**ТЕМА VI. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ.**

**План лекции:**

* Нарушение центральной регуляции функции эндокринных желез
* Патологическая физиология гипофиза
* Патологическая физиология надпочечников
* Патологическая физиология щитовидной железы
* Патологическая физиология паращитовидных желез
* Патологическая физиология мужских половых желез
* Патологическая физиология женских половых желез

**Причины нарушения функций желез внутренней секреции**

* Нарушение центральной регуляции фунции ЖВС (железы внутренней секреции)
* Патологические процессы в самих ЖВС
* Внежелезистые (периферические) нарушения активности гормонов

***Центральная регуляция фунций ЖВС***осуществляется нервными, нервно-эндокринными и неэндокринными механизмами *(см.слайд 4).* Нервная система оказывает влияние на деятельность ЖВС путем изменения тонуса, просвета сосудов, кровоснабжающих железы, и путем изменения активности функциональных элементов эндокринных желез. К железам, регулируемым таким путем, относятся мозговое вещество надпочечников, нейросекреторные ядра гипоталамуса и эпифиз.

*Нервно-эндокринная регуляция* осуществялется нейроэндокринными клетками гипоталамуса, выделяющими рилизинг-факторы - *статины* и *либерины*.

Под *эндокринной регуляцией* влияние гормона одной эндокринной железы на деятельность другой эндокринной железы.

При *неэндокринной регуляции* деятельность желез регулируется метаболитами и ионами.

Центральная регуляция эндокринных желез реализуется трансгипофизарным и парагипофизарным путями. Щитовидная, половые железы и корковое вещество надпочечников регулируются *трансгипофизарным путем (см.слайд 5)*. В механизме саморегуляции функций эндокринных желез *принцип обратной связи* имеет ведущее значение *(см.слайд 6)*. При *парагипофизарной регуляции* деятельность желез осуществляется без влияния тропных гормонов гипофиза *(см.слайд 8)*.

***Патологические процессы в самих ЖВС*** могут причиной их гипер- или гипофункции *(см.слайд 9)*.

Гиперфункцией сопровождаются гормонально активные опухоли эндокринных желез (аденомы, карциномы).

 Гипофункция железы наблюдается при:

- оперативном удалении железы

- повреждении эндокринных желез воспалительного происхождения

- повреждении эндокринных желез аллергического происхождения

- острых инфекционных процессах самой железы.

***Внежелезистые (периферические) нарушения активности гормонов*** наблюдаются при:

- нарушении связывания гормонов с белками

- нарушение связывания гормонов с клетками-мишенями (нарушение циторецепции)

- нарушение инактивации и расщепления циркулирующих гормонов

- нарушение пермиссивного действия глюкокортикоидов

- нарушение метаболизма гормонов *(см.слайд 10).*

*Механизм действия дистантных гормонов на клетки-мишени (см.слайд 11)*.

 **Патологическая физиология гипофиза.**

Гипофиз состоит из двух морфологически и функционально различных компонентов: передней доли (аденогипофиза) и задней доли (нейрогипофиза). Передняя доля гипофиза составляет ~ 80% ткани железы. Выработка большинства гипофизарных гормонов контролируется преимущественно рилизинг-факторами гипоталамуса, которые поступают к передней доле гипофиза по портальной сосудистой системе. Исключением является пролактин: гипоталамус ингибирует его секрецию опосредованно через допамин. Гипофизарный гормон роста отличается тем, что гипоталамус может как стимулировать, так и подавлять его секрецию. При гистологическом исследовании в передней доле гипофиза определяются скопления клеток с эозинофильной цитоплазмой {ацидофильных), базофильной цитоплазмой (базофильпых) и с бедно окрашенной цитоплазмой {хромофобных). Используя специфические антитела к гормонам гипофиза, можно выделить следующие типы клеток:

- соматотропные клетки. Эти ацидофильные клетки выделяют гормон роста (СТГ) (соматотропный гормон, или соматотропин) и составляют 50% всех эндокринных клеток передней доли гипофиза;

- лактотропные (или маммотропные) клетки. Эти ацидофильные клетки секретируют пролактин, который обеспечивает лактацию;

- кортикотропные клетки. Эти базофильные клетки вырабатывают адренокортикотропный гормон (АКТГ), меланоцитостимулирующий гормон, эндорфины и липотропин;

- тиреотропиые клетки. Эти базофильные клетки продуцируют тиреотропный гормон (TТГ);

- гонадотропные клетки. Эти базофильные клетки вырабатывают ФСГ (фолликулостимулирующий гормон) и ЛГ (лютеинизирующий гормон). У женщин ФСГ стимулирует формирование граафовых пузырьков в яичниках, a ЛГ индуцирует овуляцию и образование желтого тела. У мужчин эти два гормона регулируют сперматогенез и выработку тестостерона.

Задняя доля гипофиза состоит из модифицированных глиальных клеток (питуицитов) и аксональных отростков, распространяющихся из гипоталамуса через воронку гипофиза к задней доле гипофиза (окончаний аксонов). Из задней доли гипофиза выделяются два пептидных гормона: окситоцин и антидиуретический гормон (АДГ, или вазопрессин), которые фактически синтезируются в гипоталамусе и хранятся в расположенных здесь окончаниях аксонов. В ответ на соответствующий стимул гормоны высвобождаются в системный кровоток через вены гипофиза. Например, раскрытие шейки матки во время беременности ведет к массивному высвобождению окситоцина, что приводит к сокращению гладкомышечных клеток матки, способствуя изгнанию плода и плаценты. Окситоцин, выделяющийся при стимуляции сосков в послеродовом периоде, действует на гладкие мышцы, окружающие протоки молочных желез, и тем самым способствует лактации. С целью искусственной стимуляции родовой деятельности во время беременности вводят синтетический окситоцин. Основной функцией АДГ является задержка в организме воды при дегидратации и гиповолемии, что достигается за счет снижения диуреза. Стимулирует высвобождение АДГ снижение кровяного давления, которое воспринимают барорецепторы, расположенные в предсердиях и сонных артериях. Повышение осмотического давления плазмы, воспринимаемое осморецепторами, также стимулирует секрецию АДГ. Напротив, гиперволемия и чрезмерное расширение предсердий ингибируют секрецию АДГ.

***Клинические проявления заболеваний гипофиза***:

* гиперпитуитаризм. Наблюдается при избыточной секреции тропных гормонов. Причинами могут быть аденома гипофиза, гиперплазия и карцинома передней доли гипофиза, выработка гормонов опухолями, расположенными вне гипофиза, и некоторые поражения гипоталамуса. Симптомы гиперпитуитаризма обсуждены далее при описании отдельных опухолей;
* гипопитуитаризм. Наблюдается при дефиците тропных гормонов. Это может быть вызвано различными деструктивными процессами, включая ишемическое повреждение, хирургическое вмешательство, воздействие излучения, воспаление и нефункционирующую аденому гипофиза;
* масс-эффект (воздействие объемных образований). Самыми ранними изменениями, обусловленными масс-эффектом, являются обнаруживаемые при рентгенографии изменения турецкого седла, включая его расширение, эрозию кости и разрыв диафрагмы турецкого седла. Поскольку в непосредственной близости от турецкого седла располагаются зрительные нервы и зрительный перекрест (хиазма), экстенсивный рост опухолей гипофиза часто приводит к сдавлению волокон в области зрительного перекреста. Это вызывает нарушения полей зрения, обычно дефекты боковых (височных) полей зрения (двухстороннюю височную гемиапопсию'). Кроме того, при асимметричном росте опухоли могут возникать и другие нарушения зрения. Как и другие внутричерепные образования, аденомы гипофиза могут стать причиной появления признаков и симптомов, связанных с повышением внутричерепного давления, включая головную боль, тошноту и рвоту. Иногда острое кровоизлияние в аденому гипофиза сопровождается клиническими признаками быстро увеличивающегося объемного образования, такое состояние называют апоплексией гипофиза. При острой апоплексии гипофиза нужна неотложная нейрохирургическая помощь, т.к. возможна внезапная смерть.

Клинические проявления поражений задней доли гипофиза обусловлены увеличением или снижением секреции АДГ.

**Гиперпитуитаризм**

Самой частой причиной гиперпитуитаризма является аденома гипофиза. Аденомы гипофиза классифицируют согласно вырабатываемому опухолевыми клетками гормону или гормонам. Некоторые аденомы гипофиза секретируют два гормона (самая частая комбинация — СТГ и пролактин), реже вырабатывают более двух гормонов. Аденомы гипофиза могут быть функционирующими (гиперсекреция гормонов плюс симптомы) или не функционирующими (продукция гормонов без симптомов) (выработку гормонов клетками опухоли определяют с помощью иммуногистохимического и/или ультраструктурного исследования). Реже причинами гиперпитуитаризма служат карциномы гипофиза и некоторые поражения гипоталамуса.

Крупные аденомы гипофиза, особенно нефункционирующие, могут вызывать гипопитуитаризм за счет разрушения прилегающих участков ткани передней доли гипофиза растущей опухолью.

Аденомы гипофиза обычно выявляют у взрослых, пик заболеваемости приходится на возраст 35-60 лет. Образования обозначают как микроаденомы, если размер опухоли не превышает 1 см, или как макроаденомы, если размер опухоли больше 1 см. Бессимптомные и гормонально-неактивные аденомы обычно являются макроаденомами и манифестируют на поздней стадии заболевания, в отличие от рано манифестирующих гормонально-активных опухолей. В ходе метаанализа результатов аутопсий было установлено, что распространенность аденом гипофиза в популяции составляет -14%, при этом подавляющее большинство этих образований являются микроаденомами и выявлены случайно (так называемые инциденталомы гипофиза).

Использование современных методов в молекулярно-генетических исследованиях позволило выявить ряд генетических нарушений, связанных с аденомами гипофиза.

Мутации G-белка являются, вероятно, самыми изученными молекулярными нарушениями при аденомах гипофиза. G-белок играет ключевую роль в передаче сигналов от специфических поверхностных клеточных рецепторов, например рецептора соматотропин-рилизинг-гормона, к внутриклеточным эффекторам (например, аденилатциклазе), которые затем генерируют вторичные мессенджеры, например циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). G-белок является гетеротримерным белком.

Мутации, приводящие к гиперактивности G-белка, определяются в различных эндокринных опухолях, включая аденомы гипофиза, щитовидной и паращитовидных желез. G-белок играет основную роль в преобразовании и передаче сигналов от поверхностных клеточных рецепторов GHRH, TSH или РТН к внутриклеточным эффекторам (например, аденилатциклазе). Затем эффекторы генерируют вторичные мессенджеры, в частности циклический аденозинмонофосфат (цАМФ).

Подавляющее большинство аденом гипофиза являются спорадическими, и только 5% опухолей возникают на фоне наследственной предрасположенности.

***Лактотропные аденомы (пролактиномы)*** являются самым частым типом гиперфункциональных аденом гипофиза, составляя ~ 30% всех клинически значимых аденом гипофиза. Эти образования могут быть микроаденомами или крупными распространенными опухолями, сопровождающимися выраженными признаками масс-эффекта. Секреция пролактина функционирующими аденомами обычно выраженна (даже микроаденомы вырабатывают пролактин в объеме, достаточном для развития гиперпролактинемии), а концентрация пролактина в сыворотке крови, как правило, коррелирует с размером аденомы.

Пролактииемия (повышение концентрации пролактина в сыворотке крови) вызывает аменорею, галакторею, снижение либидо и бесплодие. Лактотропные аденомы диагностируют, как правило, у женщин в возрасте 20-40 лет, поскольку при гиперпролактинемии происходит нарушение менструальной функции, по поводу чего они обращаются к врачу. Лактотропная аденома — причина ~ 25% наблюдений аменореи. Напротив, у мужчин и пожилых женщин гормональные изменения могут быть выражены минимально, и опухоль часто достигает значительных размеров (макроаденома) к моменту постановки диагноза.

*Гиперпролактинемия* может возникать и по другим причинам, не связанным с пролактинсекретирующими аденомами гипофиза. Например, во время беременности развивается физиологическая гиперпролактинемия. Уровень пролактина в сыворотке крови увеличивается параллельно увеличению срока беременности, достигая пика к моменту родов. Уровень пролактина повышается и при кормлении грудью, а также в ответ на действие разнообразных стрессовых факторов. Патологическая гиперпролактинемия может быть следствием лактотропной гиперплазии, которая происходит, например, при нарушении подавления секреции пролактина допамином. Это наблюдается в результате повреждения допаминергических нейронов гипоталамуса, повреждения воронки гипоталамуса (например, при травме головы) или приема лекарственных препаратов, блокирующих допаминовые рецепторы на лактотропных клетках. Любое объемное образование в супраселлярной области может препятствовать ингибирующему воздействию гипоталамуса на секрецию пролактина, что и приводит к гиперпролактинемии. Таким образом, умеренное повышение уровня пролактина в сыворотке крови у лиц с аденомой гипофиза не обязательно является признаком наличия пролактинсекретирующей опухоли. Причинами гиперпролактинемии также могут быть некоторые лекарственные препараты (например, антагонисты допамина - мотилиум), стимулирующее действие эстрогенов, почечная недостаточность и гипотиреоз.

Лечат лактотропные аденомы хирургически или, чаще, приемом бромокриптина — агониста допаминовых рецепторов, уменьшающего размер опухоли.

Гиперпролактинемия составляет основу синдромов Киари-Фроммеля (в постродовой период) и Форбса-Олбрайта (гиперпролактинемия не связана с беременностью, родами и постродовым периодом).

**Соматотропные аденомы гипофиза**

Опухоли, продуцирующие СТГ, являются вторым по частоте типом функционирующих аденом гипофиза. Соматотропные аденомы могут достигать очень крупных размеров к моменту постановки диагноза, поскольку повышение секреции СТГ и связанные с этим симптомы могут быть незначительными.

Устойчивое повышение уровня СТГ стимулирует секрецию в печени IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста (или соматомедина С), что и обусловливает многие клинические проявления заболевания. Если соматотропная аденома развивается у ребенка до момента закрытия зон роста в эпифизах трубчатых костей, высокий уровень СТГ (и IGF-1) приводит к гигантизму. Гигантизм характеризуется общим увеличением размеров тела и непропорционально длинными конечностями. Если уровень GH повышается после закрытия зон роста, развивается акромегалия. При этом состоянии особенно выражены рост клеток кожи и мягких тканей, увеличение размеров внутренних органов (щитовидной железы, сердца, печени и надпочечников), а также костей лицевого черепа, кистей и стоп. Может увеличиваться плотность костей позвоночника и бедер (гиперостоз). Увеличение челюсти приводит к ее выпячиванию (прогнатия) с расширением нижней части лица. Пальцы кистей и стоп становятся широкими. В большинстве наблюдений гигантизм также сопровождается признаками акромегалии. Перечисленные изменения развиваются в течение десятилетий до момента постановки диагноза, за это время аденома достигает крупных размеров. Гиперсекреция СТГ вызывает и другие расстройства (нарушение функции половых желез, СД, генерализованную мышечную слабость, гипертензию, артрит, хроническую сердечную недостаточность) и повышает риск развития рака органов ЖКТ.

Диагностика гиперсекреции СТГ гипофизом основана на выявлении повышенной концентрации СТГ и IGF-1 в сыворотке крови. Одним из самых чувствительных тестов в диагностике акромегалии является нарушение подавления продукции СТГ во время теста на толерантность к глюкозе. Лечение аденомы гипофиза может быть хирургическим (резекция) или с помощью лекарственных препаратов. В лекарственной терапии используют аналоги соматостатина (соматостатин ингибирует секрецию СТГ гипофизом) или антагонисты рецептора СТГ, которые препятствуют связыванию гормона с органами-мишенями, например с печенью. При достижении эффективного контроля уровня СТГ признаки избыточного роста тканей и сопутствующие симптомы постепенно уменьшаются, а метаболические нарушения компенсируются.

**Кортикотропные аденомы гипофиза**

К моменту постановки диагноза кортикотропные аденомы обычно являются микроаденомами. Эти опухоли чаще всего базофильные, выраженно гранулированные и изредка хромофобные слабогранулированные.

.

Избыточная продукция АКТГ кортикотропной аденомой приводит к гиперсекреции надпочечниками кортизола и развитию гиперкортицизма, известного также как *синдром Кушинга*. Гиперкортицизм может быть вызван и другими АКТГ-секретирующими опухолями гипофиза. В этом случае состояние называют *болезнью Кушинга*. У пациентов после хирургического удаления надпочечников с целью лечения синдрома Кушинга могут образоваться крупные аденомы гипофиза с деструктивным типом роста. Такое состояние, называемое *синдромом Нельсона*, развивается чаще всего из-за отсутствия ингибирующего воздействия кортикостероидов на кортикотропную микроаденому. Поскольку у лиц с данным заболеванием надпочечники отсутствуют, гиперкортицизм не развивается, в отличие от пациентов с масс-эффектом аденомы гипофиза. Кроме того, возможна гиперпигментация кожи вследствие стимулирующего воздействия на меланоциты продуктов распада проопиомеланокортина.

*Другие аденомы гипофиза* могут продуцировать несколько гормонов. Например, при иммуногистохимическом исследовании соматотропных аденом в их клетках также может выявляться пролактин. В других наблюдениях редкие полигормональные аденомы способны секретировать многочисленные гормоны; эти опухоли обычно имеют агрессивное клиническое течение. Кратко рассмотрим редкие типы аденом гипофиза.

*Гонадотропные (ЛГ-продуцирующие и ФСГ-пpoдуцирующие) аденомы гипофиза* достаточно трудно диагностировать, поскольку они секретируют гормоны в небольшом количестве и непостоянно, а продукты их секреции обычно не вызывают клинически значимых синдромов (нефункционирующие аденомы). Гонадотропные аденомы гипофиза чаще всего обнаруживают у мужчин и женщин среднего возраста, когда опухоли достигают крупных размеров и вызывают неврологические симптомы, в частности снижение зрения, диплопию, головные боли или апоплексию гипофиза. Также может наблюдаться дефицит гормонов гипофиза. Парадоксально, но особенно часто нарушается секреция ЛГ, что снижает физическую активность и либидо у мужчин (вследствие уменьшения уровня тестостерона) и вызывает аменорею у женщин в предменопаузе. Таким образом, гонадотропные аденомы гипофиза сопровождаются вторичной гипофункцией половых желез. Чаще всего преобладает секреция ФСГ.

*Тиреотропные (продуцирующие ТСГ) аденомы* — нечастые образования (~ 1% всех аденом гипофиза). Тиреотропные аденомы редко являются причиной гипертиреоза.

Нефункционирующие аденомы гипофиза представляют собой гетерогенную группу (25-30% всех опухолей гипофиза). Их происхождение может быть установлено при иммуногистохимическом исследовании гормонов или биохимическом исследовании типоспецифических клеточных факторов транскрипции. В прошлом такие опухоли называли «молчащими» аденомами или аденомами из «нулевых» клеток. Типичным проявлением нефункционирующих аденом является масс-эффект. Эти образования также могут нарушать работу невовлеченной части передней доли гипофиза, вызывая гипопитуитаризм в результате постепенного увеличения аденомы или резкого увеличения опухоли вследствие острого кровоизлияния (апоплексии гипофиза). Аденомы гипофиза, развивающиеся из хромофобных клеток гипофиза, также сопровождаются гипопитуитаризмом, т.к. эти клетки не участвуют в синтезе гормонов.

Карциномы гипофиза встречаются крайне редко (менее 1% всех опухолей гипофиза). Обязательный признак карциномы гипофиза — наличие метастазов в ЦНС и за ее пределами. Большинство карцином гипофиза являются функционирующими опухолями и выделяют пролактин и АКТГ. Метастазы наблюдаются на поздних стадиях заболевания после многочисленных местных рецидивов.

**Гипопитуитаризм** — результат патологии гипоталамуса или гипофиза. Гипофункция передней доли гипофиза наблюдается, когда остается ~ 25% его паренхимы. Это может быть врожденным состоянием или результатом различных патологических процессов в гипофизе. Гипопитуитаризм, сопровождаемый признаками дисфункции задней доли гипофиза в форме несахарного диабета, практически всегда имеет гипоталамическое происхождение.

Большинство наблюдений гипофункции — следствие деструктивных процессов, затрагивающих непосредственно переднюю долю гипофиза, хотя известны и другие механизмы ее развития:

* опухоли и другие объемные образования. Гипопитуитаризм могут вызвать аденомы гипофиза, другие доброкачественные опухоли в области турецкого седла, первичные и метастатические злокачественные опухоли, а также кисты. Любое объемное образование в области турецкого седла может стать причиной повреждения гипофиза вследствие сдавления его клеток;
* травматическое повреждение головного мозга и субарахноидальное кровоизлияние. Это одна из частых причин гипофункции гипофиза;
* хирургические вмешательства на гипофизе или воздействие излучения. При хирургическом иссечении аденомы гипофиза может быть случайно удалена или повреждена непораженная ткань гипофиза. Облучение зоны гипофиза в целях предотвращения повторного роста опухоли после хирургического иссечения также может приводить к повреждению органа. Гипопитуитаризм, развивающийся в результате трех вышеуказанных причин, составляет основу *синдрома Симмондса (гипофизарная кахексия)*;
* апоплексия гипофиза. Это частое внезапное кровоизлияние в аденоме гипофиза. Классическая клиническая картина: внезапная мучительная головная боль, диплопия вследствие сдавления глазодвигательных нервов и гипопитуитаризм. В тяжелых случаях апоплексия гипофиза может стать причиной сердечно-сосудистого коллапса, потери сознания и даже внезапной смерти. Таким образом, апоплексия гипофиза является состоянием, при котором необходимо неотложное нейрохирургическое вмешательство;
* ишемический некроз гипофиза и синдром Шиена. Синдром Шиена (или послеродовой некроз передней доли гипофиза) — самая частая форма клинически значимого ишемического некроза передней доли гипофиза. Во время беременности объем передней доли гипофиза увеличивается в ~ 2 раза. Такое физиологическое увеличение железы не сопровождается увеличением ее кровоснабжения из венозной системы с низким давлением крови. Таким образом, во время беременности наблюдается относительная гипоксия гипофиза. Резкое снижение объема циркулирующей крови, вызванное, например, маточным кровотечением или шоком, может привести к инфаркту передней доли гипофиза. Задняя доля гипофиза, получающая кровь из артерий, гораздо менее восприимчива к ишемическому повреждению, поэтому обычно не повреждается. Некроз гипофиза также наблюдается и при других состояниях, например при диссеминированном внутрисосудистом свертывании и (значительно реже) при серповидно-клеточной анемии, повышенном внутричерепном давлении, травме, а также шоке любого происхождения. Независимо от патогенеза некротизированные участки рассасываются и замещаются небольшим объемом фиброзной ткани, прилегающей к стенкам пустого турецкого седла;
* генетические нарушения. Врожденный дефицит факторов транскрипции, необходимых для нормального функционирования гипофиза, — редкая причина гипопитуитаризма;
* новообразования гипоталамуса. Как было отмечено ранее, новообразования гипоталамуса также могут влиять на работу гипофиза вследствие нарушения доставки рилизинг-факторов. В отличие от заболеваний, поражающих непосредственно гипофиз, патологические изменения в гипоталамусе могут снижать секрецию АДГ, что приводит к развитию несахарного диабета. Образования гипоталамуса, вызывающие гипопитуитаризм, включают доброкачественные опухоли, например краниофарингиомы, а также злокачественные опухоли, которые метастазиру- ют в эту область, например рак молочной железы и рак легкого. Дефицит гормонов гипоталамуса возможен после лучевой терапии назофарингеальных опухолей или опухолей головного мозга;
* воспалительные заболевания и инфекции, например саркоидоз или туберкулезный менингит, могут вызвать дефицит гормонов передней доли гипофиза и несахарный диабет.

Клинические проявления гипофункции передней доли гипофиза разнообразны и зависят от вида отсутствующего гормона (гормонов). Вследствие дефицита гормона роста у детей нарушается рост (гипофизарный нанизм). Дефицит гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) у женщин приводит к аменорее и бесплодию, а у мужчин — к снижению либидо, импотенции и выпадению лобковых и подмышечных волос. В основе симптомов гипотиреоза и гипофункции надпочечников лежит дефицит ТСГ и АКТГ соответственно. Дефицит пролактина ведет к нарушению лактации после родов. Передняя доля гипофиза является также источником меланоцитостимулирующего гормона, синтезируемого из общего с АКТГ предшественника, поэтому одним из проявлений гипопитуитаризма является уменьшение пигментации кожных покровов из-за отсутствия влияния меланоцитостимулирующего гормона на меланоциты.

Клинически важные ***синдромы задней доли гипофиза*** обусловлены нарушением секреции АДГ и включают несахарный диабет и синдром избыточной секреции АДГ.

*Дефицит АДГ* приводит к развитию *несахарного диабета* — состояния, характеризующегося частым и обильным мочеиспусканием (полиурией) вследствие нарушения способности почек реабсорбировать воду из мочи. Причиной несахарного диабета могут быть и другие состояния, в частности травма головы, опухоль и воспалительные заболевания гипоталамуса и гипофиза, а также хирургические вмешательства на этих органах. Несахарный диабет также может развиться спонтанно, без предшествующих поражений. Несахарный диабет при дефиците АДГ называют центральным, в отличие от нефрогенного несахарного диабета, являющегося результатом невосприимчивости рецепторов почечных канальцев к АДГ, циркулирующему в крови. Клинические проявления этих форм несахарного диабета сходны и включают выделение в больших объемах мочи с очень низкой удельной плотностью. Концентрация ионов натрия в сыворотке крови и осмоляльность крови увеличиваются вследствие массивной потери воды почками, приводя к жажде и полидипсии. Пациенты, способные пить воду, могут в целом компенсировать ее потерю, но у пациентов с нарушением сознания, прикованных к постели или каким-то образом ограниченных в приеме воды, может развиться опасная для жизни дегидратация.

*Гипосекреция окситоцина* проявляется нарушением лактации и ослаблением родовой деятельности. Иногда центральная форма несахарного диабета сопровождается уменьшением секреции окситоцина.

*Синдром избыточной секреции АДГ (синдром Пархона)* вызывает реабсорбцию в почках большого количества воды, что приводит к гипонатриемии. Самыми частыми причинами данного синдрома являются эктопическая секреция АДГ злокачественными опухолями (в частности, мелкоклеточной карциномой легкого), прием лекарственных препаратов, повышающих секрецию АДГ, а также различные заболевания ЦНС, включая инфекции и травмы. Среди клинических проявлений синдрома избыточной секреции АДГ преобладают гипонатриемия, отек головного мозга и возникающие вследствие этого неврологические нарушения. Несмотря на то, что общий объем жидкости в организме увеличивается, объем крови остается нормальным и периферические отеки не развиваются.

 **ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ.**

 **Заболевания коры надпочечников**

Заболевания коры надпочечников подразделяют на те, которые сопровождаются ее гиперфункцией, и те, которые сопровождаются гипофункцией органа.

***Гиперфункция коры надпочечников***

Поскольку есть три основных типа кортикостероидов, вырабатываемых корой надпочечников, существуют три синдрома гиперфункции коры надпочечников:

1) *гиперкортицизм,* или *синдром Кушинга,* характеризующийся избытком кортизола; 2) *гиперальдостеронизм* (избыточная секреция альдостерона); 3) *адреногенитальиый синдром,* обусловленный избыточным синтезом андрогенов. Клинические признаки перечисленных синдромов отчасти перекрываются из-за сходства функций некоторых гормонов надпочечников.

**Гиперкортицизм**

*Патогенез.*К гиперкортицизму приводят любые состояния, которые сопровождаются повышением уровня глюкокортикостероидов. Надпочечниковую форму гиперкортицизма называют *синдромом Кушинга.*

Причины синдрома Кушинга могут быть *экзогенными* и *эндогенными.* Подавляющее большинство наблюдений синдрома Кушинга являются результатом приема лекарственных препаратов из группы глюкокортикостероидов (*ятрогенный синдром Кушинга)*. Эндогенные причины, в свою очередь, можно разделить на *АКТГ-зависимые* и *АКТГ-независимые*.

АКТГ-секретирующие аденомы гипофиза являются причиной ~ 70% наблюдений эндогенного гиперкортицизма. В знак признания заслуг нейрохирурга Харви Кушинга, впервые полноценно описавшего этот синдром, гипофизарную форму гиперкортицизма назвали *болезнью Кушинга*. Гиперкортицизм в 4 раза чаще наблюдается у женщин, обычно молодых. В большинстве случаев причина гиперкортицизма — *АКТГ- секретирующая микроаденома гипофиза.* Некоторые кортикотропные опухоли являются макроаденомами (> 10 мм). Реже в передней доле гипофиза обнаруживают участки *гиперплазии кортикотропных клеток* без образования аденомы. Гиперплазия кортикотропных клеток может быть первичной или развиваться вторично вследствие избыточной стимуляции АКТГ- секретирующих клеток гипофиза кортиколиберинпро- дуцирующей опухолью гипоталамуса. В надпочечниках лиц с болезнью Кушинга наблюдается различная степень узловой гиперплазии коры надпочечников, вызванной повышением уровня АКТГ. В свою очередь, гиперплазия коры надпочечников приводит к развитию гиперкортицизма.

*Эктопическая секреция АКТГ* негипофизарными опухолями является причиной ~ 10% наблюдений АКТГ-зависимого синдрома Кушинга. Во многих случаях такой опухолью является *мелкоклеточная карцинома легкого,* хотя этот синдром могут вызывать и другие опухоли, включая карциноидные, медуллярную карциному щитовидной железы и опухоль из клеток островков Лангерганса. Кроме эктопической секреции АКТГ некоторые нейроэндокринные опухоли продуцируют эктопический кортиколиберин, который, в свою очередь, повышает секрецию АКТГ и вызывает гиперкортицизм. Как и при гипофизарном варианте, развивается двухсторонняя гиперплазия коры надпочечников, летальный исход наступает относительно быстро, и надпочечники не успевают увеличиться. Этот вариант синдрома Кушинга обычно наблюдается у мужчин в возрасте 40-50 лет.

*Первичные опухоли надпочечников,* например аденома (~ 10%) и карцинома (~ 5%), являются самой частой причиной *АКТГ-независимого синдрома Кушинга.* Биохимическим маркером развития АКТГ-независимого синдрома Кушинга является повышение уровня кортизола в сыворотке крови на фоне низкого уровня АКТГ. Гиперкортицизм при карциноме коры надпочечников обычно больше выражен, чем при аденомах и гиперплазии. При односторонней опухоли непораженная часть коры этого надпочечника и кора надпочечника с противоположной стороны атрофируются из-за снижения секреции АКТГ.

Большинство гиперплазий коры надпочечников являются АКТГ-зависимыми, а *первичная гиперплазия коры надпочечииков* (т.е. *АКТГ независимая)* развивается редко. При *макронодулярной гиперплазии* узлы достигают размера более 3 мм. Макронодулярная гиперплазия обычно возникает без связи с синдромными заболеваниями и чаще наблюдается у взрослых. Данное состояние является АКТГ-независимым, но не полностью автономное, т.е. продукцию кортизола регулируют и другие гормоны, что обусловлено эктопической гиперэкспрессией соответствующих рецепторов в клетках коры надпочечников. Например, при гиперплазии в клетках коры надпочечников часто определяется гиперэкспрессия рецепторов желудочного ингибирующего полипептида, ЛГ, АДГ и серотонина. Однако механизм, посредством которого в ткани коры надпочечников происходит гиперэкспрессия рецепторов для этих гормонов, неизвестен.

Клинические признаки. В связи с медленным развитием синдрома Кушинга ранние проявления могут быть выражены минимально. На ранних стадиях заболевание может проявляться гипертензией и увеличением массы тела. Со временем появляются более характерные признаки в виде избыточного отложения жировой ткани по центральному типу: лунообразное лицо и скопление жира на задней поверхности шеи и спине (так называемый горб бизона). Гиперкортицизм приводит к селективной атрофии мышечных волокон типа 2, что обусловливает снижение мышечной массы и слабость проксимальных отделов конечностей *(см.слайд 23).*

Глюкокортикостероиды индуцируют глюконеогенез и препятствуют поглощению глюкозы клетками, что ведет к гипергликемии, глюкозурии и полидипсии *(вторичный СД).*

Результат катаболического эффекта гормонов — разрушение коллагена и резорбция костей, вследствие чего кожа становится тонкой и легко ранимой, раны заживают плохо, появляются кожные стрии, преимущественно в области живота. Резорбция костей приводит к развитию остеопороза, сопровождающегося болями в спине и повышенной предрасположенностью к переломам. У лиц с синдромом Кушинга повышен риск развития различных инфекций, поскольку глюкокортикостероиды обладают иммуносупрессивным действием. Кроме этого, наблюдаются различные психические нарушения, включая перепады настроения, депрессию и выраженный психоз, а также гирсутизм и нарушения менструации.

Изменения при синдроме Кушинга характеризуются увеличением концентрации свободного кортизола в моче и нарушением секреции кортизола. Определить причину синдрома Кушинга помогает измерение уровня АКТГ в сыворотке крови и изменения экскреции стероидов с мочой после введения дексаметазона (дексаметазоновый тест). Существует 3 основных типа нарушений:

- при гипофизарном синдроме Кушинга (самой частой форме) уровень АКТГ повышен и не снижается при введении низких доз дексаметазона, при этом экскреция с мочой 17-гидроксикортикостероидов также не снижается. Однако на введение высоких доз дексаметазона гипофиз отвечает снижением секреции АКТГ, следствием чего является снижение экскреции стероидов с мочой;

- эктопическая секреция АКТГ приводит к повышению уровня АКТГ, который совершенно не меняется при введении малых и высоких доз дексаметазона;

- если синдром Кушинга возникает вследствие опухоли надпочечника, уровень АКТГ достаточно низкий из-за подавления активности гипофиза по принципу отрицательной обратной связи. Как и при эктопической секреции АКТГ, как низкие, так и высокие дозы дексаметазона не влияют на экскрецию кортизола с мочой.

**Гиперальдостеронизм**

Термином «гиперальдостеронизм» обозначают группу сходных состояний, характеризующихся длительной избыточной секрецией альдостерона. Гиперальдостеронизм может быть первичным или вторичным, т.е. возникшим вследствие причин, не связанных с корой надпочечников. В основе первичного гиперальдостеронизма лежит автономная гиперпродукция альдостерона, приводящая к подавлению ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и снижению активности ренина в плазме крови.

Повышение артериального давления — самое частое проявление первичного гиперальдостеронизма, развивающегося по одному из трех механизмов:

- идиопатическая двухсторонняя узловая гиперплазия коры надпочечников — самая частая причина первичного гиперальдостеронизма (~ 60%). Пациенты с идиопатическим гиперальдостеронизмом обычно являются пожилыми людьми с менее выраженной гипертензией, чем у лиц с опухолями надпочечников. Патогенез идиопатического гиперальдостеронизма неясен;

- на фоне опухоли коры надпочечников. Чаще всего причиной служит альдостеронпродуцирующая аденома, реже — адренокортикальная карцинома. В ~ 35% случаев первичный гиперальдостеронизм вызывает одиночная альдостеронсекретирующая аденома (такое состояние называют *синдромом Кона*). Чаще всего этот синдром развивается у лиц среднего возраста, причем в 2 раза чаще у женщин. У некоторых пациентов наблюдаются множественные аденомы;

- подавление глюкокортикостероидами синтеза АКТГ — редкая причина первичного гиперальдостеронизма. В этом случае в результате слияния генов CYP11B1 (гена 11(3-гидроксилазы) и CYP11В2 (гена альдостеронсинтазы) образуется гибридный ген, который вызывает постоянную продукцию гибридных стероидов в дополнение к кортизолу и альдостерону. При этом секреция альдостерона находится под влиянием АКТГ и подавляется введением дексаметазона.

При вторичном гиперальдостеронизме альдостерон выделяется в ответ на активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Вторичный гиперальдостеронизм характеризуется повышением уровня ренина в плазме крови и встречается при:

- снижении перфузии почек (артериолярный нефросклероз, стеноз почечных артерий);

- артериальной гиповолемии и отеках (хроническая сердечная недостаточность, цирроз, нефротический синдром);

- во время беременности вследствие вызванного эстрогенами повышения количества субстратов ренина в плазме крови.

*Клинические признаки.* Обязательным симптомом гиперальдостеронизма является артериальная гипертензия. Первичный гиперальдостеронизм — самая частая причина вторичной гипертензии (т.е. гипертензии, возникшей вследствие определенных причин). Частота гиперальдостеронизма среди пациентов с артериальной гипертензией варьирует от 5 до 10%. Заболеваемость гиперальдостеронизмом зависит от степени тяжести артериальной гипертензии, достигая ~ 20% среди пациентов с гипертензией, устойчивой к лечению *(см.слайд 24).*

Воздействуя на минералокортикостероидные рецепторы почки, альдостерон способствует реабсорбции натрия, что увеличивает реабсорбцию воды, повышая объем внеклеточной жидкости и увеличивая сердечный выброс. Кроме того, альдостерон способствует развитию эндотелиальной дисфункции путем снижения уровня глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, что приводит к снижению синтеза оксида азота эндотелием, а это, в свою очередь, усиливает оксидативный стресс. Отдаленными последствиями гипертензии, вызванной избытком альдостерона, являются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (например, гипертрофия миокарда левого желудочка сердца и снижение конечного диастолического объема) и рост числа осложнений гипертензии, в частности инсульта и инфаркта миокарда. Ранее обязательным признаком первичного гиперальдостеронизма считали наличие гипокалиемии, однако в настоящее время возросло число пациентов с нормокалиемией. Гипокалиемия возникает в результате потери калия почками и может вызывать различные нервно-мышечные нарушения, включая слабость, парестезии, нарушения зрения и иногда выраженную тетанию.

Диагноз «первичный гиперальдостеронизм» подтверждают повышенным отношением концентрации альдостерона в плазме крови к концентрации ренина в плазме крови. Если этот скрининговый тест положителен, необходимо провести подтверждающий тест на подавление альдостерона, поскольку при некоторых состояниях соотношение альдостерона и ренина в плазме крови также может быть нарушенным.

Лечение первичного гиперальдостеронизма зависит от его причины. Аденомы удаляют хирургически путем, но у больных первичным гиперальдостеронизмом, развившимся вследствие двухсторонней гиперплазии (что чаще наблюдается у детей и подростков), хирургическое вмешательство нецелесообразно. Таких пациентов необходимо лечить антагонистами альдостерона, например спиронолактоном. Лечение вторичного гиперальдостеронизма заключается в коррекции причин, избыточно стимулирующих ренин-ангиотензин- альдостероновую систему.

**Адреногенитальный синдром**

Нарушения половой дифференцировки (вирилизация или феминизация) могут быть вызваны первичным заболеванием половых желез или некоторыми первичными заболеваниями надпочечников. Кора надпочечников секретирует две молекулы, дегидроэпиандростерон и андростендион, которые могут в периферических тканях трансформироваться в тестостерон. В отличие от андрогенов половых желез, образование андрогенов в надпочечниках регулируется АКТГ. Избыточная секреция может приводить к изолированному синдрому Кушинга или быть компонентом болезни Кушинга. Связанными с надпочечниками причинами избытка андрогенов могут быть адренокортикальные опухоли и заболевания, которые называют врожденной гиперплазией коры надпочечников.

Опухоли коры надпочечников, сопровождающиеся вирилизацией, обычно являются андрогенсекретирующими карциномами, а не аденомами. Такие опухоли часто сопровождаются гиперкортицизмом (так называемый *смешанный синдром*). По морфологическому строению такие опухоли идентичны другим опухолям коры надпочечников. К врожденной гиперплазии коры надпочечников относят аутосомно-рецессивные метаболические нарушения, которые характеризуются дефицитом или полным отсутствием определенного фермента, участвующего в биосинтезе кортикостероидов, особенно кортизола. Вследствие этого процесс стероидогенеза идет другим путем, что приводит к увеличению продукции андрогенов и, соответственно, к вирилизации. Дефицит кортизола сопровождается повышением секреции АКТГ, что вызывает гиперплазию коры надпочечников.

Изменение содержания некоторых ферментов также может приводить к нарушению секреции альдостерона, добавляя к проявлениям вирилизации классический *адреногенитальный синдром (см. слайд 25).* Дефицит других ферментов в редких случаях может затрагивать только синтез альдостерона (без нарушения синтеза кортизола) или быть несовместимым с жизнью. Нарушение превращения прогестерона в 11-дезоксикортикостерон под действием 21-гидроксилазы является причиной более 90% случаев врожденной гиперплазии коры надпочечников. На *слайде 26* показан процесс нормального стероидогенеза в надпочечниках, а также последствия дефицита 21-гидроксилазы, который может варьировать от умеренного дефицита до полного отсутствия этого фермента в зависимости от природы мутаций гена CYP21A2.

Классический адреногенитальный синдром возникает в результате отсутствия превращения прогестерона в дезоксикортикостерон из-за полного отсутствия фермента гидроксилазы. В результате фактически отсутствует синтез минералокортикостероидов, соответственно, блокируется преобразование гидроксипрогестерона в дезоксикортизол, что приводит к нарушению синтеза кортизола. Этот тип нарушений проявляется вскоре после рождения ребенка, поскольку внутриутробный уровень электролитов и жидкости у плода поддерживают почки матери. Отмечаются потеря соли, гипонатриемия и гиперкалиемия, что приводит к ацидозу, гипотензии, сердечно-сосудистому коллапсу и, возможно, смерти. Сопутствующая блокада синтеза кортизола и избыточная продукция андрогенов приводят к вирилизации, которую легко определить у девочек еще внутриутробно или сразу после рождения, но трудно у мальчиков. Классический адреногенитальный синдром у мальчиков при рождении обычно не диагностируют, но он заставляет родителей обратиться за медицинской помощью через 5-15 дней в связи с развитием сольтеряющего криза.

*Клинические признаки.*Клинические проявления зависят от дефицита определенного фермента и включают изменения, обусловленные избытком андрогенов с дефицитом альдостерона и глюкокортикостероидов или без него. Врожденная гиперплазия коры надпочечников сопровождается нарушением выработки не только ферментов в коре надпочечников, но и продуктов, синтезируемых в мозговом веществе надпочечников. Высокий уровень глюкокортикостероидов необходим для нормального синтеза катехоламинов (адреналина и норадреналина) в мозговом веществе. У пациентов с тяжелым дефицитом 21-гидроксилазы с классическим адреногенитальным синдромом сочетание низкого уровня кортизола и дефектов развития мозгового вещества (дисплазии мозгового вещества надпочечников) серьезно нарушает секрецию катехоламинов, предрасполагая к гипотензии и сердечно-сосудистому коллапсу.

В зависимости от природы и тяжести дефицита ферментов симптомы заболевания могут появиться в перинатальном периоде, подростковом возрасте или, реже, у взрослых. Например, при дефиците 21- гидроксилазы избыточная активность андрогенов у лиц женского пола приводит к появлению у них признаков маскулинизации: от гипертрофии клитора и *псевдогермафродитизма* у новорожденных девочек до олигоменореи, гирсутизма и акне у девушек в постпубертатном периоде. У лиц мужского пола избыток андрогенов сопровождается увеличением наружных половых органов и другими признаками преждевременного полового созревания в препубертатном периоде и олигоспермией у взрослых мужчин.

Врожденную гиперплазию коры надпочечников следует подозревать у любого новорожденного с неопределенными половыми признаками; тяжелый дефицит ферментов у новорожденных может быть жизнеугрожающим состоянием, сопровождающимся рвотой, дегидратацией и потерей соли.

Лечение пациентов с врожденной гиперплазией коры надпочечников заключается в назначении экзогенных глюкокортикостероидов, которые помимо основного своего действия также снижают уровень АКТГ и препятствуют чрезмерному синтезу стероидных гормонов, ответственных за большинство симптомов. Минералокортикостероидная поддержка необходима при врожденной гиперплазии коры надпочечников, сопровождающейся потерей соли. Благодаря широкому распространению рутинного скрининга новорожденных на наличие врожденной гиперплазии коры надпочечников, а также возможностям антенатального тестирования на наличие мутаций гена 21-гидроксилазы прогноз даже при самой тяжелой форме заболевания значительно улучшился.

**Недостаточность коры надпочечников**

Недостаточность коры надпочечников, или гипофункция надпочечников, может быть вызвана как заболеваниями надпочечников (первичный гипоадренализм), так и нарушением их стимуляции вследствие дефицита АКТГ (вторичный гипоадренализм). Недостаточность коры надпочечников условно подразделяют на: 1) первичную острую недостаточность коры надпочечников (адреналовый криз); 2) первичную хроническую недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона); 3) вторичную недостаточность коры надпочечников.

**Первичная острая недостаточность коры надпочечников**

Первичная острая недостаточность коры надпочечников возникает на фоне различных состояний *(см.слайд 27)*:

- в форме адреналового криза (при любом стрессе у лиц с хронической недостаточностью коры надпочечников может развиться адреналовый криз, при котором понадобится немедленное введение кортикостероидов);

- у пациентов, получающих лечение кортикостероидами, при быстрой отмене препаратов или в отсутствие увеличения дозы гормонов в ответ па острый стресс может развиться адреналовый криз в результате неспособности атрофированных надпочечников вырабатывать глюкокортикостероиды;

- в результате массивного кровоизлияния в надпочечники с повреждением их коры, например у новорожденных при длительных родах, осложнившихся родовой травмой и гипоксией. Острой недостаточности коры надпочечников также способствует дефицит протромбина в течение нескольких дней после рождения. Кровоизлияние в надпочечники возможно и у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, у пациентов в послеоперационном периоде, осложнившемся диссеминированным внутрисосудистым свертыванием и геморрагическим инфарктом надпочечников, а также как осложнение бактериальной инфекции. Острую недостаточность коры надпочечников в результате кровоизлияния на фоне инфекционно-токсического воздействия или травмы называют синдромом Уотерхауза- Фридериксена.

**Синдром Уотерхауза-Фридериксена**

Этот редкий фатальный синдром характеризуется следующими признаками:

- развивается на фоне тяжелой бактериальной инфекции, как правило септицемии, вызванной N. meningitidis, реже — другими высоковирулентными микроорганизмами, например Pseudomonas spp., пневмококками, стафилококками, Н. influenzae;

- гипотензия быстро прогрессирует до развития шока;

- осложняется диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, сопровождающимся геморрагической сыпью в виде звездного неба;

- недостаточность коры надпочечников, вызванная массивным двухсторонним кровоизлиянием в них, быстро прогрессирует.

*Синдром Уотерхауза-Фридериксена* наблюдается в любом возрасте, но чаще возникает у детей. Механизм, лежащий в основе кровоизлияния в надпочечники, неясен, но определенную роль играют прямое бактериальное поражение мелких сосудов надпочечников, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, васкулит, вызванный эндотоксинами, а также васкулит гиперчувствительности. Независимо от механизма развития поражения надпочечники принимают вид мешков, заполненных сгустками крови, и имеют полностью нарушенную структуру. При гистологическом исследовании можно определить, что кровоизлияние начинается в мозговом веществе вблизи тонкостенных венозных синусоидов, а затем распространяется к периферии, захватив кору и оставив неповрежденными скопления клеток коры. При быстрой диагностике данного состояния и своевременной эффективной терапии антибиотиками возможен благоприятный исход, однако обычно процесс развивается внезапно и быстро прогрессирует. Диагностика должна сопровождаться немедленным лечением, иначе в течение нескольких часов или дней наступает летальный исход.

**Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников**

Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона) — это редкое заболевание, возникающее в результате прогрессирующего разрушения коры надпочечников *(см. слайд 27)*. Симптомы недостаточности коры надпочечников появляются только после того, как произошла утрата 90% клеток коры.

*Патогенез.* Кора надпочечников поражается при разных заболеваниях, включая лимфому, амилоидоз, саркоидоз, гемохроматоз, грибковые инфекции, а также кровоизлияние в надпочечники, но причинами более 90% наблюдений первичной хронической недостаточности коры надпочечников являются аутоиммунный адреналит, туберкулез, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) и метастазы злокачественной опухоли в надпочечники.

Аутоиммунный адреналит — самая частая причина первичной хронической недостаточности коры надпочечников в развитых странах (60-70%). При этом заболевании происходит аутоиммунное разрушение клеток коры надпочечников. У таких пациентов определяются аутоантитела к некоторым ключевым ферментам стероидогенеза (21-гидроксилазе, 17-гидроксилазе).

Грибковые инфекции и туберкулез также могут быть причиной первичной хронической недостаточности коры надпочечников.

Врожденная гипоплазия надпочечников — редкое сцепленное с Х-хромосомой заболевание, вызванное мутациями гена, кодирующего синтез фактора транскрипции, участвующего в развитии надпочечников.

*Клинические признаки.*Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников развивается незаметно и не проявляется то тех пор, пока уровень циркулирующих в крови глюкокортикостероидов и минералокортикостероидов не снизится значительно. Начальные симптомы — слабость и легкая утомляемость — могут быть расценены как неспецифические. Часто присутствуют симптомы поражения органов ЖКТ, включая анорексию, тошноту, рвоту, потерю массы тела и диарею. У лиц с первичными заболеваниями надпочечников достаточно типичным признаком является гиперпигментация кожи, особенно на участках, подверженных воздействию солнечных лучей и в зонах сдавления, таких как шея, локти, колени и суставы пальцев. Это связано с повышением выработки проопиомеланокортина, который образуется в передней доле гипофиза и является предшественником АКТГ и меланоцитостимулирующего гормона. Напротив, у лиц с недостаточностью коры надпочечников, вызванной первичными заболеваниями гипофиза или гипоталамуса, гиперпигментация отсутствует. Снижение минералокортикостероидной активности у лиц с первичной недостаточностью коры надпочечников приводит к задержке калия и потере натрия с развитием гиперкалиемии, гипонатриемии, гипотензии и снижением объема жидкости. Иногда в результате дефицита глюкокортикостероидов и нарушения глюконеогенеза может развиваться гипогликемия. Стрессовые воздействия, например инфекция, травма или хирургическое вмешательство, у таких пациентов могут спровоцировать адреналовый криз, проявляющийся некупируемой рвотой, болями в животе, гипотензией, комой и сердечно-сосудистым коллапсом. При отсутствии немедленного лечения кортикостероидами быстро наступает летальный исход.

**Вторичная недостаточность коры надпочечников**

Любые поражения гипоталамуса и гипофиза, которые сопровождаются снижением выработки АКТГ, например метастатические злокачественные опухоли, инфекция, инфаркт или облучение, приводят к развитию вторичной недостаточности коры надпочечников (гипоадренализму), имеющей много общего с первичной хронической недостаточностью этого органа. Так, длительный прием глюкокортикостероидов подавляет выработку АКТГ и функцию надпочечников. При вторичной недостаточности коры надпочечников гиперпигментация, характерная для первичной хронической недостаточности этого органа, отсутствует, т.к. уровень меланоцитостимулирующего гормона не повышается. Характерными признаками вторичной недостаточности коры надпочечников являются недостаточная выработка кортизола и андрогенов, но нормальный или близкий к норме уровень продукции альдостерона. Таким образом, при недостаточности коры надпочечников, развившейся вторично на фоне нарушений гипофиза, выраженная гипонатриемия и гиперкалиемия отсутствуют.

Может наблюдаться изолированный дефицит АКТГ, а в некоторых наблюдениях он является одним из компонентов пангипопитуитаризма, сопровождающегося первичным дефицитом множества тропных гормонов. Вторичную недостаточность коры надпочечников можно отличить от первичной хронической недостаточности по низкому уровню АКТГ в плазме крови. У пациентов с первичным заболеванием разрушение коры надпочечников препятствует реакции организма на экзогенное введение АКТГ, тогда как у пациентов с вторичной недостаточностью отмечается значимое повышение уровня кортизола в плазме крови.

**Заболевания мозгового вещества надпочечников**

Мозговое вещество надпочечников является главным источником катехоламинов (адреналина, норадреналина) в организме человека. Нейроэндокринные клетки, аналогичные хромаффинным клеткам, широко распространены за пределами надпочечников в виде скоплений и узлов, которые совместно с мозговым веществом надпочечников составляют систему параганглиев.

Самыми важными заболеваниями мозгового вещества надпочечников являются опухоли из хромаффинных клеток (феохромоцитомы) и нейрональные опухоли (нейробластические опухоли) *(см.слайд 28).*

**Феохромоцитома** состоят из хромаффинных клеток, которые синтезируют и выделяют катехоламины, а в некоторых случаях и пептидные гормоны. Важно своевременно диагностировать эти опухоли, поскольку они являются редкой, но поддающейся хирургической коррекции причиной артериальной гипертензии.

*Клинические признаки.* Основным клиническим проявлением феохромоцитомы является артериальная гипертензия (90%). У ~ 65% пациентов с гипертензией развиваются кризы (пароксизмальная форма заболевания), которые проявляются внезапным резким повышением артериального давления, сопровождающимся тахикардией, головной болью, повышенным потоотделением, тремором и чувством тревоги. Кризы могут также сопровождаться болью в животе или груди, тошнотой и рвотой. Изолированные пароксизмальные эпизоды гипертензии наблюдаются менее чем у 50% пациентов, чаще отмечается постоянно повышенное артериальное давление, перемежающееся кризами. Кризы могут быть спровоцированы эмоциональным стрессом, физической нагрузкой, изменениями положения тела и пальпацией области опухоли. У пациентов с параганглиомами мочевого пузыря приступ может быть спровоцирован самим актом мочеиспускания. Эпизоды повышения артериального давления обусловлены внезапным выделением катехоламинов и могут спровоцировать сердечную недостаточность, отек легких, инфаркт миокарда, фибрилляцию желудочков и инсульт.

Кардиальные осложнения ассоциируются с развитием катехоламиновой кардиомиопатии, или катехоламин-индуцированным изменением миокарда, и желудочковыми аритмиями. Неспецифические изменения миокарда (очаги некроза, инфильтрация мононуклеарными клетками и интерстициальный фиброз) возникают как вторично из-за ишемического повреждения вследствие вызванного катехоламинами спазма коронарных артерий, так и первично за счет токсического действия катехоламинов. В некоторых случаях феохромоцитома секретирует такие гормоны, как соматостатин и АКТГ, что определяет ее клинические проявления. Лабораторная диагностика феохромоцитомы основывается на определении повышенной экскреции с мочой свободных катехоламинов и их метаболитов.

Изолированные доброкачественные опухоли удаляют хирургически, в дооперационном периоде и во время операции пациентам назначают адреноблокаторы для профилактики гипертонического криза. При множественных поражениях необходимо длительное лечение артериальной гипертензии.

**Патофизиология шитовидной железы**

Заболевания щитовидной железы включают состояния, сопровождающиеся избыточным выделением тиреоидных гормонов (гипертиреозом), недостаточностью тиреоидных гормонов (гипотиреозом), а также масс-эффектом.

**Гипертиреоз**

Повышенный обмен веществ, вызванный высокими уровнями циркулирующих в крови свободных Т3 и Т4, называют тиреотоксикозом. Это состояние чаще всего связано с гиперфункцией щитовидной железы (гипертиреозом). Однако при некоторых заболеваниях высокое содержание гормонов обусловлено как избыточным высвобождением их предшественников (например, при тиреоидите), так и наличием источников их синтеза вне щитовидной железы. Иногда для обозначения гипертиреоза, который развивается в результате заболевания щитовидной железы, используют термин «первичный гипертиреоз». Вторичный гипертиреоз развивается вследствие патологических процессов, происходящих за пределами щитовидной железы, например при TТГ-секретирующей опухоли гипофиза. С гиперфункцией щитовидной железы также связаны 3 самые частые причины тиреотоксикоза:

- диффузная гиперплазия щитовидной железы, ассоциированная с болезнью Грейвса (85% наблюдений);

- гиперфункциональный многоузловой зоб;

- гиперфункциональная аденома щитовидной железы.

*Клинические признаки.* Клинические проявления гипертиреоза весьма вариабельны и включают изменения, обусловленные гиперметаболическим состоянием, вызванным избытком тиреоидных гормонов и повышенной активностью симпатической нервной системы (т.е. увеличением β-адренергической стимуляции).

Высокая концентрация тиреоидных гормонов приводит к увеличению интенсивности основного обмена. Кожные покровы у пациентов с тиреотоксикозом обычно дряблые, теплые и красноватые вследствие увеличенного кровотока и дилатации периферических сосудов из-за повышенной теплоотдачи. Часто отмечается непереносимость высоких температур. В связи с высоким уровнем теплообразования усиливается процесс потоотделения. Увеличение интенсивности основного обмена также приводит к характерной потере массы тела, несмотря на повышенный аппетит.

Самыми ранними и стойкими признаками гипертиреоза являются изменения со стороны сердечнососудистой системы. У лиц с гипертиреозом может увеличиваться сердечный выброс вследствие увеличения сократительной функции сердца и в результате повышения потребностей периферических тканей в кислороде. Часто отмечаются тахикардия, усиленное сердцебиение и кардиомегалия. Нередко, особенно у пожилых пациентов, наблюдаются аритмии, в частности фибрилляция предсердий. Также может развиться хроническая сердечная недостаточность, особенно у пожилых лиц на фоне хронической болезни сердца. Описаны изменения миокарда в виде очаговой лимфоцитарной и эозинофильно-клеточной инфильтрации, умеренного фиброза стромы, жировых изменений кардиомиоцитов и увеличения размеров и количества митохондрий. У некоторых лиц с тиреотоксикозом развиваются обратимая дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность со снижением сердечного выброса — так называемая тиреотоксическая кардиомиопатия, или кардиомиопатия при тиреотоксикозе.

Нарушения нервно-мышечной системы включают тремор из-за высокой активности симпатической нервной системы, а также гиперактивность, эмоциональную лабильность, тревогу, неспособность к концентрации внимания и бессонницу. Часто отмечаются слабость мышц проксимальных отделов конечностей и снижение мышечной массы (тиреоидная миопатия).

Изменения глаз — типичный клинический признак гипертиреоза. Вследствие симпатической гиперстимуляции мышцы, поднимающей верхнее веко, у пациентов отмечаются пристальный немигающий взгляд и широко открытые глаза *(см.слайд 29)*. Однако истинная тиреоидиая офталъмопатия, сопровождающаяся проптозом, наблюдается только при болезни Грейвса.

В ЖКТ симпатическая гиперстимуляция стенки кишечника приводит к усилению перистальтики, нарушению абсорбции и диарее.

Также поражается костная система. Гормон щитовидной железы стимулирует резорбцию кости, увеличивая пористость кортикального слоя кости и снижая объем губчатого вещества. У пациентов с хроническим гипертиреозом развивается остеопороз с высоким риском переломов. Кроме того, наблюдается атрофия скелетных мышц с жировой инфильтрацией и очаговой лимфоцитарной инфильтрацией.

Вследствие жировых изменений гепатоцитов печень увеличивается. У пациентов с болезнью Грейвса также наблюдаются генерализованная лимфоидная гиперплазия и лимфаденопатия.

Термин «тиреоидный криз» используют для обозначения острого начала тяжелого гипертиреоза. Это состояние чаще всего развивается у пациентов с болезнью Грейвса, вероятно, в результате резкого повышения уровня катехоламинов, которое может быть вызвано инфекцией, хирургическим вмешательством, отменой антитиреоидных препаратов и любым стрессом. У пациентов с лихорадкой часто отмечается тахикардия, непропорциональная повышению температуры тела. При тиреоидном кризе нужна неотложная медицинская помощь: значительное количество пациентов без нее умирают от аритмии.

Определение концентрации TТГ в сыворотке крови — единственный эффективный скрининговый тест на гипертиреоз, поскольку концентрация этого гормона снижается даже на самых ранних стадиях заболевания, когда оно протекает субклинически. Низкая концентрация TТГ в сыворотке обычно сопровождается повышением в сыворотке концентрации Т4. Редко гипертиреоз возникает в результате преимущественного повышения концентрации Т3 (так называемый Т3-токсикоз). В таких ситуациях концентрация свободного Т4 в сыворотке может быть снижена, тогда полезно измерить уровень Т3 в сыворотке. В редких наблюдениях гипофиз-ассоциированного (вторичного) гипертиреоза концентрация TТГ остается нормальной или даже повышается. Если при исследовании уровней TТГ и свободных тиреоидных гормонов тиреотоксикоз был подтвержден, то изучение типа поглощения радиоактивного йода щитовидной железой может быть полезно для определения причины заболевания. Например, поглощение йода может быть равномерно повышено во всей железе (болезнь Грейвса), повышено только в одиночном узле (функционирующая аденома) или снижено (тиреоидит).

Терапия гипертиреоза заключается в применении большого количества лекарственных препаратов, каждый из которых обладает различными механизмами действия. Обычно назначают (β-блокаторы для контроля симптомов, вызванных повышенным адренергическим тонусом, тионамид — для подавления синтеза новых гормонов. **Гипотиреоз**

Гипотиреоз вызывают любые структурные или функциональные нарушения щитовидной железы, препятствующие продукции ею адекватного количества гормонов. Гипотиреоз — широко распространенное состояние. Распространенность гипотиреоза увеличивается с возрастом, он в ~ 10 раз чаще наблюдается у женщин. Гипотиреоз может быть результатом нарушения работы системы гипоталамус- гипофиз-щитовидная железа.

Выделяют первичный и вторичный (или центральный) гипотиреоз в зависимости от того, развился ли он вследствие патологии самой щитовидной железы (первичный) или в результате заболеваний гипофиза и гипоталамуса (вторичный) *(см.сдайд 30)*. Первичный гипотиреоз составляет абсолютное большинство наблюдений гипотиреоза и может сопровождаться увеличением щитовидной железы (зобом). Первичный гипотиреоз может быть врожденным, приобретенным или аутоиммунным.

Врожденный гипотиреоз чаще всего возникает в результате эндемичного дефицита йода в воде и пище. Редкой формой врожденного гипотиреоза является нарушение метаболизма щитовидной железы (дисморфогенетический зоб), т.е. нарушение синтеза тиреоидных гормонов, а именно: 1) транспорта йодида в тиреоциты; 2) связывания йодида с тирозиновыми остатками тиреоглобулина; 3) объединения молекул йодтирозина с образованием гормонально активных Т3 и Т4. Самой частой причиной дисморфогенетического зоба являются мутации гена ТРО (тиреоидной пероксидазы). В редких случаях возможно полное отсутствие паренхимы щитовидной железы (агенезия железы) или железа может быть сильно уменьшена в размерах (гипоплазия щитовидной железы). Кроме того, у таких пациентов обычно присутствуют мальформации других органов и систем.

Резистентность к тиреоидным гормонам является редким аутосомно-доминантным заболеванием, вызываемым наследственными мутациями рецептора тиреоидных гормонов, при которых нарушается способность рецептора связываться с гормонами щитовидной железы. У пациентов отмечается резистентность всех тканей к тиреоидным гормонам, несмотря на высокие уровни циркулирующих Т3 и Т4. Поскольку гипофиз также невосприимчив к тиреоидным гормонам, концентрация ТТГ обычно повышена.

Приобретенный гипотиреоз может быть обусловлен хирургическим удалением паренхимы щитовидной железы либо тотальной тиреоидэктомией с целью лечения гипертиреоза или первичной опухоли железы. Также паренхима щитовидной железы может быть повреждена при облучении, вызванном введением радиоактивного йода для лечения гипертиреоза, или лучевой терапии в области шеи. Приобретенный гипотиреоз могут вызывать лекарственные препараты, используемые для снижения секреции щитовидной железы (например, метимазол и пропилтиоурацил), а также для лечения других заболеваний (например, литий, аминосалициловая кислота).

*Аутоиммунный гипотиреоз* является самой частой причиной гипотиреоза в неэндемичных по дефициту йода регионах. В большинстве случаев аутоиммунный гипотиреоз является проявлением тиреоидита Хашимото *(см.слайд 31)*. При этом заболевании в крови обнаруживают циркулирующие аутоантитела, включая антимикросомальные, антитиреоидпероксидазные и антитиреоглобулиновые, а щитовидная железа обычно увеличена в размерах (зоб). Аутоиммунный гипотиреоз может быть изолированным заболеванием или сочетаться с аутоиммунным полиэндокринным синдромом типов 1 и 2.

Вторичный гипотиреоз связан с дефицитом TТГ и, значительно реже, с дефицитом TРГ. Любая из причин гипопитуитаризма (например, опухоль гипофиза, послеродовой некроз гипофиза, травма и негипофизарные опухоли) или повреждение гипоталамуса опухолевым процессом, при травме, лучевой терапии или на фоне инфильтративного заболевания может привести к развитию вторичного гипотиреоза.

Классическими клиническими проявлениями гипотиреоза являются *кретинизм* и *микседема.*

**Кретинизм** — это проявление гипотиреоза, который развивается в грудном или раннем детском возрасте. Термин «кретин» произошел от французского слова chretien, означающего «христианин» или «подобный Христу». Этим словом называли больных людей потому, что считали их неспособными грешить из-за умственной отсталости. В прошлом это заболевание довольно часто наблюдалось в тех регионах, где дефицит йода в воде и пище был эндемичным: в Гималаях, внутренних районах Китая и Африки, а также некоторых горных областях. В последние годы заболевание наблюдается все реже в связи с широким распространением обогащения пищевых продуктов йодом. В редких случаях кретинизм возникает в результате врожденного нарушения метаболизма щитовидной железы.

Кретинизм развивается в результате нарушения развития костной системы и ЦНС, что проявляется невысоким ростом, крупными чертами лица, высунутым языком, пупочной грыжей и тяжелым врожденным слабоумием. Тяжесть нарушения умственной деятельности при кретинизме коррелирует с гестационным возрастом, в котором возникла недостаточность функции щитовидной железы. В норме материнские гормоны, включая Т3 и Т4, проходят через плаценту и играют ключевую роль в развитии головного мозга плода. Если у матери дефицит тиреоидных гормонов отмечается на ранних сроках беременности до развития щитовидной железы у плода, то ребенок будет иметь тяжелое врожденное слабоумие. При снижении уровня гормонов щитовидной железы у матери на поздних сроках беременности, т.е. после того, как щитовидная железа у плода уже сформировалась, развитие головного мозга будет нормальным.

**Микседема**

Термином «микседема» обозначают гипотиреоз у детей старшего возраста и у взрослых. Клинические проявления микседемы варьируют в зависимости от того, в каком возрасте развилась недостаточность щитовидной железы. У детей наблюдаются промежуточные признаки и симптомы (между теми, что наблюдаются при кретинизме

и теми, что возникают у взрослых с гипотиреозом). У взрослых микседема может протекать бессимптомно, первые клинические проявления могут появиться через годы после начала заболевания.

*Клинические признаки микседемы* — снижение физической и умственной активности. Начальные симптомы — общая слабость, апатия и интеллектуальная заторможенность — на ранних стадиях заболевания напоминают депрессию. Речь и интеллектуальная деятельность замедляются. Пациенты с микседемой апатичны, не переносят холода и часто страдают избыточной массой тела. Снижение активности симпатической нервной системы приводит к запорам и уменьшению потоотделения. Кожа у таких пациентов холодная и бледная вследствие снижения кровотока. Уменьшение сердечного выброса приводит к одышке и снижению толерантности к физическим нагрузкам — частым жалобам лиц с гипотиреозом. Гормоны щитовидной железы регулируют транскрипцию некоторых генов сарколеммы, таких как кальциевые аденозинтрифосфатазы (АТФазы), кодирующих синтез продуктов, важных для поддержания эффективного сердечного выброса. Кроме того, гипотиреоз стимулирует атеро- генность, повышая уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, что, вероятно, отражается в увеличении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на фоне микседемы. При гистологическом исследовании отмечается накопление компонентов межклеточного вещества, таких как гликозаминогликаны и гиалуроновая кислота, в коже, подкожной жировой клетчатке и многих внутренних органах. Это приводит к развитию плотного отека, расширению и укрупнению черт лица, увеличению языка и снижению тембра голоса.

Лабораторные исследования играют жизненно важную роль в диагностике гипотиреоза, поскольку его симптомы имеют неспецифический характер. На наличие гипотиреоза следует обследовать пациентов с необъяснимым увеличением массы тела или гиперхолестеринемией. Самым чувствительным скрининговым тестом при гипотиреозе является определение уровня TТГ в сыворотке крови. Уровень этого гормона повышается при первичном гипотиреозе (в результате нарушения регуляции синтеза TТГ в гипоталамусе и TТГ в гипофизе по принципу отрицательной обратной связи) и не повышается при вторичном гипотиреозе (возникшем в результате первичных заболеваний гипоталамуса или гипофиза). Уровень Т4 снижен у пациентов с гипотиреозом любого происхождения.

**Тиреоидит**

Тиреоидит, или воспале}ше щитовидной железы, — это обширная и разнородная группа заболеваний, характеризующихся различными формами воспаления щитовидной железы. Это могут быть острые воспаления щитовидной железы, сопровождающиеся сильной болью (например, инфекционный тиреоидит, подострый гранулематозный тиреоидит), а также нарушения с минимальным воспалением, проявляющимся преимущественно нарушением функции щитовидной железы (подострый лимфоцитарный тиреоидит, фиброзный тиреоидит, или тиреоидит Риделя).

Инфекционный тиреоидит может быть как острым, так и хроническим. Возбудитель острого инфекционного тиреоидита может попасть в щитовидную железу гематогенным путем или напрямую, например через фистулу из грушевидного кармана гортани. Другие возбудители, включая микобактерии, грибы и пневмоцисты, вызывают преимущественно хроническую инфекцию, которая часто развивается у пациентов с иммунодефицитом. Независимо от причины воспаление щитовидной железы может проявляться внезапной болью в области шеи и болезненностью при пальпации в области щитовидной железы, а также лихорадкой, ознобом и другими признаками инфекционного процесса. Инфекционный тиреоидит может разрешиться самопроизвольно или после этиотропной лекарственной терапии. Функция щитовидной железы обычно практически не страдает, последствия перенесенного воспаления минимальны, за исключением мелких очагов фиброза.

Наиболее распространенные и клинически значимые типы тиреоидита: 1) тиреоидит Хашимото; 2) подострый гранулематозный тиреоидит; 3) подострый лимфоцитарный тиреоидит.

**Тиреоидит Хашимото**

Тиреоидит Хашимото является самой частой причиной гипотиреоза в неэндемичных по дефициту йода регионах мира. Название заболевания происходит от имени ученого, описавшего в 1912 г. пациентов с зобом и выраженной лимфоцитарной инфильтрацией щитовидной железы (лимфоматозной струмой). Тиреоидит Хашимото и болезнь Грейвса представляют собой два самых частых аутоиммунных заболевания щитовидной железы *(см. слайд 31).*

Тиреоидит Хашимото характеризуется постепенным развитием недостаточности функции щитовидной железы вследствие ее аутоиммунного разрушения. Это заболевание чаще наблюдается в возрасте 45-65 лет. Тиреоидит Хашимото может развиться и в детском возрасте, проявляясь неэндемическим зобом.

Повышенная предрасположенность к тиреоидиту Хашимото связана с полиморфизмами многочисленных генов, регулирующих иммунный ответ.

*Патогенез.* Тиреоидит Хашимото возникает в результате нарушения толерантности к аутоантигенам щитовидной железы. У большинства пациентов с этим тиреоидитом в крови присутствуют циркулирующие аутоантитела к тиреоглобулину и тиреоидперокси- дазе. Начальные события, приводящие к нарушению иммунной толерантности у пациентов с тиреоидитом Хашимото, не вполне ясны, предполагают, что это могут быть нарушения работы регуляторных Т-клеток или контакт с обычно изолированными антигенами щитовидной железы. Запуск аутоиммунного процесса в щитовидной железе сопровождается прогрессирующим уменьшением количества тиреоцитов вследствие апоптоза, а также замещением паренхимы щитовидной железы инфильтратом из мо- нонуклеарных клеток и фиброзной тканью. К гибели клеток щитовидной железы приводит:

- воздействие цитотоксических Т-клеток CD8+ на тиреоциты;

- воздействие цитокинов. Чрезмерная активация Т-клеток становится причиной выработки в щитовидной железе ТН1 -клеток — провоспалительных цитокинов, например интерферона (INF) у, что приводит к активации макрофагов и повреждению фолликулов;

- антитело-зависимая клеточноопосредованная цитотоксичностъ, которая сопровождается связыванием антитиреоидных антител (антитиреогло- булиновых и антитиреоидпероксидазных).

*Клинические признаки*. Тиреоидит Хашимото, чаще всего наблюдаемый у женщин среднего возраста, проявляется безболезненным увеличением щитовидной железы и гипотиреозом некоторой степени. Увеличение железы обычно симметричное и диффузное, но в некоторых случаях может быть очаговым, вызывая подозрение на наличие опухоли. При классическом течении заболевания гипотиреоз развивается постепенно. В некоторых наблюдениях ему предшествовал транзиторный тиреотоксикоз, вызванный разрушением фолликулов щитовидной железы с высвобождением тиреоидных гормонов (так называемый Хашитоксикоз). Во время этой фазы повышаются уровни свободных Т4 и Т3, а накопление радиоактивного йода и уровень TТГ снижаются. При гипотиреозе уровни Т4 и Т3 резко снижаются, что сопровождается компенсаторным повышением уровня TТГ. Лица с тиреоидитом Хашимото имеют повышенный риск развития других аутоиммунных заболеваний с вовлечением как эндокринных органов (СД типа I, аутоиммунное воспаление надпочечников), так и других органов (системная красная волчанка, миастения и синдром Шегрена. У таких больных также повышен риск развития В-клеточных неходжкинских лимфом, особенно MALT-лимфом. Взаимосвязь между болезнью Хашимото и раком щитовидной железы до сих пор остается предметом дискуссий.

**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ**

Нарушениями паращитовидных желез могут быть их гиперфункция и гипофункция. Опухоли паращитовидных желез, в отличие от опухолей щитовидной железы, обычно проявляются только избыточной секрецией ПТГ (паратгормона), а не масс-эффектом.

**Гиперпаратиреоз**

Выделяют две основные формы гиперпаратиреоза — первичную и вторичную; редко наблюдают третичный гиперпаратиреоз. Первое состояние представляет собой независимую гиперсекрецию ПТГ, последние два обычно развиваются у лиц с хронической почечной недостаточностью.

***Первичный гиперпаратиреоз*** является одним из самых частых эндокринных нарушений и основной причиной гиперкальциемии. Частота поражений паращитовидных желез, сопровождающихся их гиперфункцией:

- аденома — 85-95%;

- первичная гиперплазия (диффузная или очаговая) — 5-10%;

- карцинома — ~ 1%.

Первичный гиперпаратиреоз — обычно заболевание взрослых: большинство случаев заболевания выявляется в возрасте старше 50 лет. Чаще наблюдается у женщин (соотношение женщин и мужчин 4 : 1).

Самой частой причиной первичного гиперпаратиреоза является одиночная спорадическая аденома паращитовидной железы.

*Клинические признаки.* Первичный гиперпаратиреоз может быть бессимптомным и выявляться только после исследования ионного состава крови или сопровождаться классическими клиническими признаками.

*Бессимптомный первичный гиперпаратиреоз.* Поскольку уровень кальция в сыворотке крови рутинно определяют у большинства пациентов, клинически скрытый гиперпаратиреоз часто выявляют на ранних стадиях. В связи с этим многие классические клинические проявления, в частности обусловленные изменениями костей и почек, в настоящее время наблюдаются очень редко. Бессимптомная гиперкальциемия является самым частым проявлением первичного гиперпаратиреоза. Клинически значимую гиперкальциемию у взрослых чаще всего вызывает злокачественная опухоль, которую следует исключить соответствующими клиническими и лабораторными методами исследования у пациентов с подозрением на гиперпаратиреоз. У лиц с первичным гиперпаратиреозом уровень ПТГ в сыворотке крови повышен несоразмерно уровню кальция в сыворотке, тогда как при гиперкальциемии, не связанной с заболеваниями паращитовидных желез, уровень ПТГ резко снижен. Изменения, вызванные гиперсекрецией ПТГ, включают гипофосфатемию и увеличение экскреции с мочой кальция и фосфатов. Вторичное поражение почек может привести к задержке фосфатов и нормализации уровня фосфатов в сыворотке крови.

*Симптоматический первичный гиперпаратиреоз*. Признаки и симптомы гиперпаратиреоза отражают сочетание повышенной секреции ПТГ и гиперкальциемии. Первичный гиперпаратиреоз сопровождается:

- поражением костей и болью в костях, возникающей вторично вследствие переломов на фоне остеопороза или фиброзной остеодистрофии;

- нефролитиазом. Развивается у 20% пациентов и сопровождается болью в почках и обструктивной уропатией. Хроническая почечная недостаточность и нарушение функции почек приводят к полиурии и вторичной полидипсии;

- нарушениями со стороны ЖКТ (запоры, тошнота, пептические язвы, панкреатит и образование желчных камней);

- изменениями со стороны ЦНС (депрессия, сонливость и иногда судороги);

- нарушениями нервно-мышечной системы (слабость и утомляемость);

- изменениями со стороны сердца (кальциноз аортального и/или митрального клапанов).

Нарушениями, обусловленными прежде всего гиперпаратиреозом, являются нефролитиаз и поражения костей, тогда как гиперкальциемии свойственны утомляемость, слабость и запоры *(см.слайд 32).*

**Вторичный гиперпаратиреоз** вызывают любые состояния, сопровождающиеся хронической гипокальцие- мией, которая обусловливает компенсаторную гиперактивацию паращитовидных желез. Основная причина вторичного гиперпаратиреоза — почечная недостаточность, хотя вторичный гиперпаратиреоз могут вызывать и некоторые другие состояния, в т.ч. недостаточное поступление кальция с пищей, стеаторея и дефицит витамина D. Механизмы, посредством которых хроническая почечная недостаточность вызывает вторичный гиперпаратиреоз, сложны и изучены недостаточно. Хроническая почечная недостаточность сопровождается снижением выделения фосфатов с мочой, что, в свою очередь, приводит к гиперфосфатемии. Повышение уровня фосфатов в сыворотке снижает уровень кальция в крови и таким образом стимулирует активность паращитовидных желез. Кроме того, утрата функциональной почечной паренхимы приводит к снижению количества аггидроксилазы, необходимой для синтеза активных форм витамина D, что становится причиной снижения всасывания кальция в кишечнике. Поскольку витамин D обладает эффектом, подавляющим рост паращитовидных желез и секрецию ПТГ, относительный дефицит витамина D вносит свой вклад в патогенез гиперпаратиреоза при почечной недостаточности.

*Клинические признаки*. Среди клинических проявлений вторичного гиперпаратиреоза обычно преобладают симптомы хронической почечной недостаточности. Изменения со стороны костной ткани (почечная остеодистрофия) и другие нарушения, связанные с чрезмерной секрецией ПТГ, в целом менее выражены, чем при первичном гиперпаратиреозе. Кальциноз стенок сосудов, связанный с вторичным гиперпаратиреозом, иногда может приводить к выраженному ишемическому повреждению кожи и других органов. Такой процесс обозначают термином «кальцифилаксия». У пациентов с вторичным гиперпаратиреозом часто эффективен прием витамина D с пищей и препаратов, связывающих фосфаты, что снижает гиперфосфатемию.

**Гипопаратиреоз**

Гипопаратиреоз наблюдается гораздо реже, чем гиперпаратиреоз. Вторичный гипопаратиреоз практически всегда является результатом случайного удаления желез при хирургическом вмешательстве. Кроме этого, существует несколько генетических причин гипопаратиреоза.

Хирургически индуцированный гипопаратиреоз развивается после случайного удаления всех паращитовидных желез во время тиреоидэктомии, иссечения паращитовидных желез, ошибочно принятых за лимфатические узлы, во время радикальной шейной диссекции при некоторых формах злокачественных опухолей или после удаления слишком большого объема ткани паращитовидных желез при лечении первичного гиперпаратиреоза.

Врожденное отсутствие паращитовидных желез сочетается с такими мальформациями, как аплазия тимуса и пороки развития сердечно-сосудистой системы, а также является компонентом синдрома делеции хромосомы 22qll. При наличии дефектов тимуса состояние носит название *синдрома Ди Джорджи*.

Основные *клинические проявления гипопаратиреоза,* обусловленные выраженностью и длительностью гипокальциемии:

- признаком гипокальциемии является тетания, которая характеризуется высокой нейромышечной возбудимостью, возникающей в результате снижения уровня ионизированного кальция в сыворотке крови. Симптомы варьируют от онемения тканей вокруг рта (циркуморального онемения), спазма мышц кистей и сгибателей стоп, парестезий (покалывания) в дистальных отделах конечностей до развития жизнеугрожающего ларингоспазма и генерализованных судорог. Классическими признаками являются симптом Хвостека и феномен Труссо. *Симптом Хвостека* наблюдается у пациентов с субклиническим течением болезни и заключается в сокращении мышц глаз, рта или носа при постукивании молоточком по ходу лицевого нерва. *Феномен Труссо* («рука акушера») представляет собой спазм кисти, возникающий в результате сдавления нервно-мышечного пучка на плече пациента жгутом или манжетой тонометра в течение нескольких минут;

- изменения психического состояния — эмоциональная лабильность, тревога и депрессия, спутанность сознания, галлюцинации и явный психоз;

- внутричерепные поражения — обызвествление базальных ганглиев, паркинсоноподобные нарушения движения и повышение внутричерепного давления, приводящее к отеку диска зрительного нерва. Парадоксальную связь гипокальциемии с обызвествлением можно объяснить увеличением уровней фосфатов, которые откладываются в тканях вместе с кальцием;

- изменения органов зрения — обызвествление хрусталика и формирование катаракты;

- изменения со стороны сердечно-сосудистой системы — нарушение проводимости, которое проявляется на ЭКГ характерным удлинением интервала ОТ;

- нарушения со стороны зубов наблюдаются, когда гипокальциемия возникает на ранних стадиях развития человека. Изменения весьма характерны для гипопаратиреоза и включают гипоплазию зубов, нарушения прорезывания, дефекты зубной эмали и формирования корней зубов, а также кариес *(см.слайд 33)*.

***Псевдогипопаратиреоз***

Это состояние клинически проявляется гипокальциемией, гиперфосфатемией и развитием гипопаратиреоза в результате резистентности рецепторов к воздействию ПТГ, но уровень ПТГ в сыворотке крови остается нормальным или даже повышенным. При одной из форм псевдогипопаратиреоза наблюдается мультирезистентность рецепторов к ПТГ, ТТГ и ФСГ/ ЛГ. Все эти гормоны передают сигнал через G-белок- опосредованный вторичный мессенджер, а заболевание развивается в результате генетических нарушений этого сигнального пути.

**Нарушения функций мужских половых желез**

***Гипергонадизм***

* Гипергонадизм центрального генеза: воспалительные процессы и опухоли области серого бугра
* Гипергонадизм периферического генеза: опухоли клеток Лейдига

***Гипогонадизм***

* Гипогонадизм центрального происхождения: заболевания гипоталамогипофизарной системы
* Гипогонадизм периферического происхождения: врожденная (болезнь Кляйнфельтера ) и аплазия половых желез) и приобретенная (травмы, туберкулез и сифилис половых желез, осложнения гонореи, эпидемического паротита)

**Нарушения функций женских половых желез**

***Гиперфункция***

* Усиление функции яичников в препубертатном периоде приводит к преждевременному половому созреванию с развитием вторичных половых органов и признаков до 9-летнего возраста. Рано появляется менструация. При гиперсекреции эстрогенов менструация бывает длительной и обильной, а при гиперсекреции прогестерона менструация задерживается

***Гипофункция***

* Если недостаток эстрогенов развивается *до возраста полового созревания (9-14лет)*, яичники, матка, шейка матки остаются недоразвитыми. Если недостаток эстрогенов развивается *после полового созревания,* половые органы и молочные железы подвергаются атрофии, менструация прекращается
* При недостатке прогестерона менструация сопровождается обильным кровотечением. У больных наблюдается спонтанный аборт и бесплодие.