокружение). Основным и первичным проявлением воздействия избытка альдостерона при синдроме Конна является развитие гипокалиемии в связи с потерей калия с мочой. Взамен потерянного калия, вышедшего из клеток во внеклеточную жидкость для восполнения соответствующих потерь, внутрь клеток поступают ионы натрия, хлора и водорода. Это ведет к развитию внутриклеточного ацидоза, а потеря калия с мочой и поступление хлора внутрь клеток – к гипокалиемическому, гипохлоремическому алкалозу, что обуславливает развитие тетании при нормальной концентрации кальция и фосфора в крови. Длительная гиперкалиурия ведет к дегенерации эпителия почечных канальцев, в связи с чем уменьшается чувствительность последних к АДГ. В результате появляется полиурия, которая сопровождается выраженной жаждой (полидипсией). Полиурией объясняется редкость возникновения отеков при синдроме Конна. При потере значительного количества калия (10-30%) отмечаются мышечная слабость, апатия, потеря аппетита. Для первичного альдостеронизма характерно возникновение артериальной гипертензии (протекающей иногда в тяжелой форме), которая объясняется повышением тонуса артериол. Последнее связано с перераспределением электролитов и задержкой натрия в сосудистой стенке, с последующим набуханием стенки сосуда и сужением просвета сосуда. К тому же задержка натрия в интрацеллюлярной жидкости повышает реактивность симпатической нервной системы в связи с потенцирующим действием норадреналина. У больных обнаруживается усиленное выделение с мочой альдостерона. Ряд неэндокринных заболеваний (гипертоническая болезнь, заболевание почек, сердечная недостаточность различного генеза, цирроз печени и т.д.) может сопровождаться так называемым вторичным альдостеронизмом. Повышенное выделение альдостерона у больных гипертонической болезнью происходит тогда, когда в патогенетическую цепь включается почечное

звено: при развитии ишемии почек происходит выделение юкстагломерулярным аппаратом ренина, который способствует синтезу ангиотензина-I. Образующийся из него ангиотезин-II стимулирует секрецию альдостерона. Повышенная секреция альдостерона влечет за собой изменение соотношения в тканях натрия и калия, а это потенцирует эффекты катехоламинов, усиливает тонус и набухание гладкомышечных волокон артериол и, таким образом, способствует прогрессированию артериальной гипертензии. При сердечной недостаточности, нефрозах, циррозах печени вторичный альдостеронизм имеет определенное значение в патогенезе развития отеков, однако не является его первопричиной, представляя собой лишь дополнительный фактор в связи с вызываемым им усилением задержки натрия. Задержка натрия в тканях при альдостеронизме только тогда может сопровождаться отеками, когда имеет место предотечное состояние.

Патофизиология нарушения гормональной регуляции обмена кальция и фосфора. Организм защищает себя от гипокальциемии, увеличивая абсорбцию кальция в пищеварительном тракте, уменьшая почечную экскрецию и повышая скорость разрушения костей и деминерализации. И наоборот: высокие концентрации кальция во внеклеточном пространстве приводят к снижению его абсорбции в пищеварительном тракте, увеличению экскреции почками и усилению минерализации костей. Околощитовидными железами вырабатывается паратиреоидный гормон (паратгормон), под влиянием которого концентрация кальция в крови повышается (гиперкальциемический эффект). Адекватным регулятором функции околощитовидных желез служит изменение уровня кальция сыворотки: понижение его активирует, а увеличение тормозит секрецию паратиреоидного гормона кальцитонина (Таблица 5). В щитовидной железе одновременно продуцируется тирокальцитонин (антагонист паратгормона), который, напротив, способствует снижению кальциемии (гипокальциемический

фактор). В норме паратгормон и тирокальцитонин находятся в динамическом равновесии. Наряду с регуляцией кальциевого метаболизма околощитовидные железы оказывают сильное влияние на обмен фосфора, снижая его концентрацию в крови.

Гипопаратироз. Заболевание развивается как следствие недостаточности функции околощитовидных желез. Уменьшение продукции паратгормона может обуславливаться удалением части околощитовидных желез, ослаблением их деятельности при инфекциях и интоксикациях. Различают острую и хроническую паратиреоидную недостаточность. Причиной возникновения острой паратиреоидной недостаточности (паратиропривной тетании) чаще всего является случайное удаление околощитовидных желез при операциях на щитовидной железе или травматическое их повреждение. Уже в первые сутки развивается депрессивное состояние, возбудимость нервов и мышц возрастает, затем начинаются подергивания отдельных мышц головы и туловища, постепенно переходящие в тонические судороги. Содержание кальция в крови во время тетанического припадка оказывается резко сниженным. При снижении концентрации кальция в крови нарушается равновесие между моновалентными и двухвалентными катионами (натрия и калия к кальцию и магнию), в результате чего и повышается нервно-мышечная возбудимость.

Механизм действия паратгормона и кальцитонина.

Паратгормон	Кальцитонин
В костях стимулирует мобилизацию и выход в кровь Ca^{2+}	В костях стимулирует отложение Ca^{2+}
В кишечнике усиливает всасывание Ca^{2+} в кровь	В кишечнике тормозит всасывание Ca^{2+} и фосфатов
В почках усиливает реабсорбцию Ca^{2+} и тормозит реабсорбцию фос-	В почках усиливает экскрецию Ca^{2+}

Содержание калия в крови больных гипопаратирозом нередко повышено, содержание фосфора в крови во время приступа также значительно увеличивается. При тетании наблюдается сдвиг рН крови в кислую сторону. Удаление всех паращитовидных желез всегда заканчивается летальным исходом. Хроническая форма околотитовидной недостаточности характеризуется подавлением аппетита, прогрессирующей кахексией и рядом трофических расстройств (гиперемия, кровоизлияния в области привратника желудка и двенадцатиперстной кишки с образованием язв, выпадение волос, в молодом возрасте – замедление роста).

Псевдогипопаратироз (болезнь Олбрайта). В отличие от истинного гипопаратироза, обусловленного первичной недостаточностью околотитовидных желез, является врожденным заболеванием. Характеризуется нанизмом (низким ростом), аномалиями в развитии скелета, дистрофическими изменениями зубов и костей и отставанием в интеллектуальном развитии. Наблюдаются снижение содержания кальция и повышение содержания фосфора в крови, гипофосфатурия. В противоположность истинному гипопаратирозу отмечается резистентность к паратгормону.

Гиперпаратироз (генерализованная фиброзная остеодистрофия, болезнь Реклингаузена). В 1876 году английский врач Педжет описал случай заболевания, проявившегося резкой деформацией костей. На секции кости оказались утолщенными и вместе с тем легкими, порозными и настолько мягкими, что их можно было резать ножом. Гиперпаратироз – сложный и многообразный симптомокомплекс, клинические проявления которого обусловлены избыточной продукцией паратиреоидного гормона. Патологические изменения при гиперпаратирозе происходят, главным образом, в костях и почках. Костная ткань подвергается рассасыванию вследствие усиленной остеокластической реакции и

деминерализации. Нормальное пластинчатое костное вещество замещается свободной от извести молодой остеοидной тканью. Кости делаются мягкими, происходят разнообразные, иногда причудливые, деформации скелета. Отмечаются резкие изменения в минеральном обмене. Паратироидный гормон понижает почечный порог в отношении фосфора, ослабляя его реабсорбцию в нефронах и усиливая экскрецию фосфатов с мочой. При гиперпаратирозе потеря фосфора приводит к мобилизации его неорганических соединений из костей. Поскольку эти соединения являются солями кальция, последний, освобождаясь из костей, в избытке поступает в кровь и развивается гиперкальциемия.

Кроме того, паратгормон стимулирует всасывание кальция из кишечника, функционально перекрываясь с витамином D, а также обратное всасывание кальция из клубочкового фильтрата. Различают первичный и вторичный гиперпаратироз. *Первичный гиперпаратироз* обусловлен развитием аденомы или гиперплазией околощитовидных желез. Гиперплазия и гиперфункция околощитовидных желез развиваются в результате первичного изменения кальциево-фосфорного обмена (потери кальция и накопления фосфора в крови). *Вторичный гиперпаратироз* имеет компенсаторный характер. Чаще всего он возникает при почечной остеодистрофии, когда нарушается экскреция фосфорнокислых солей в результате клубочковой недостаточности или же вследствие нарушения обмена ионов в дистальных канальцах.

Патофизиология нарушения гормональной регуляции артериального давления. Уровень артериального давления контролируется и поддерживается нейрогуморальными факторами при участии определенных вазомоторных центров, расположенных в продолговатом мозге. В регуляции тонуса сосудов принимают участие и многие гормоны: глюкокортикоидные гормоны коры надпочечников; минералокортикоидные гормоны коры надпочечников (выработка и выделение альдостерона в норме стимулируются ионами калия и ангиотензином; минералокортикоиды увеличивают резорбцию натрия в дистальной части нефрона; если они присутствуют в избыточном или неконтролируемом количе-

стве, повышение общего содержания натрия в организме ведет к увеличению объема жидкости, возрастанию объема крови и подъему артериального давления; кроме того, прямое воздействие минералокортикоидов на гладкие мышцы повышает сопротивление периферических сосудов); катехоламины, вырабатываемые мозговым веществом надпочечников (оказывают разнообразное влияние на функцию сердечно-сосудистой системы и метаболизм, обеспечивая доставку крови и питательных веществ в условиях выраженного стресса); ренин-ангиотензин; вазопрессин. Действие гормонов, вовлеченных в регуляцию артериального давления, наиболее отчетливо проявляется при их избытке или недостатке. Избыточная продукция корой надпочечников гормона роста, глюкокортикоидных и особенно минералокортикоидных гормонов, катехоламинов, гипертироз, гиперпаратироз, повышенная продукция ренин-ангиотензина могут вызвать значительное повышение артериального давления. Недостаточность надпочечников (болезнь Аддисона), гипотиреоз, автономная диабетическая нейропатия провоцируют возникновение гипотензии. При низком содержании кортизола в плазме нарушается реактивность гладких мышц сосудов, что вносит определенный вклад в развитие гипотензии. Механизм последнего при адреналовой недостаточности отчасти связан с уменьшением объема жидкости, обусловленным дефицитом альдостерона. Артериальная гипертензия может быть проявлением гипертонической болезни (эссенциальная гипертензия, первичная артериальная гипертензия). Термин «эссенциальная гипертензия» используется для описания состояния пациентов, у которых неизвестна причина повышения артериального давления. У большинства больных с гипертензией отсутствуют какие-либо симптомы, а данные лабораторных исследований остаются в пределах нормальных значений. При обследовании обычно выявляется высокое артериальное давление, а иногда и связанные с ним заболевания сердца, сосудов головного мозга, нарушение функции почек. У многих больных прослеживается отчетливая связь повышения артериального давления с генетическими факторами и образом жизни. Стресс, чрезмерное потребление алко-

ля, ожирение и содержание в рационе большого количества соли коррелируют с развитием гипертензии. Если эссенциальная гипертензия трудно контролируется или сочетается с гипокалиемией, необходимо исключить эндокринную причину ее возникновения. Артериальная гипертензия – ведущий симптом многих эндокринных расстройств. Она развивается при поражении гипофиза (АКТГ-продуцирующая опухоль), адреналовых желез (феохромоцитомы, первичный альдостеронизм). Гипертензия адреналового происхождения (альдостероновая гипертензия) вызывается минералокортикоидными гормонами за счет увеличения объема плазмы либо внеклеточной жидкости. Симптомы, связанные с артериальной гипертензией, могут отмечаться при первичном альдостеронизме (синдроме Конна) (см. выше). Артериальная гипертензия, связанная с повышением уровня норадреналина, является ведущим физиологическим механизмом нарушений при феохромоцитоме – опухоли хромаффинной ткани, локализуемой в мозговом веществе надпочечников. Катехоламины (адреналин, норадреналин) оказывают выраженное и многостороннее действие на сердечно-сосудистую систему (увеличивают сердечный выброс, почечный кровоток, повышают систолическое артериальное давление, периферическое венозное давление). Продукция катехоламинов при феохромоцитоме повышена в десятки раз. Огромные количества адреналина, которые постоянно выбрасываются в кровоток, провоцируют пароксизмальные повышения артериального давления, приступы тахикардии и одышку. Гипертонические кризы могут привести к серьезным мозговым осложнениям. Феохромоцитомы характеризуются также увеличением продукции вазопрессина, соматостатина, субстанции P, кортикотропин-рилизинг-фактора, адренкортикотропина, вазоактивного интестинального пептида и ряда других активных пептидов.

Эндокринная система и стресс

Эндокринная система принимает активное участие в ответе организма на воздействия факторов среды и процессах адаптации его к изменяющимся внешним условиям.

Термин «стресс» (англ. stress – давление, напряжение) был введен в медицинскую практику канадским патологом Гансом Селье. В своей жизни каждый человек постоянно испытывает физические и эмоциональные стрессы. «Стресс, – писал Селье, – аромат и вкус жизни». Однако избыточный стресс – дистресс – может стать патогенетической основой психических заболеваний, эндокринных расстройств, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, язвенной болезни желудка. Стресс снижает иммунную противоопухолевую защиту организма. В целом стресс можно определить, как состояние организма человека и животных, всегда возникающее при действии на него различных экстремальных факторов (холод, гипоксия, физическая нагрузка и т.п.). Сами же раздражители называются стрессорами. Стрессорами могут служить самые разнообразные внешние и внутренние факторы, воздействующие на организм: травмы, ожоги, инфекции, интоксикации, наркоз, кровопотеря, действие высоких и низких температур, электротравма, действие ионизирующей радиации, эмоциональные воздействия. Системы противодействия организма чрезвычайным раздражителям обеспечивают сохранение гомеостаза. В ответ на стрессорное воздействие человек или животное либо избегает его, либо приспосабливается (адаптируется) к новым условиям среды. При первичном действии стрессора возникает стресс-реакция (так называемая срочная, аварийная адаптация). Она дает организму возможность осуществлять жизнедеятельность в новых условиях – в условиях действия стрессора. Однако эта реакция несовершенна и не обеспечивает эффективного устойчивого приспособления к стрессорному воздействию. Устойчивая долговременная адаптация, характеризующаяся высокой

резистентностью к стрессору, может сформироваться лишь в результате повторных воздействий данного стрессора, если интенсивность и длительность его влияния умеренны. Если же они чрезмерны, то адаптация не развивается, а возникают повреждения, которые приводят к развитию болезни или гибели. Общий адаптационный синдром (Селье) – это совокупность защитных реакций организма, возникающих в ответ на действие стрессорных агентов. В настоящее время доказано участие в формировании стресс-реакции не только гормонов гипофиза и надпочечников, но и нейропептидов, опиоидных пептидов и многих других биологически активных веществ. Все большее внимание врачей привлекает проблема стресса как патогенетической основы болезней. Патогенетические механизмы стресса. Включение гипофизарно-надпочечниковой системы в ответ на стрессорные стимулы можно представить следующим образом. Стрессор воздействует на экстеро- и (или) интерорецепторы, возможно, и на различные анализаторы (не исключено также сочетанное действие стрессора на эти образования). Через систему моноаминоэргических нейронов головного мозга активируются нейросекреторные клетки гипоталамуса, находящиеся под контролем пептидергических волокон. Усиливается секреция гипоталамического кортикотропинлиберирующего фактора (КРФ), являющегося стимулятором для АКТГ-продуцирующих клеток гипофиза. В свою очередь, АКТГ усиливает секрецию глюкокортикоидов корой надпочечников. Роль пускового механизма активации гипофизарно-надпочечниковой системы играет возбуждение симпатической нервной системы и мозгового вещества надпочечников (катехоламины высвобождаются из мозговой ткани надпочечников под влиянием симпатических стимулов). Стресс-лимитирующие системы и их роль в развитии стресса. Бурный ответ организма, направленный на ограничение действия стрессора и борьбу с теми неблагоприятными последствиями, которые он может вызвать, несет в себе потенциальную опасность. Она связана также с возможным истощением запасов адаптивных гормонов глюкокортикоидов и формированием в связи с этим острой надпочечниковой

недостаточности. Классической стресс-лимитирующей системой является опиоидергическая система организма (нейроны в гипоталамусе, проопиомеланокортин гипофиза, (β -эндорфин, энкефалины). ГАМК-ергическая и серотонинергическая системы оказывают тормозящее влияние на реакции ЦНС при стрессе. На уровне органов и тканей ограничение стресса связывают с деятельностью системы локальной регуляции адениннуклеотидов, простагландинов, антиоксидантов, сдерживающих разрушительные процессы в тканях. NO-ергическая система (NO-нейроны стриатума, среднего мозга, гипоталамуса, гипофиза, чувствительные к оксиду азота) ограничивает активацию симпатoadренальной системы и периферических звеньев, ответственных за развитие стресс-реакции. Роль стресса в патогенезе некоторых заболеваний. В настоящее время в медицинской теории и практике используются термины «острый стресс» и «хронический стресс». Последний является одним из важнейших причинных факторов возникновения и развития многих болезней человека. Психологический (эмоциональный) стресс, связанный с неразрешимостью жизненных ситуаций, может провоцировать возникновение не только психических болезней (в этом случае врачи говорят о большой вероятности преморбидности – готовности к болезни), но и психосоматических заболеваний (ИБС, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки). Описаны случаи аффективных эндокринных расстройств: нарушение функции щитовидной железы, нарушения лактации, течения беременности и климакса у женщин. Роль стресса в патогенезе гипертонической болезни. Длительно действующие эмоциональные стрессоры имеют первостепенное значение в патогенезе гипертонической болезни в связи с нарушением саморегуляции АД. Можно выделить следующие факторы, ведущие к гипертензии и закрепляющие ее.

Сосудосуживающий эффект катехоламинов.

Закрепление симпатической активности при повторяемости ее стимуляции. Развитие тенденции барорецепторов каротидного синуса и аорты к «перенастройке» на более высокий уровень артериального давления. В норме благо-

даря депрессорным влияниям с этих зон подъем артериального давления сдерживается. Но если они «перенастроены» на более высокий уровень, то для их включения в работу будут требоваться все более высокие величины АД. Следовательно, артериальное давление будет иметь тенденцию к повышению после очередных гипертензивных состояний. Большие дозы глюкокортикоидов вызывают минералокортикоидный эффект задержки натрия, обуславливающей сужение артериол как за счет набухания стенки, так и за счет потенцирования катехоламиновых влияний.

Под влиянием стрессора активируется симпатoadреналовая система, повышается тонус сосудов. Избыток глюкокортикоидов ведет к повышению тонуса сосудодвигательного центра и увеличению содержания натрия в крови, что повышает чувствительность рецепторов сосудов к катехоламинам. Все это способствует поддержанию АД на повышенном уровне и развитию гипертензии. Роль стресса в патогенезе ишемической болезни сердца и инфаркта. Когда идет речь об этиологии ишемической болезни сердца, принято говорить о так называемых факторах риска этой болезни. Среди них важнейшими являются наследственные факторы, по всей вероятности, связанные с особенностями обмена холестерина, а также потребление пищи, богатой холестерином, адинамия, курение, иногда потребление алкоголя и, наконец, стрессовые ситуации.

Можно выделить несколько механизмов развития ИБС. Длительная, частая стимуляция симпатической нервной системы ведет к поражению миокарда. В данном случае важную роль отводят повышению внутриклеточного содержания кальция. Кальциевые механизмы повреждения принято рассматривать в соответствии со следующими феноменами: активация фосфолипаз, увеличение активности ПОЛ, ослабление мощности саркоплазматического ретикулума (СПР) и контрактура миофибрилл, ухудшение работы митохондрий в силу их перегрузки кальцием. Все эти нарушения механизмов сократительной функции миокарда неизбежно ведут к нарушениям фаз сердечного цикла систолы и диастолы. Адренергический компонент стресс-реакции может вызвать стойкий

спазм гладкой мускулатуры коронарных артерий, ведущий к ишемическому повреждению миокарда. Катехоламины, обладая способностью активировать процессы свертывания крови, могут вызвать развитие тромбоза коронарных артерий, потенцируя ишемическое повреждение миокарда. Перераспределение крови во время стресса (ее централизация) может вызвать неадекватное кровоснабжение сердца, что способствует его ишемизации. Снижению коронарного кровотока может способствовать возникающая во время стресса гипервентиляция легких, которая ведет к увеличению напряжения кислорода в крови с последующим развитием гипокапнического алкалоза, что, в свою очередь, повышает тонус коронарных артерий. Ухудшению коронарного кровотока способствует характерная для стресса гиперлипидемия, вызываемая чрезмерным усилением адаптивного липотропного эффекта стресса. Стрессор, повышая активность симпатической нервной системы, усиливает мобилизацию жира из жировой ткани. Этому способствуют и гормональные сдвиги (повышение в крови уровней адреналина и норадреналина, АКТГ, СТГ, ТТГ). В крови повышается содержание НЭЖК, а затем – триглицеридов, ресинтезируемых в печени из НЭЖК. Увеличиваются продукция и содержание в крови Р-липопротеидов, в состав которых входит холестерин. Развивается атеросклероз коронарных артерий.

Роль стресса в патогенезе желудочно-кишечных заболеваний. Стрессу и возникающим в ходе его развития нарушениям нейрогуморальной регуляции придается немаловажное значение в формировании патологии желудочно-кишечного тракта, прежде всего язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и неспецифического язвенного колита. При агрессии стрессовая реакция активизирует симпатoadреналовую систему, тогда как при депрессии и аутизации (уход в себя) активизируется система «передний гипофиз – кора надпочечников». Когда человек испытывает эмоции, связанные с гневом, яростью и т.п., возрастает содержание пепсина и соляной кислоты в желудке, при депрессии продукция их снижается. И то и другое ведет к дисбалансу секретор-

ной функции желудка. Хорошо известно, что язвы тела желудка редко сопровождаются повышенной кислотностью, но агрессивные свойства желудочного сока при них особенно ярко выражены. Эти нарушения связаны с активацией парасимпатической нервной системы. Повышение же симпатической активности влечет за собой расстройство кровоснабжения желудка в форме ишемизации и ишемического повреждения; нарушается процесс репарации слизистой желудка. Фактором, связанным с нарушением функции вегетативной нервной системы при стрессе, можно считать и нарушение моторики желудка в форме заброса дуоденального содержимого в его пилорическую часть. На этом фоне избыточная продукция глюкокортикоидов рассматривается как фактор, способствующий развитию язвенного процесса. Глюкокортикоиды снижают местную продукцию простагландинов (что ведет к нарушению кровотока и уменьшению продукции слизи), уплотняют стенку микроциркуляторных сосудов, снижая активность процессов выделения и образования медиаторов, поддерживающих гистогематический барьер слизистой на должном уровне. Наконец, глюкокортикоиды тормозят репарацию клеток слизистой оболочки желудка, неизбежно подвергающихся как естественной гибели, так и процессам повреждения.

Роль стресса в патогенезе психических расстройств. Известно, что высокий уровень симпатической активности часто обуславливает тревожные реакции. Такая тревога может быть вызвана усиленной симпатической и проприоцептивной импульсацией в кору головного мозга. Проприоцептивные импульсы обнаруживаются в условиях высокого напряжения скелетной мускулатуры. С учетом всего этого становится понятным положительный эффект релаксации (снижения мышечного напряжения) при стрессе. Можно предположить, что чрезмерное нервное возбуждение через восходящую активирующую ретикулярную формацию приводит к возникновению неорганизованной и нефункциональной нервной импульсации, проявляющейся нарушением сна, беспричинной тревогой, а иногда и маниакальным поведением. Депрессивные реакции рассматриваются как одно из психологических проявлений дистресса у больных.

Нередко он предшествует депрессивной реакции. В трудных жизненных ситуациях у больного могут возникать мысли о том, что все предпринимаемые им усилия бесполезны, что он находится в безвыходном положении, следствием чего, как правило, и является депрессия. Доказано, что у больных во время депрессивных эпизодов повышена активность оси «передний гипофиз – кора надпочечников». Предполагается, что стресс может иметь отношение к развитию или обострению некоторых форм шизофрении. Считается, что при этой патологии нарушен адаптивный механизм избегания при столкновении с провоцирующей тревогу ситуацией. Таким образом, в настоящее время препараты гормонов начали применяться почти во всех областях медицины. Гастроэнтерологи используют кортизоноподобные гормоны при лечении регионарного энтерита или слизистого колита. Дерматологи лечат угри эстрогенами, а некоторые кожные болезни – глюкокортикоидами; аллергологи применяют АКТГ и глюкокортикоиды при лечении астмы, крапивницы и других аллергических заболеваний. Педиатры прибегают к анаболическим веществам, когда необходимо улучшить аппетит или ускорить рост ребенка, а также к большим дозам эстрогенов, чтобы закрыть эпифизы (растущие части костей) и предотвратить таким образом чрезмерный рост. При трансплантации органов используют глюкокортикоиды, которые уменьшают шансы отторжения трансплантата. Эстрогены могут ограничивать распространение метастазирующего рака молочной железы у больных в период после менопаузы, а андрогены применяются с той же целью до менопаузы. Урологи используют эстрогены, чтобы затормозить распространение рака предстательной железы. Специалисты по внутренним болезням обнаружили, что целесообразно использовать кортизоноподобные соединения при лечении некоторых типов коллагенозов, а гинекологи и акушеры применяют гормоны при терапии многих нарушений, в том числе прямо не связанных с гормональным дефицитом.

Список литературы

Основная литература:

1. Пауков В.С., Патологическая анатомия. В 2 т. Т. 2. Частная патология [Электронный ресурс] : учебник / Под ред. В.С. Паукова - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 528 с. - ISBN 978-5-9704-3253-2 - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970432532.html>. – ЭБС «Консультант студента», по паролю.
2. Струков А.И., Патологическая анатомия : учебник [Электронный ресурс] : учебник / А. И. Струков, В. В. Серов; под ред. В. С. Паукова. - 6-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 880 с. - ISBN 978-5-9704-3260-0 - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970432600.html>. – ЭБС «Консультант студента», по паролю.
3. Зайратьянц О.В., Патологическая анатомия: руководство к практическим занятиям [Электронный ресурс] : учеб. пособие / Зайратьянц О. В. и др.; под ред. О. В. Зайратьянца, Л. Б. Тарасовой. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 696 с. - ISBN 978-5-9704-3269-3 - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970432693.html>. – ЭБС «Консультант студента», по паролю.
4. Пауков В.С., Патология [Электронный ресурс] : руководство / Под ред. В. С. Паукова, М. А. Пальцева, Э. Г. Улумбекова - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 2500 с. - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/06-COS-2369.html>. – ЭБС «Консультант студента», по паролю.
5. Зайратьянц О.В., Частная патологическая анатомия: руководство к практическим занятиям для лечебных факультетов [Электронный ресурс] : учебное пособие / под общ. ред. О. В. Зайратьянца, Л. Б. Тарасовой. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 404 с. - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/06-COS-2387.html>. – ЭБС «Консультант студента», по паролю.

Дополнительная литература:

1. Быков В.Л., Гистология, цитология и эмбриология. Атлас [Электронный ресурс] : учебное пособие / Быков В.Л., Юшканцева С.И. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 296 с. - ISBN 978-5-9704-3201-3 - Режим доступа:

<http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970432013.html>. – ЭБС «Консультант студента», по паролю.

2. Мальков П.Г., Основы обеспечения качества в гистологической лабораторной технике [Электронный ресурс] / Мальков П.Г. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 176 с. - ISBN 978-5-9704-3009-5 - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970430095.html>. – ЭБС «Консультант студента», по паролю.

3. Билич Г.Л., Анатомия человека. Атлас. В 3 томах. Том 1. Опорно-двигательный аппарат [Электронный ресурс] : учебное пособие / Билич Г.Л., Крыжановский В.А. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 800 с. - ISBN 978-5-9704-2607-4 - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970426074.html>. – ЭБС «Консультант студента», по паролю.

4. Билич Г.Л., Анатомия человека. Атлас. В 3 томах. Том 2. Внутренние органы [Электронный ресурс] : учебное пособие / Билич Г.Л., Крыжановский В.А. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 824 с. - ISBN 978-5-9704-2542-8 - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970425428.html>. – ЭБС «Консультант студента», по паролю.

5. Билич Г.Л., Анатомия человека. Атлас. В 3 томах. Том 3 [Электронный ресурс] : учебное пособие / Билич Г.Л., Крыжановский В.А. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 792 с. - ISBN 978-5-9704-2543-5 - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970425435.html>. – ЭБС «Консультант студента», по паролю.

6. Зайратьянц О.В., Частная патологическая анатомия: руководство к практическим занятиям для лечебных факультетов [Электронный ресурс] : учебное пособие / под общ. ред. О. В. Зайратьянца, Л. Б. Тарасовой. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 404 с. - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/06-COS-2387.htm>. – ЭБС «Консультант студента», по паролю.

7. Коган Е.А., Патология органов дыхания [Электронный ресурс] / Коган Е.А., Кругликов Г.Г., Пауков В.С., Соколина И.А., Целуйко С.С. - М. : Литтерра, 2013. - 272 с. - ISBN 978-5-4235-0076-4 - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785423500764.html>. – ЭБС «Консультант студента», по паролю.

8. Самусев Р.П., Железы внутренней секреции [Электронный ресурс] / Р. П. Самусев, Е. В. Зубарева. - М. : Мир и образование, 2011. - 144 с. (Полный конспект лекций) - ISBN 978-5-94666-628-2 - Режим доступа:

<http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785946666282.html>. – ЭБС «Консультант студента», по паролю.

9. Гузина О.С., Учебный словарь по цитологии и эмбриологии для иностранных студентов-медиков [Электронный ресурс] / О.С. Гузина, И.Б. Маслова, О.Б. Саврова. - М. : Издательство РУДН, 2010. - 193 с. - ISBN 978-5-209-03523-7 - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785209035237.html>. – ЭБС «Консультант студента», по паролю.

10. Повзун С.А., Патологическая анатомия в вопросах и ответах [Электронный ресурс] : Учеб. пособие / С.А. Повзун - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 176 с. - ISBN 978-5-9704-0412-6 - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970404126.html>. – ЭБС «Консультант студента», по паролю.

Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

1. <http://ihc.ucoz.ru/dir/11> – Патологическая анатомия
2. <https://anatomy.elpub.ru/jour> – Журнал анатомии и гистопатологии
3. <http://www.patolog.ru> – российское общество патологоанатомов