**ПАТОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ**

Эндокринная система - совокупность анатомически, гистологически и цитологически дифференцированных структур, вырабатывающих гормоны.

Гормоны синтезируются в анатомически автономных структурах (эндокринных железах), а также эндокринными клетками других органов и тканей.

•  Эндокринные железы: аденогипофиз, эпифиз, щитовидная железа, околощитовидные железы, надпочечники.

•  Эндокринные клетки органов и тканей: гипоталамуса, поджелудочной железы, яичка, яичника, тимуса, лёгких, ЖКТ, почек, сердца.

По расстоянию от клетки-продуцента гормона до клетки-мишени различают эндокринный (дистантный), паракринный (на небольшом расстоянии) и аутокринный (клетка-продуцент гормона в то же время является его мишенью) варианты регуляции.

**Этиология и патогенез эндокринных расстройств**

Различают центрогенный, первично железистый и постжелезистый варианты инициальных звеньев патогенеза эндокринных расстройств.

**Центрогенное инициальное звено**

Обусловлено нарушением механизмов нейрогуморальной регуляции желёз внутренней секреции со стороны нейронов коры головного мозга или гипоталамо-гипофизарной системы.

•  На уровне коры большого мозга это обусловлено:

♦ Дефектами развития и органическими повреждениями головного мозга (чаще в результате кровоизлияния, роста опухолей, травм).

♦ Действием токсинов (например, этанола, наркотиков, микробных эндо- и экзотоксинов).

♦ Нарушениями ВНД (как правило, неврозы, затянувшиеся стрессы, психозы).

•  На уровне гипоталамуса и гипофиза чаще всего вызывается:

♦ Генными дефектами (мутации генов либеринов, статинов, адено- и нейрогипофизарных гормонов, а также ферментов их синтеза).

♦ Прямым повреждением (например, при росте или распаде опухоли, кровоизлияниях, травмах).

♦ Воздействием токсичных веществ (например, этанола, столбнячного токсина, нейротропных ЛС).

Расстройства функций коры головного мозга и гипоталамо-гипофизарной системы приводят к нарушениям образования нейрогормонов гипоталамуса (либеринов, статинов, АДГ), а также гормонов аденогипофиза. Последнее, в свою очередь, вызывает расстройства функций соответствующих желёз и клеток внутренней секреции, регулируемых тропными гормонами аденогипофиза.

**Первично железистые расстройства**

Первично железистые расстройства вызваны расстройствами синтеза либо инкреции гормонов эндокринными железами или отдельными эндокринными клеткам. Это наблюдается при:

♦ изменении массы эндокринных клеток и уровня продукции гормонов;

♦ колебании активности или содержания ферментов биосинтеза гормонов;

♦ дефиците субстратов синтеза гормонов;

♦ снижении синтеза гормонов при длительной гиперфункции железы;

♦ нарушении депонирования или высвобождения гормонов клетками.

**Постжелезистые эндокринопатии**

Постжелезистые эндокринопатии обусловлены различными нарушениями транспорта гормона, его рецепции и пострецепторными изменениями в клетках-мишенях.

•  Транспортный механизм заключается в чрезмерном снижении или повышении связывания гормонов с их транспортными белками (например, инсулина, кортизола, йодсодержащих гормонов щитовидной железы).

•  «Контргормональный» механизм включает несколько вариантов, приводящих к снижению или устранению эффектов гормонов. Наибольшее клиническое значение имеют:

♦ Транспортные белки. Не связанные с ними гормоны быстро инактивируются в крови.

♦ Антитела. Найдены АТ ко всем белковым гормонам (например, инсулину, АКТГ, СТГ).

♦ Ферменты. Увеличение активности инсулиназы, глутатионредуктазы или глутатионтрансферазы приводит к разрушению инсулина; моноаминооксидазы или катехол-о-метилрансферазы - адреналина.

|  |
| --- |
|  |

♦ Изменение конформации молекул гормонов. Наблюдается в условиях выраженного ацидоза в клетках и интерстициальной жидкости, а также при взаимодействии гормонов с токсинами, солями тяжёлых металлов, свободными радикалами.

♦ Гормоны-антагонисты. Так, избыток в крови катехоламинов, кортизола, глюкагона, СТГ, тиреоидных гормонов противодействует реализации эффектов инсулина и наоборот.

•  Рецепторный (реактивный) механизм связан с нарушением взаимодействия гормона с его рецептором. Выделяют несколько разновидностей этого механизма:

♦ Изменение числа рецепторов гормона (их увеличение или уменьшение), а также отклонение от нормального соотношения высоко- и низкоаффинных рецепторов.

♦ Образование противорецепторных АТ (например, к рецепторам инсулина или ТТГ).

♦ Блокада рецепторов негормональными лигандами, сходными с молекулами гормона (например, инсулина, тиреоидных гормонов).

♦ Перекрестный эффект гормона (например, СТГ может активировать рецепторы пролактина, в результате развивается галакторея).

•  Метаболический механизм заключается в нарушениях метаболизма гормонов. Например, расстройства деградации в гепатоцитах инсулина и стероидных гормонов; чрезмерное дейодирование тироксина.

**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ**

**Патология аденогипофиза**

Разновидности типовых форм расстройств аденогипофиза дифференцируют с учётом следующих критериев:

♦ уровня продукции или эффектов гормонов: гипофункция (гипопитуитаризм) и гиперфункция (гиперпитуитаризм);

♦ «масштаба» поражения аденогипофиза: парциальные и тотальные;

♦ времени возникновения в онтогенезе: ранние и поздние;

♦ происхождения: первичные (гипофизарные), вторичные (гипоталамические);

♦ проявлений: болезни, синдромы, патологические состояния.

**ГИПОПИТУИТАРИЗМ**

|  |
| --- |
|  |

Гипопитуитаризм - недостаточность содержания или эффектов одного либо более гормонов аденогипофиза.

**Причины гипопитуитаризма:**деструкция, ишемия, кровоизлияния, воспаление, пороки развития, генетические дефекты клеток аденогипофиза.

**Виды гипопитуитаризма**

•  **Парциальный гипопитуитаризм.**«Чистых» парциальных форм аденогипофизарной недостаточности не встречается. Как правило, у каждого пациента лишь доминируют признаки недостаточности одного из гормонов аденогипофиза.

♦ Гипофизарная карликовость (гипофизарный нанизм, микросомия, наносомия). Развивается при дефиците СТГ или соматолиберина.

♦ Гипофизарный гипогонадизм (гипофизарный евнухоидизм) развивается при дефектах ФСГ, лютропина и их рецепторов.

♦ Гипофизарное (нейроэндокринное) ожирение (см. раздел «Ожирение», глава 10 «Нарушения липидного обмена»).

♦ Нарушения половой дифференцировки.

•  **Пангипопитуитаризм.**Понятие «тотальный гипопитуитаризм» применяют при повреждении 75-90% паренхимы аденогипофиза. Примеры этой патологии: послеродовый гипопитуитаризм (синдром Шеана) и гипофизарная кахексия (болезнь Симмондса).

**Патогенез и проявления**

Механизмы развития и проявления гипопитуитаризма весьма вариабельны, зависят от масштаба и степени поражения гипофиза, основной патологии и многих других факторов. Выделяют три основных группы признаков: полигормональной недостаточности, нейросоматических расстройств и психических нарушений.

•  Признаки полигормональной недостаточности. Являются результатом дефицита отдельных аденогипофизарных гормонов.

♦ СТГ: прогрессирующая потеря массы тела, изменения кожи и её производных (сухость, морщинистость кожи, ломкость волос и ногтей), дистрофические и дегенеративные изменения костной ткани (декальцификация, остеопороз).

|  |
| --- |
|  |

♦ ТТГ: развитие гипотиреоза (что проявляется снижением интеллекта и физической активности, дистрофическими изменениями в органах).

♦ Гонадотропинов: признаки евнухоидизма и инфантилизма.

♦ АКТГ: развитие гипокортицизма, проявляющегося дефицитом глюко- и минералокортикоидов, а также половых гормонов.

•  Нейросоматические расстройства.

♦ Обусловленные поражением ядер гипоталамуса: гипотермия (редко - субфебрилитет), вегетативные расстройства (преходящие гипогликемия, полиурия, гипотензивные реакции, коллапсы, тетанические судороги и др.).

♦ Вызванные повышением внутричерепного давления (при внутричерепном росте новообразования или кровоизлиянии): ограничение полей зрения, снижение остроты зрения, головные боли.

•  Психические нарушения. Чаще всего они характеризуются апатией, депрессией, снижением эмоционального уровня оценки событий, галлюцинациями, параноидным психозом.

**ГИПЕРПИТУИТАРИЗМ**

Гиперпитуитаризм - избыток содержания или эффектов одного либо более гормонов аденогипофиза.

**Причины**. В большинстве случаев гиперпитуитаризм является результатом аденомы передней доли гипофиза (реже злокачественных опухолей, патологии гипоталамуса, сопровождающейся гиперпродукцией либеринов или гипопродукцией статинов).

**Виды гиперпитуитаризма**

Гиперпитуитаризм характеризуется, как правило, парциальной патологией.

•  **Гипофизарный гигантизм**(макросомия) - чрезмерное увеличение роста, размеров тела и внутренних органов. По времени возникновения в онтогенезе является ранней формой эндокринопатии.

♦ Инициальные звенья патогенеза: центрогенные (приводят к гиперпродукции соматолиберина либо СТГ или снижению выработки соматостатина), первично-железистые (обусловлены патологией ацидофильных клеток аденогипофиза), постжелезистые (наиболее часто обусловлены повышением чувствительности рецепторов к СТГ).

|  |
| --- |
|  |

♦ Проявления и их механизмы: увеличение роста (обычно, выше 200 см у мужчин и 190 см у женщин), несоответствие величины и массы внутренних органов размерам тела (чаще органы также увеличены - спланхномегалия), непропорциональное развитие мышц (степень развития мышц обычно отстаёт от размера тела), гипергликемия, гипогенитализм, психические расстройства (эмоциональная неустойчивость, раздражительность, нарушение сна, снижение умственной работоспособности).

•  **Акромегалия**- диспропорциональное увеличение размера отдельных частей тела (чаще кистей рук, стоп, внутренних органов), сочетающееся с существенными нарушениями жизнедеятельности орга-

низма. По времени возникновения в онтогенезе - поздняя форма эндокринопатии (после завершения окостенения эпифизарных хрящей).

♦ Инициальные звенья патогенеза: те же, что и при гипофизарном гигантизме (см. выше).

♦ Проявления и их механизмы: расстройства обмена веществ (стойкая гипергликемия и, нередко, СД; повышение в крови уровня холестерина, лецитина, ВЖК, кетоновых тел, ЛП), половые расстройства (снижение полового влечения; импотенция у мужчин; дисменорея и галакторея у женщин).

•  **Гиперпролактинемия.**

•  **Синдром гипофизарного преждевременного полового развития.**

Характеризуется появлением отдельных или всех вторичных половых признаков, в некоторых случаях - наступлением половой зрелости (у девочек до 8-, у мальчиков до 9-летнего возраста). Развивается вследствие преждевременной секреции гонадолиберинов или гиперсекреции гонадотропинов.

**Патология нейрогипофиза**

Заболевания нейрогипофиза приводят к нарушениям водного баланса (см. главу 11 «Нарушения водного обмена») в результате АДГ-эндокринопатий (недостаточность или избыточность эффектов АДГ). К ним относятся центральные формы несахарного диабета (недостаточность эффектов АДГ) и синдром неадекватной секреции АДГ (избыточность эффектов АДГ).

|  |
| --- |
|  |

**НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ**

Центральные формы несахарного диабета (несахарного мочеизнурения) развиваются в результате недостаточности эффектов АДГ.

•  **Патогенез.**Инициальные звенья патогенеза:

♦ центрогенное (нейрогенное);

♦ гипоталамо-гипофизарное: нарушение синтеза АДГ, торможение транспорта АДГ к нейрогипофизу, расстройства накопления и выделения АДГ в кровь;

♦ постжелезистое: гипосенситизация рецепторов АДГ в почках, повышение инактивации АДГ в тканях.

•  **Основные проявления**несахарного диабета и их механизмы.

♦ Полиурия. Суточный диурез составляет обычно 3-15 л, иногда до 20-30 л. При этом моча имеет очень низкую осмоляльность.

♦ Гиперосмоляльность плазмы крови (более 290 мОсм/кг) внутриклеточной и других биологических жидкостей.

♦ Гипернатриемия. Является следствием активации выработки, высвобождения и эффектов альдостерона.

♦ Полидипсия. Обусловлена патологической жаждой.

**СИНДРОМ НЕАДЕКВАТНОЙ СЕКРЕЦИИ АДГ**

Синдром неадекватной секреции АДГ развивается в результате избыточности эффектов АДГ и характеризуется олигурией и отёками.

•  **Патогенез.**Инициальные патогенетические звенья: центрогенное и первично-железистое.

♦ Центрогенное. Характеризуется нейрогенной корково-подкорковой стимуляцией образования АДГ в гипоталамусе и его транспорта в нейрогипофиз.

♦ Первично-железистое. Является следствием избыточной продукции и нейросекреции АДГ нейронами гипоталамуса, эктопического синтеза АДГ (например, мелкоклеточными карциномами лёгких) или сочетания обоих вариантов.

•  **Проявления:**олигурия, увеличение массы тела, гипонатриемия, повышение содержания ионов натрия в моче, психоневрологические расстройства.

**ПАТОЛОГИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ**

Надпочечники - парные эндокринные железы - состоят из коркового вещества (мезодермального происхождения) и мозгового (нейроэктодермального генеза). Функционально это две железы: кора (на долю коры приходится около 80% массы железы) и мозговая часть. Кора надпочечников синтезирует кортикостероиды (минерало- и глюкокортикоиды, а также дегидроэпиандростерон), хромаффинные клетки мозговой части - катехоловые амины.

|  |
| --- |
|  |

**Типовые формы патологии надпочечников**подразделяют на две большие группы: гиперфункциональные и гипофункциональные состояния.

•  Гиперфункциональные парциальные состояния: гиперкортицизм (гиперальдостеронизм, синдром и болезнь Иценко-Кушинга, кортикогенитальный синдром), гиперпродукция катехоламинов мозговым веществом.

•  Гипофункциональные состояния: (надпочечниковая недостаточность).

**ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ**

Гиперальдостеронизм - общее название синдромов, возникающих вследствие гиперсекреции или нарушений обмена альдостерона и характеризующихся наличием отёков, асцита, гипокалиемии и реноваскулярной артериальной гипертензии.

Синдром гиперальдостеронизма может быть первичным или вторичным. В некоторых случаях развивается псевдогиперальдостеронизм.

**Первичный гиперальдостеронизм**

•  **Причины:**альдостеронпродуцирующая аденома клубочковой зоны коры одного из надпочечников; первичная гиперплазия клубочковой зоны коры надпочечников.

•  **Последствия и проявления.**При этих состояниях развивается синдром Конна (обусловлен гиперальдостеронемией): головные боли, полиурия, слабость, пониженная активность ренина, гипокалиемия, алкалоз, гиперволемия и артериальная гипертензия.

**Вторичный гиперальдостеронизм**

•  **Причины:**состояния, вызывающие снижение ОЦК или АД (сердечная недостаточность, нефротический синдром, цирроз печени, полиурия).

•  **Последствия.**Гипоперфузия почек обусловливает активацию ренин-ангиотензиновой системы. Избыточное образование ангиотензина приводит к гиперпродукции альдостерона обоими надпочечниками.

•  **Проявления:**повышенная активность ренина плазмы крови, увеличенное содержание ангиотензина в крови, гиперальдостеронемия и синдром Конна.

**ГИПЕРКОРТИЗОЛИЗМ**

•  **Причины и виды**гиперкортицизма.

|  |
| --- |
|  |

♦ Синдром Иценко-Кушинга. Характеризуется высоким уровнем кортизола в крови при низком содержании в ней АКТГ. Обусловлен гиперпродукцией глюкокортикоидов в пучковой зоне коры надпочечников.

♦ Болезнь Иценко-Кушинга. Характеризуется высоким содержанием в крови и АКТГ, и глюкокортикоидов. Вызвана гиперпродукцией АКТГ в аденогипофизе.

♦ Синдромы эктопической (гетеротопной) гиперсекреции АКТГ.

♦ Ятрогенный синдром Иценко-Кушинга. Развивается при длительном введении в организм препаратов глюкокортикоидов с лечебной целью. При этом, как правило, наблюдается гипотрофия коркового вещества обоих надпочечников.

•  **Основные проявления:**артериальная гипертензия, избыточное отложение жира (преимущественно в области лица, плеч, туловища), мышечная слабость, остеопороз, гипергликемия и СД, «полосы растяжения», снижение противоинфекционной устойчивости.

**АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ**

Адреногенитальный синдром - патологическое состояние, обусловленное гиперсекрецией андрогенов в коре надпочечников и проявляющееся признаками вирилизации. Практически все случаи адреногенитального синдрома - врождённые.

Синдром обусловлен недостаточностью одного из ферментов, необходимых для синтеза кортизола. Дефицит кортизола стимулирует выработку кортиколиберина и АКТГ, что приводит к гиперплазии коры надпочечников и избыточной продукции тех АКТГ-зависимых стероидов, синтез которых при данной недостаточности фермента не нарушен.

**Виды**адреногенитального синдрома: врождённый и приобретённый.

•  Врождённый адреногенитальный синдром (95% всех случаев). Клинические варианты: вирильная форма (неосложнённый вирилизм), сольтеряющая форма (с гипотензивным синдромом) и гипертензивная форма.

•  Приобретённый адреногенитальный синдром.

|  |
| --- |
|  |

♦ Причина: андростерома - доброкачественная опухоль из аденоцитов сетчатой зоны коры надпочечника. Такие опухоли синтезируют избыточное количество андрогенов.

♦ Проявления приобретённого адреногенитального синдрома могут отличаться от врождённых форм нормальным или незначительно повышенным содержанием в крови АКТГ.

**Проявления:**вирилизация наружных половых органов девочек, макросомия, гирсутизм, маскулинизация, раннее ложное половое созревание мальчиков.

**ГИПЕРКАТЕХОЛАМИНЕМИЯ**

•  Гиперкатехоламинемия наблюдается при опухолях из хромаффинных клеток - феохромоцитомах, развивающихся как изолировано, так и при некоторых формах семейного полиэндокринного аденоматоза.

•  Проявления гиперкатехоламинемии: артериальная гипертензия, острые гипотензивные реакции с обмороками, гипертензивные кризы, нарушения ритма сердца, гипергликемия, повышение концентрации метаболитов катехоламинов в моче, гиперлипидемия, повышенная потливость, ретинопатии, похудание, тремор и другие.

**НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

Гипофункциональные состояния надпочечников обозначают как «надпочечниковая недостаточность». Среди множества состояний, сопровождающихся надпочечниковой недостаточностью, наибольшее клиническое значение имеют болезнь Аддисона, надпочечниковый криз, синдром Уотерхауса-Фридериксен, адренолейкодистрофия (со-

четание лейкодистрофии и болезни Аддисона), аутоиммунный полигландулярный синдром и гипоальдостеронизм.

**Болезнь Аддисона**

**Болезнь Аддисона**- хроническая первичная недостаточность коры надпочечников. Возникает при двустороннем поражении надпочечников, приводящем к их недостаточности, т.е. уменьшению (или прекращению) секреции глюкокортикоидов и минералокортикоидов.

•  **Причины:**иммунная аутоагрессия (в 80% случаев заболевания), ту- беркулёз. Как синдром, хроническая недостаточность коры надпочечников присутствует при множестве наследуемых заболеваний.

|  |
| --- |
|  |

•  **Виды.**Различают первичную, вторичную и ятрогенную формы болезни Аддисона.

♦ Первичная форма (железистая, надпочечниковая) болезни Аддисона обусловлена поражением надпочечников. Гибель клеток коркового вещества сопровождается дефицитом кортикостероидов.

♦ Вторичная форма (центрогенная, гипоталамо-гипофизарная) вызвана поражением гипоталамуса или гипофиза. Дефицит кортиколиберина или АКТГ приводит к гипофункции коры надпочечников.

♦ Ятрогенная форма болезни Аддисона является следствием прекращения введения в организм кортикостероидов после длительного их применения с лечебной целью. Развивающееся при этом состояние обозначают как «синдром отмены кортикостероидов» или ятрогенная надпочечниковая недостаточность. Обусловлена продолжительным угнетением функции гипоталамо-гипофизарнонадпочечниковой системы и атрофией коры надпочечников.

•  **Проявления и их механизмы**

♦ Мышечная слабость, утомляемость. Механизмы: дисбаланс ионов в биологических жидкостях и мышцах (уменьшение [Na+], избыток [K+]; нарушение транслокации Ca2+ через биологические мембраны), гипогликемия, дистрофические изменения в миоцитах.

♦ Артериальная гипотензия.

♦ Полиурия. Механизм: снижение реабсорбции жидкости в канальцах почек вследствие гипоальдостеронизма.

♦ Гипогидратация организма, гиповолемия и гемоконцентрация. Обусловлены полиурией.

♦ Нарушение полостного и мембранного пищеварения и всасывания. Механизмы: недостаточность секреции пищеварительных соков, повышение осмоляльности кишечного содержимого

(обусловлено экскрецией избыточного количества Na+ в просвет кишечника) и «осмотический» понос.

♦ Гипогликемия. Причина: дефицит глюкокортикоидов, что приводит к торможению глюконеогенеза.

♦ Гиперпигментация кожи и слизистых при первичной надпочечниковой недостаточности. Механизм: повышение (в условиях дефицита кортизола) секреции аденогипофизом как АКТГ, так и меланоцитостимулирующего гормона.

|  |
| --- |
|  |

♦ Уменьшение оволосения тела, особенно в подмышечной области и на лобке. Причина: недостаточность надпочечниковых андрогенов.

**Надпочечниковый криз**

К острой недостаточности коры надпочечников относятся гипоадреналовый (надпочечниковый) криз и аддисонов криз - осложнение болезни Аддисона.

•  Причины:

♦ Разрушение обоих надпочечников при травме.

♦ Двустороннее кровоизлияние в мозговое вещество и ткань коры надпочечников (например, в родах, при передозировке гепарина, остро или молниеносно протекающем сепсисе). В последнем случае говорят о синдроме Уотерхауса-Фридериксен.

♦ Удаление надпочечника, поражённого гормонопродуцирующей опухолью. Недостаточность развивается в результате гипоили атрофии коркового вещества второго надпочечника.

•  Проявления острой недостаточности коры надпочечников: острая гипотензия, гипогидратация организма, недостаточность системного кровообращения, коллапсы, обмороки.

**Гипоальдостеронизм**- парциальная надпочечниковая недостаточность. Проявления гипоальдостеронизма: гипонатриемия, гиперкалиемия, артериальная гипотензия, брадикардия, мышечная слабость, утомляемость.

**ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Щитовидная железа секретирует пептидный гормон кальцитонин и йодсодержащие гормоны (трийодтиронин - Т3 и тироксин - Т4). **Кальцитонин**(тиреокальцитонин) вырабатывают светлые клетки щитовидной железы. Функциональный антагонист кальцитонина - паратиреокрин (паратиреоидный гормон, ПТГ) синтезируется в главных клетках паращитовидных желёз.

**Йодсодержащие гормоны**вырабатывают эпителиальные клетки фолликулов. Многочисленные заболевания щитовидной железы, ха-

рактеризующиеся изменением уровня или эффектов йодсодержащих гормонов, отнесены к двум группам: гипертиреоидные состояния (гипертиреозы) и гипотиреоидные состояния (гипотиреозы).

|  |
| --- |
|  |

**Гипертиреозы**

**Гипертиреозы**- состояния, характеризующиеся избытком эффектов йодсодержащих гормонов в организме.

Термин «тиреотоксикоз» обычно применяют для обозначения выраженного гипертиреоза и гипертиреоза, вызванного избытком экзогенных тиреоидных гормонов (например, в результате неправильно рассчитанной дозы лечебных препаратов или по ошибке).

**ПРИЧИНЫ И ВИДЫ ГИПЕРТИРЕОЗОВ**

Различные факторы вызывают повреждения на разных уровнях регуляции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. В связи с этим выделяют первичный, вторичный и третичный гипертиреоз.

•  При первичном гипертиреозе различные факторы поражают саму щитовидную железу или эктопическую тиреоидную ткань. Наиболее частые причины: диффузный или узловой токсический зоб, токсическая аденома щитовидной железы, введение в организм препаратов йода - феномен «йод-Базедов».

•  Вторичный гипертиреоз обусловлен гиперпродукцией ТТГ. Наиболее значимая причина - секретирующая аденома гипофиза.

•  Третичный гипертиреоз вызван воздействием на нейроны гипоталамуса. Наиболее частая причина - неврозы.

**ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПЕРТИРЕОЗОВ И ИХ МЕХАНИЗМЫ**

**Наиболее характерные проявления гипертиреозов**

•  **Нервная система и ВНД:**повышенная нервная и психическая возбудимость, эмоциональная неуравновешенность, нервозность, чувства немотивированного беспокойства и страха, нарушения концентрации и последовательности мыслей, повышенная нервно-мышечная возбудимость.

•  **Сердечно-сосудистая система:**синдром «тиреотоксическое сердце» (гиперфункция и гипертрофия миокарда, тахикардия и аритмии, сердечная недостаточность, кардиосклероз), повышение систолического АД (нередко - систолическая артериальная гипертензия), снижение диастолического АД, увеличение скорости кровотока.

|  |
| --- |
|  |

•  **Система пищеварения:**изменения аппетита (повышение у молодых и снижение вплоть до анорексии у пожилых пациентов), нарушение желудочного и кишечного пищеварения, усиление перистальтики ЖКТ и диарея.

•  **Офтальмологическая симптоматика**относится к числу патогномоничных для гипертиреоза. В основе патогенеза офтальмопатии лежат реакции иммунной аутоагрессии. Проявления:

♦ Экзофтальм - смещение глазного яблока вперёд. Причины: отёк и лимфоцитарная инфильтрация ретроорбитальной клетчатки, фиброз и дегенерация глазодвигательных мышц (эти изменения, помимо экзофтальма, вызывают диплопию - двоение предметов при взгляде на них, а также ограничение подвижности глазного яблока).

♦ Сухость, эрозии и изъязвления роговицы глаза. Причины: нарушение смыкания век в связи с их отёком и экзофтальмом, а также расстройства образования и оттока слёзной жидкости.

♦ Слепота. Причины: сдавление зрительного нерва отёчной тканью и дистрофические изменения в нём, кератит.

♦ «Глазные симптомы»: Дальримпля, Грефе, Штельвага и другие.

•  **Метаболизм:**повышение основного обмена; усиление протеолиза, липолиза, гликогенолиза; отрицательный азотистый баланс, мобилизация жира из депо, активация обмена холестерина, торможение глюкогенеза.

•  **Опорно-двигательный аппарат.**Развиваются тиреотоксическая миопатия и остеопороз.

•  **Кожа**тёплая, влажная, особенно на ладонях. В существенной мере это связано с повышением основного обмена.

•  Тиреоидные гормоны и ТТГ.

♦ Общие и свободные фракции T3 или T4 повышены.

♦ ТТГ: содержание его значительно снижено (при первичном гипертиреозе) или повышено (при вторичном и третичном гипертиреозах).

**Тиреотоксический криз**

Тиреотоксический криз - наиболее тяжёлое, чреватое смертью осложнение тиреотоксикоза. Характеризуется прогрессирующим («взрывообразным») усугублением течения гипертиреоза.

|  |
| --- |
|  |

•  Наиболее частые причины: травмы, хирургические вмешательства (даже небольшие), стрессы, инфекционные и неинфекционные острые или обострения хронических заболеваний, интоксикации.

•  Главные звенья патогенеза.

♦ Резкое значительное увеличение содержания в крови тиреоидных гормонов.

♦ Нарастающая острая надпочечниковая недостаточность (как результат сопровождающего тиреотоксический криз стресса).

♦ Избыточная активация симпатикоадреналовой системы. Приводит к гиперкатехоламинемии и реализации цитотоксических эффектов катехоламинов.

•  Проявления: нервно-психические расстройства (возбуждение, делирий, утрата сознания), повышение нейромышечной возбудимос-

ти, прогрессирующая почечная недостаточность, нарастание температуры тела, расстройства кровообращения, нарушения дыхания. Исход тиреотоксического криза зависит от своевременности его диагностики и эффективности лечения. Летальность при нём достигает 60%.

**Гипотиреозы**

**Гипотиреоз**- состояние, обусловленное недостаточностью секреции или эффектов тиреоидных гормонов.

**ПРИЧИНЫ И ВИДЫ ГИПОТИРЕОЗА**

В зависимости от уровня поражения различают первичный, вторичный и третичный гипотиреоз, а также постжелезистый гипотиреоз.

•  Первичный гипотиреоз (90% случаев гипотиреоза) развивается при поражении щитовидной железы и сопровождается повышением уровня ТТГ.

•  Вторичный гипотиреоз развивается при поражении гипофиза с недостаточным ТТГ и последующей гипофункцией щитовидной железы.

•  Третичный гипотиреоз обусловлен повреждением гипоталамуса и недостаточным выделением тиролиберина, что приводит к снижению секреции ТТГ и тиреоидных гормонов.

**ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ГИПОТИРЕОЗА**

Основные клинические формы гипотиреоза: хронический аутоиммунный тиреоидит (болезнь Хасимото), кретинизм, микседема и гипотиреоидная (микседематозная) кома.

|  |
| --- |
|  |

**Кретинизм и микседема**

Кретинизм развивается при лёгком или среднетяжёлом течении гипотиреоза. Различают спорадический (врождённый) и эндемический кретинизм (эндемический зоб).

Микседема - тяжёлая форма гипотиреоза, развивающаяся, как правило, у взрослых и подростков. Характерным признаком микседемы является слизистый отёк кожи и подкожной клетчатки, при котором отсутствует ямка при надавливании.

•  **Причины кретинизма:**

♦ Врождённый кретинизм обусловлен пороками развития щитовидной железы, а также мутациями генов тиролиберина, ТТГ, T3 и Т4.

♦ Причины эндемического зоба: дефицит йода или избыток тиреостатических веществ в воде и пище, недостаток в организме ряда микроэлементов (кобальта, молибдена, цинка и меди).

•  **Патогенез кретинизма.**Инициальным и основным патогенетическим звеном обоих разновидностей кретинизма является дефицит T3 и T4.

•  **Проявления кретинизма.**Они во многом сходны при спорадическом и эндемическом его вариантах.

♦ Зоб.

♦ Отставание физического развития как в период новорождённос- ти, так и на последующих этапах жизни.

♦ Нарушения психического развития (более или менее выраженное нарушение интеллекта, вплоть до идиотии).

**Проявления гипотиреоза и их механизмы**

Указанные ниже признаки характерны для всех разновидностей гипотиреоза. Однако, их комбинация и выраженность у конкретных пациентов может быть разной.

•  **Нервная система и ВНД:**гипотиреоидная энцефалопатия (снижение интеллекта, гипорефлексия, заторможённость, сонливость, частые депрессии), парестезии, мозжечковая атаксия, понижение тонуса симпатикоадреналовой системы.

•  **ССС:**кардиомегалия, сердечная недостаточность, брадикардия, нарушения микрогемоциркуляции, снижение скорости кровотока, кардиалгии.

•  **ЖКТ:**снижение аппетита, нередко тошнота, нарушение пищеварения вследствие гипоацидного гастрита, частые запоры, иногда - кишечная непроходимость.

|  |
| --- |
|  |

•  **Почки и мочевыводящие пути:**снижение экскреторной функции почек вследствие их гипоперфузии кровью; инфицирование мочевыводящих путей (обусловлено гипотонией и гипокинезией их мышц).

•  **Метаболизм:**гиперлипопротеинемия, гипогликемия, торможение протеосинтеза, снижение основного обмена.

•  **Опорно-двигательный аппарат:**развитие миопатий (проявляются миалгиями, снижением мышечной силы, повышенной утомляемостью), поражений суставов (характеризуются артралгиями, артрозами).

•  **Рост организма.**У детей выявляется задержка роста.

•  **Кожа,**её производные, подкожная клетчатка, слизистые оболочки, серозные полости: развитие микседемы. Причины: значительное повышение гидрофильности соединительной ткани, задержка жидкости в организме, связывание большого количества жидкости тканевым коллоидом (содержащим избыток гликозаминогликанов и Na+) с образованием муцина - слизеподобного соединения. Проявления:

♦ Одутловатость (отёчность) лица, огрубление его черт, гипомимичность (маскообразность), отёк периорбитальной клетчатки.

♦ Ломкость волос, их выпадение, хрупкость ногтей.

♦ Отёчность голосовых связок. Язык увеличен, на боковых поверхностях его видны отпечатки зубов. В результате появляется низкий, грубый голос; нечёт- кая, затруднённая речь.

♦ Асептический полисерозит. Проявляется накоплением избытка серозной жидкости в полостях перикарда, брюшины, плевры и др.

**Гипотиреоидная кома**

Гипотиреоидная (микседематозная) кома - крайне тяжёлое, нередко смертельное проявление гипотиреоза (летальность при ней достигает 75%). Является конечным этапом любой разновидности гипотиреоза при его неправильном или отсутствующем лечении.

•  Причины: переохлаждение, недостаточность кровообращения любого генеза, острые инфекции, интоксикации, стрессы, кровотечения, гипогликемия, гипоксия.

|  |
| --- |
|  |

•  Проявления: выраженная брадикардия, артериальная гипотензия, коллапс, дыхательная недостаточность, нарастающая гипоксия, почечная недостаточность, гипотермия, угнетение и потеря сознания.

**НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЁЗ**

Паращитовидные железы расположены на задней поверхности щитовидной железы под её капсулой. Функция желёз - синтез и секреция паратиреокрина (ПТГ). ПТГ вместе с кальцитонином и катакальцином, а также витамином D регулирует обмен кальция и фосфатов. Различные заболевания, обусловленные изменением уровня или эффектов ПТГ, могут быть рассмотрены как относящиеся к состояниям гиперпаратиреоидным (гиперпаратиреозы) или гипопаратиреоидным (гипопаратиреозы).

**Гиперпаратиреозы**

Гиперпаратиреозы характеризуются повышением содержания ПТГ в сыворотке крови или увеличением эффектов ПТГ. Различают первичные (железистые), вторичные (гиперкальциемические) и третичные гиперпаратиреозы, а также псевдогиперпаратиреоз. **Первичный гиперпаратиреоз**обусловлен патологией самих паращитовидных желёз. Причины: автономно функционирующая аденома, первичная гиперплазия желёз, карцинома паращитовидной железы. **Вторичный гиперпаратиреоз**обусловлен длительной гипокальциемией, как правило, в сочетании с гиперфосфатемией. Это приводит к гиперфункции и гиперплазии паращитовидных желёз. Причины:

♦ Заболевания почек, приводящие к гипокальциемии (наиболее частая причина): хроническая почечная недостаточность, тубулопатии и почечный рахит.

♦ Патология кишечника: синдром мальабсорбции, стеаторея.

♦ Патология костной ткани: остеомаляция, деформирующая остеодистрофия (болезнь Педжета).

♦ Гиповитаминоз D.

**Третичный гиперпаратиреоз**обусловлен длительно протекающим вторичным гиперпаратиреозом. Последний приводит к развитию аденомы (или аденом), приобретающей свойство автономного функционирования и гиперпродукции ПТГ. В этих условиях разрушается обратная связь между уровнем Ca2+ в крови и секрецией ПТГ. **Псевдогиперпаратиреоз**- гиперпродукция ПТГ эктопическими опухолями. Наблюдается при семейном полиэндокринном аденоматозе и паранеопластических синдромах.

|  |
| --- |
|  |

**Гипопаратиреозы**

Гипопаратиреоидные состояния характеризуются снижением содержания в крови или выраженности эффектов ПТГ в организме.

**Причины и виды гипопаратиреоза**

Различают гипопаратиреоз железистый и внежелезистый (псевдогипопаратиреоз).

•  Первичный (железистый) гипопаратиреоз обусловлен отсутствием, повреждением или удалением паращитовидных желёз.

•  Внежелезистый (периферический) гипопаратиреоз называют также псевдогипопаратиреозом. Примером является болезнь Олбрайта - наследуемое заболевание, характеризующееся резистентностью органов-мишеней к ПТГ.

**Проявления гипопаратиреоза**

•  Гипокальциемия, как правило, сочетающаяся с гиперфосфатемией. Причины: нарушение всасывания Ca2+ в кишечнике, торможение мобилизации Ca2+ из костей, уменьшение реабсорбции Ca2+ в канальцах почек.

•  Повышение нервно-мышечной возбудимости: тетанус и судороги.

♦ Тетанус - состояние длительного напряжения мышц, обычно сгибателей конечностей, в тяжёлых случаях - мышц лица.

♦ Судороги - непроизвольное сокращение групп мышц, сменяющееся их расслаблением (клонические судороги), либо продолжающееся в течение длительного времени (тонические судороги). Сопровождаются сильной болью.

•  Расстройства функций органов, тканей и их физиологических систем.

♦ Нервно-психические нарушения: повышенная нервная возбудимость (проявляется положительными симптомами Хвостека

и Труссо), психические расстройства (бессонница, депрессия, приступы тоски, развитие невротических состояний).

♦ Расстройства кровообращения: нарушение центральной, органно-тканевой и микрогемоциркуляции вследствие изменения сердечного выброса, колебаний тонуса артериол, изменений ОЦК.

♦ Нарушения дыхания: альвеолярная гиповентиляция, иногда асфиксия (при ларингоспазме, бронхоспазме).

|  |
| --- |
|  |

♦ Расстройства функций пищеварения: нарушения глотания, пилороспазм, рвота, боли в животе, запоры, сменяющиеся поносами.

♦ Нарушения мочеиспускания. Наблюдаются при спазме мышц мочевого пузыря.

♦ Катаракта. Обусловлена кальцификацией хрусталика при длительном течении гипопаратиреоза.

**НАРУШЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИИ**

**ПОЛОВЫХ ЖЕЛЁЗ**

Типовые формы патологии, обусловленные нарушениями эндокринной функции половых желёз, подразделяют на три группы:

♦ нарушения половой дифференцировки;

♦ расстройства полового развития у девочек и половой функции у женщин;

♦ нарушения полового развития у мальчиков и половой функции у мужчин.

**Расстройства полового развития и половой функции у лиц генетически женского пола**

Половое созревание (пубертатный период) у девочек начинается в возрасте от 8 до 13 лет и происходит в течение 3-4 лет. К наиболее существенным признакам пубертата относятся определяемые изменениями эндокринного статуса рост и развитие молочных желёз (телархе), лобковое и подмышечное оволосение, начало менструаций (менархе) и становление регулярного менструально-овариального цикла.

•  Развитие молочных желёз (может быть несимметричным), как правило, предшествует формированию лобкового оволосения.

•  Менархе (начало менструальной функции). Менструации появляются в среднем в возрасте 12,5 лет, обычно длятся 4-5 дней. В течение первых двух лет менструальный цикл может быть нерегулярным. У 20% девушек овуляций нет до 17-18 лет.

К наиболее частым формам расстройств полового созревания и половой функции относят преждевременное половое созревание, задержку полового созревания, эндокринную гипо- и гиперфункцию яичников.

**ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ**

Половое созревание считается преждевременным, если какой-либо из вторичных половых признаков появляется у девочек ранее 7,5 лет. Различают центральное (истинное), периферическое (ложное) и частичное (неполное) преждевременное половое созревание.

|  |
| --- |
|  |

**Истинный преждевременный пубертат**

Почти 90% всех случаев преждевременного полового созревания составляет истинный (зависящий от гонадотропинов) пубертат. У девочек он встречается значительно чаще, чем у мальчиков. Истинным этот вариант пубертата называется потому, что половое созревание организма происходит хотя и преждевременно, но по обычной (как и в норме) схеме: активация гипоталамуса и синтез гонадолиберинов, секреция гонадотропных гормонов, синтез половых гормонов, формирование вторичных женских половых признаков.

•  Причины:

♦ Преждевременная активация синтеза гонадолиберина. Наблюдается при повреждении диэнцефальной области.

♦ Гиперпродукция гонадотропинов аденогипофизом. Встречается обычно при аденомах гипофиза.

•  Проявления:

♦ Изосексуальность развития организма (т.е. соответствие генетическому и гонадному женскому полу).

♦ Комплексность («гармоничность») развития (включающее ускорение роста тела, телархе, лобковое и подмышечное оволосение, формирование других характерных вторичных половых признаков).

♦ Завершённость развития (характеризуется менархе и преждевременным началом овуляций).

**Преждевременный псевдопубертат**

Ложное преждевременное половое развитие характеризуется ускорением роста тела, как и при истинном преждевременном половом развитии. Однако, псевдопубертат всегда имеет незавершённый характер (нет овуляции и менархе).

•  Причина: автономный избыточный синтез эстрогенов в яичниках или надпочечниках. Обусловлен, как правило, гормональноактивной опухолью яичника.

•  Проявления: бивалентность полового развития (возможность изосексуального или гетеросексуального развития), нарушение гармоничности и незавершённость полового развития организма.

♦ Изосексуальное (совпадающее с генетическим и гонадным женским полом) происходит при синтезе избытка эстрогенов.

|  |
| --- |
|  |

♦ Гетеросексуальное развитие (не совпадает с генетическим и гонадным полом). У девочек формируются вторичные мужские половые признаки.

**Частичное преждевременное половое развитие**

Неполное преждевременное половое развитие характеризуется ранним появлением какого-либо одного или отдельных вторичных половых признаков при отсутствии других.

•  Причины:

♦ Преждевременное начало синтеза эстрогенов в яичниках, как правило, в избыточном количестве (вызывает преждевременное телархе).

♦ Избыточное образование андрогенов в коре надпочечников (приводит к преждевременному лобковому и подмышечному оволосению).

♦ Повышенная чувствительность клеток-мишеней к эстрогенам (например, клеток молочной железы).

•  Наиболее частые проявления:

♦ Телархе (обычно в возрасте до 2-4 лет, реже - после 6 лет).

♦ Преждевременный рост лобковых и подмышечных волос.

**ЗАДЕРЖКА ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ**

Задержкой полового созревания считается отсутствие вторичных половых признаков у девочек к 14-летнему возрасту, а также отсутствие менструаций к 16-летнему возрасту при наличии вторичных половых признаков.

Различают первичные и вторичные формы гипогонадизма.

•  Первичный гипогонадизм (яичниковый, гипергонадотропный). Является следствием наследуемой, врождённой или приобретённой яичниковой недостаточности.

•  Вторичный гипогонадизм (гипогонадотропный, внеяичниковый). Обусловлен дефицитом гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ) транзиторного (преходящего) или постоянного (хронического) характера. Наиболее частые причины:

♦ Длительные состояния стресса.

♦ Хронические истощающие заболевания (например, синдром мальабсорбции, хронические миелолейкоз, остеомиелит, тубер- кулёз).

♦ Эндокринопатии (например, СД, синдром Иценко-Кушинга, гипотиреоидные состояния).

♦ Патология гипоталамуса (например, пороки развития).

|  |
| --- |
|  |

♦ Патология гипофиза (например, при энцефалитах, травмах, кровоизлияниях или новообразованиях в области турецкого седла).

**НАРУШЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИИ**

**ЯИЧНИКОВ**

**Гипофункция яичников**

•  **Причины и виды.**Эндокринную недостаточность яичников подразделяют на первичную и вторичную.

♦ Первичная яичниковая недостаточность (первичный гипогонадизм) - состояния, обусловленные патологией яичников. Наблюдается недостаточная продукция ими половых гормонов, а также компенсаторно увеличенный уровень ФСГ в крови.

♦ Вторичная недостаточность (вторичный, или внеяичниковый гипогонадизм). Является результатом дефицита либо гонадолиберинов гипоталамуса, либо гонадотропных гормонов аденогипофиза.

•  Проявления. Первичная и вторичная эндокринная недостаточность яичников характеризуется сходными признаками. К основным из них относят: нарушения менструального цикла, аменорею, бесплодие.

♦ Нарушения менструального цикла. Проявляются дисфункциональными маточными кровотечениями.

♦ Аменорея - отсутствие менструаций более 6 мес у женщин с ранее периодическим их наступлением (вторичная аменорея), а также отсутствие менархе у девочек старше 16 лет (первичная аменорея).

♦ Бесплодие - отсутствие беременности в течение одного года регулярной половой жизни без использования методов предохранения от неё. Бесплодие регистрируется у 10-15% супружеских пар.

**Гиперфункция яичников**

Эндокринная гиперфункция яичников характеризуется гиперандрогенией или гиперэстрогенией.

•  Гиперандрогения - состояние, характеризующееся повышенной продукцией или эффектами действия андрогенов. Выявляется в разной степени выраженности у 10-15% женщин. Проявления: повышение содержания в крови андростендиона и тестостерона, изменение соотношения в крови ЛГ/ФСГ (обычно более 3), гирсутизм, аменорея, бесплодие, ожирение.

|  |
| --- |
|  |

•  Гиперэстрогения. Характеризуется избыточным образованием или эффектами эстрогенов в организме. Проявления: повышение в крови и моче содержания эстрогенов, снижение уровня гонадотропных гормонов, преждевременный изосексуальный пубертат, нарушения менструального цикла (обычно в виде меноррагий).

**Нарушения полового развития и половой функции у лиц генетически мужского пола**

Пубертатный период у мальчиков начинается в возрасте от 9,5 до 13,5 лет и продолжается около 3 лет. Увеличение яичек обычно является первым признаком полового созревания. Также признаками полового созревания являются акне, пубертатная гинекомастия лобковое и подмышечное оволосение и ряд других.

Эндокриногенные нарушения полового развития и половой функции у лиц мужского пола проявляются следующими типовыми формами: преждевременным половым развитием, задержкой полового развития, гипофункцией яичек.

**Преждевременное половое развитие**

Преждевременный пубертат - состояние, характеризующееся появлением всех или отдельных вторичных половых признаков у мальчиков до 9-летнего возраста. Нередко это сочетается с эмоциональными и поведенческими расстройствами, а также нарушением социальной адаптации.

•  **Причины и виды.**Различают истинное и ложное преждевременное развитие мальчиков.

♦ Истинное (первичное) преждевременное развитие мальчиков является результатом гиперфункции гипоталамо-гипофизарной системы и характеризуется полным преждевременным половым развитием (включая активацию сперматогенеза в яичках). Причина: преждевременная активация секреции гонадолиберина нейронами гипоталамуса.

♦ Ложное (вторичное) преждевременное развитие у мальчиков возникает в результате автономной гиперпродукции андрогенов. Характеризуется неполным преждевременным половым развитием (появлением признаков вирилизации без активации сперматогенеза). Наиболее частые причины: андрогенпродуцирующие опухоли яичек, гиперплазия клеток Лейдига и синтез ими избытка тестостерона, гиперсекреция андрогенов корой надпочечников.

|  |
| --- |
|  |

•  **Проявления**преждевременного пубертата.

♦ Признаки вирилизации (появление лобкового и подмышечного оволосения, огрубение голоса, увеличение яичек и полового члена).

♦ Низкий рост (обусловлен преждевременным прекращением эпифизарного роста костей).

**Задержка полового созревания и гипогонадизм**

Отсутствие у мальчиков признаков полового созревания к 14-летнему возрасту считается задержкой пубертата.

•  Причины задержки полового созревания у мальчиков и гипогонадизма у мужчин:

♦ Дефицит гонадолиберинов гипоталамуса или гонадотропинов аденогипофиза.

♦ Сниженная выработка тестостерона яичками (в результате их травмы, роста новообразований, нарушения развития, орхита и т.п.).

♦ Пониженная чувствительность тканей-мишеней к действию тестостерона.

•  Проявления задержки полового созревания:

♦ Евнухоидизм (недоразвитые яички и пенис, отсутствие или слабо выраженные вторичные половые признаки, женоподобный (девичий) голос, ожирение, диспропорция скелета).

♦ Сниженное содержание тестостерона в крови.

•  Проявления мужского гипогонадизма:

♦ Половое развитие у мужчин не нарушено. В связи с этим телосложение и тембр голоса у них в диапазоне нормы.

♦ Снижение полового влечения.

♦ Импотенция.

♦ Бесплодие.