

**федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Ивановская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Кафедра патофизиологии и иммунологии**

## **ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ**

**Учебное пособие для студентов  
по специальности «Лечебное дело» и «Педиатрия»**

**Иваново 2018**

Составители: Николаенков Ю.В.,  
Кашманова Г.Н.,  
Иванова А.С.

Настоящее учебное пособие предназначено для подготовки студентов к занятиям по курсу патофизиологии. В пособии содержится информация, необходимая для успешного освоения раздела «Патофизиология эндокринной системы», контрольные вопросы, тестовые задания с эталонами ответов и ситуационные задачи, предназначенные для контроля степени усвоения материала. На современном уровне, но в доступной для студента форме рассматриваются патофизиологические механизмы, имеющее большое значение в патогенезе заболеваний эндокринной системы.

Учебное пособие предназначено для студентов, обучающихся по специальностям высшего образования «Лечебное дело», «Педиатрия», изучающих патофизиологию, отвечает требованиям, предъявляемым к учебной литературе в соответствии с ФГОС ВО.

Рецензенты:

заведующий кафедрой патологической физиологии  
ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, д.м.н., профессор В.П. Михайлов  
заведующий кафедрой патологической анатомии  
ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, д.м.н., профессор Е.А. Конкина

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	6
Причины патологии эндокринной системы .....	7
Механизмы эндокринных нарушений .....	8
Нарушение механизмов центральной регуляции эндокринных функций.....	9
Механизмы эндокринных нарушений, связанные с патологическими процессами в самой железе – нарушением биосинтеза и секреции гормонов.....	16
Нарушения периферического внежелезистого механизма.....	19
<b>ТИПОВЫЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ ЖЕЛЕЗ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ.....</b>	<b>21</b>
Адипозогенитальная дистрофия (болезнь Фрелиха).....	21
Эндокринные расстройства, связанные с нарушением секреции антидиуретического гормона и окситоцина.....	22
Патология гипофиза .....	24
<b>НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЖЕЛЕЗ.....</b>	<b>30</b>
Патология надпочечников.....	30
Патология щитовидной железы.....	38
Патология паращитовидных желез .....	46
Патология половых желез .....	48

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Углеводы. Значение для организма. Нарушение переваривания и всасывания углеводов.....	50
Нарушение синтеза и расщепления гликогена.....	53
Нарушение промежуточного обмена углеводов.....	56
Патологические изменения концентрации углеводов в крови и моче.....	58
История изучения сахарного диабета.....	67
Этиология и патогенез сахарного диабета.....	69
Нарушения обмена веществ при сахарном диабете.....	72
Патогенез острых и хронических осложнений сахарного диабета.....	81
Диагностика сахарного диабета.....	90
Общие принципы лечения сахарного диабета.....	90
Контрольные вопросы.....	93
Тестовые задания.....	95
Ситуационные задачи .....	105
Ответы на тестовые задания и ситуационные задачи.....	115
Рекомендуемая литература.....	122

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДГ – антидиуретический гормон  
АКТГ – адренкортикотропный гормон  
ГМ – головной мозг  
ГТ – гипоталамус  
ГТТ – глюкозотолерантный тест  
ГТТ – гонадотропный гормон  
ГФ - гипофиз  
ДТЗ – диффузный токсический зоб  
ЖВС – железа внутренней секреции  
ИЗСД – инсулинозависимый сахарный диабет  
ИНСД – инсулинонезависимый сахарный диабет  
ЛГ - лютеинизирующий гормон  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности  
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности  
НС – нервная система  
ОЦК – объем циркулирующей крови  
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
СД – сахарный диабет  
СТГ – соматотропный гормон  
ТТГ – тиреотропный гормон  
ФСГ - фолликулостимулирующий гормон  
ЮГА – юкстагломерулярный аппарат

## **ВВЕДЕНИЕ**

Эндокринной системе принадлежит важнейшее значение в регуляции основных процессов в организме. Специфическая функция эндокринных желез рассматривается через влияние гормонов на поддержание гомеостаза, на адаптацию к изменяющимся условиям среды, на рост, развитие и размножение, психику и функциональную активность всех органов. Изучение предлагаемого учебного материала дает представление о патогенетических механизмах нарушения эндокринной системы на различных уровнях: патология гипоталамуса, гипофиза, нарушения желез внутренней секреции и периферических механизмов действия гормонов. В пособии обсуждаются вопросы, имеющие прямое отношение к работе практического врача, встречающегося с необходимостью выявлять и корректировать нарушения эндокринной системы. Знание причин и механизмов развития эндокринопатий является основой при выборе принципов патогенетической терапии эндокринных расстройств.

### **Организация самостоятельной работы**

При подготовке к занятию по данной теме необходимо использовать исходные знания по вопросам регуляции работы желез внутренней секреции. При изучении нового материала следует рассмотреть основные проявления эндокринных нарушений, причины и механизмы их развития. Необходимо подробно разобрать этиологию и патогенез нарушений обмена веществ и работы физиологических систем в условиях эндокринных расстройств.

### **Необходимые предшествующие знания:**

- 1) регуляция обмена веществ (биохимия, нормальная физиология),
- 2) основные этапы регуляции желез внутренней секреции (нормальная физиология),
- 3) механизм действия гормонов (биохимия, нормальная физиология).

## **ПРИЧИНЫ ПАТОЛОГИИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ**

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

### **ЭТИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ**

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

### **МЕХАНИЗМЫ ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ**

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

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

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

## НАРУШЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЭНДОКРИННЫХ ФУНКЦИЙ

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

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

2 пути нарушения эндокринной регуляции:

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

### **Нарушения трансгипофизарной регуляции эндокринных функций**

Они носят трехступенчатый характер:

**1 ступень** – изменение секреции рилизинг-факторов в гипоталамусе.

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



Либерины:

1. Кортикотропин – РФ (гормон CRF) кортиколиберин
2. Тиреотропин – РФ – тиролиберин
3. Соматотропин – РФ – соматолиберин

Гонадотропин – РФы – гонадолиберины:

4. РФ – фолликулостимулирующего гормона (ФСГ – РФ) – фоллиберин
5. РФ – лютеинизирующего гормона (ЛРФ) – люлиберин
6. Пролактин-рилизинг-фактор (ПРФ) – пролактолиберин
7. Рилизинг-фактор меланостимулирующего (МРФ) – меланолиберин

Ингибиторы – статины

1. Соматотропин – ингибирующий фактор – СИФ – соматостатин
2. Ингибирующий фактор меланостимулирующего гормона – МИФ - меланостатин
3. Пролактин-ингибирующий фактор (ПРФ) – пролактостатин

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

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

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

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

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

Но эндокринные расстройства могут быть связаны с включением *механизма обратной связи*, то есть обратного взаимодействия между периферическими железами и гипоталамо-гипофизарной системой. Например, при гепатитах и циррозах печени может нарушаться инактивация кортизола, вначале будут проявления гиперфункции надпочечников, но в последующем в связи с большой концентрацией кортизола угнетается образование в ГТ кортиколиберина, снижается выделение АКТГ, а затем и кортизола корой надпочечников, что со временем может вызвать атрофию пучковой зоны.

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

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

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

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

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

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

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

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

Необходимо отметить, что обратная связь существует на различных уровнях нейроэндокринной системы, а не только на уровне периферической железа - гипоталамо-гипофизарная система. И, соответственно, нарушения обратной связи могут быть на любом из этих уровней.

1. Обратная связь между периферическими железами и гипоталамусом – *«длинная петля»*.
2. Между гормонами гипофиза и структурами мозга (по портальной системе) – *«средняя петля»*.
3. Между гипофизом и соответствующими ядрами ГТ – *«короткая петля»*.
4. Между гипоталамическими гормонами и соответствующими гипоталамическими центрами – *«ультракороткая петля»*.

## **Нарушения парагипофизарной регуляции (минуя гипофиз)**

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

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

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

Таким образом, действие гормонов на периферические железы зависит от центральной регуляции. В свою очередь гормоны тоже влияют на ЦНС. Например, у животных с удаленными надпочечниками замедляется рефлекторная деятельность, при гипотиреозе возникает тиреоидный кретинизм.

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

при отрицательных эмоциях через окситоцин, который увеличивает тонус и сокращения мышц матки.

Также нарушения функций ЖВС возникают в результате изменения суточного биологического ритма. Суточный ритм ГТГ (в определенной степени СТГ и АКТГ) регулируется гормоном эпифиза – меланотонином – днем он подавляет секрецию тропных гормонов гипофиза. В свою очередь секреция мелатонина регулируется катехоламинами – норадреналином. Так, ночью секреция катехоламинов уменьшается, что приводит к снижению меланотонина, а секреция ГТГ (СТГ и АКТГ) увеличивается. Но если суточный ритм нарушен (человек долго не спит, работает в сменах, меняет часовой пояс), то выделяется избыточное количество катехоламинов, увеличивается меланотонин и снижается секреция ГТГ, что приводит к нарушению половой и репродуктивной функции, то есть ритмичность в работе ЖВС срывается.

## МЕХАНИЗМЫ ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ, СВЯЗАННЫЕ С ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ В САМОЙ ЖЕЛЕЗЕ – НАРУШЕНИЕМ БИОСИНТЕЗА И СЕКРЕЦИИ ГОРМОНОВ

### Причины:

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

Рассмотрим некоторые причины нарушений функций ЖВС.

Опухоли эндокринных желез могут сопровождаться:

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

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

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

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

Кроме того, если в составе железы содержатся клетки, продуцирующие разные гормоны, то клиническая картина опухоли в такой железе может быть разной. Так, при базофильной аденоме в гормонально активную стадию может

быть проявление гиперпродукции ТТГ, ГТГ, АКТГ, гиперплазия обоих надпочечников, а эозинофильные клетки могут быть сдавлены, что приводит к гипопродукции СТГ. При опухоли сетчатой зоны коры надпочечников возникает адреногенитальный синдром (пример см. выше).

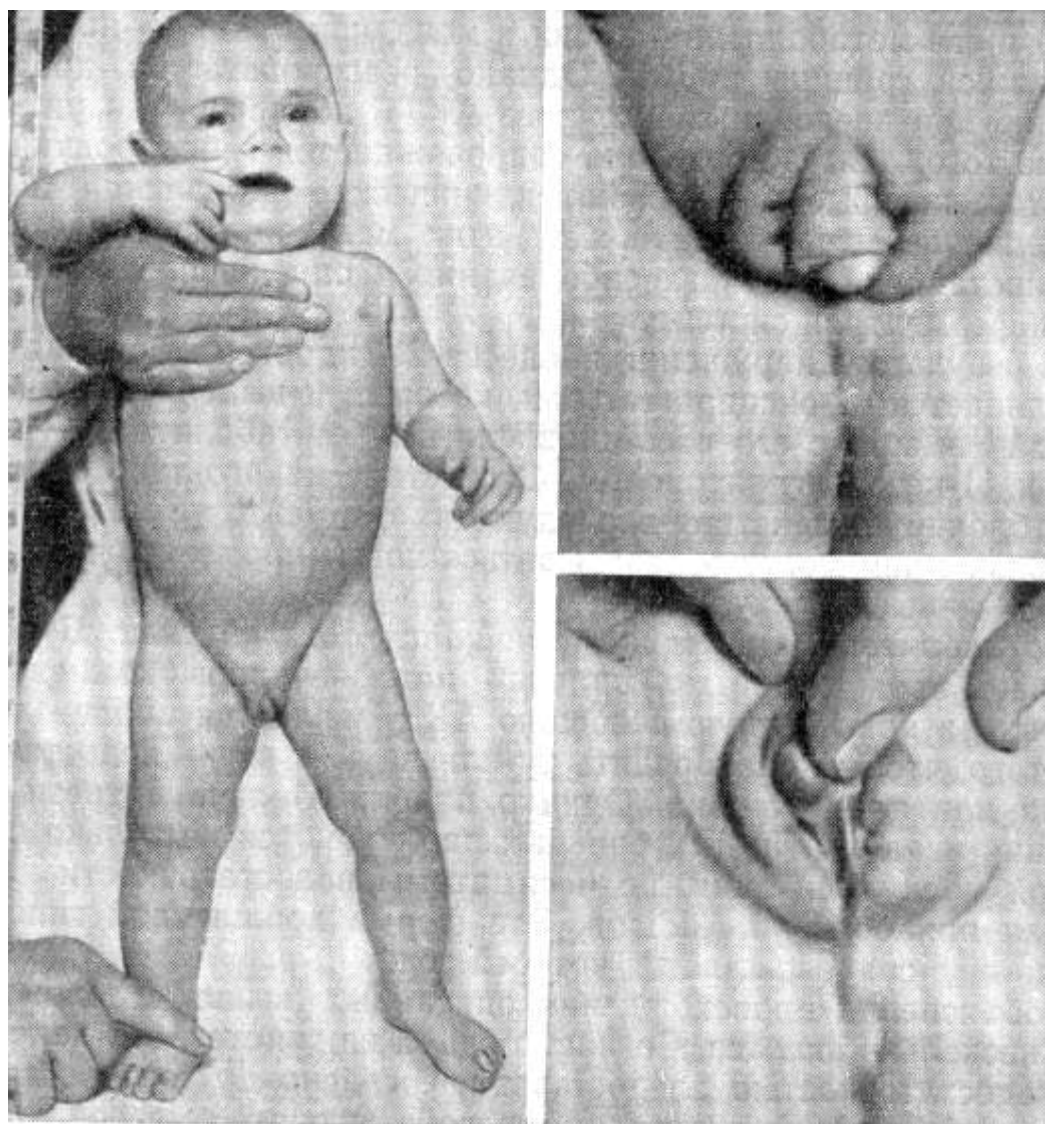
Кроме того, опухоли могут продуцировать гормоны, не свойственные данной железе. Например, при бронхогенном раке отмечается усиленная продукция АКТГ и гиперкортицизм. В основе этих проявлений лежит изменение фенотипа клеток в связи с их опухолевой трансформацией.

Рассмотрим следующую причину нарушений функций ЖВС.

Наследственный дефект биосинтеза гормонов в результате недостаточности ферментов проявляется гиподисфункцией железы. Так, недостаток фермента 21-гидроксилазы сопровождается нарушением синтеза кортизола. При этом в середине беременности у плода по механизму обратной связи в результате низкой концентрацией гормона усиливается секреция кортиколиберина, что приводит к увеличению АКТГ, а он должен стимулировать пучковую зону коры надпочечников. Так как синтез кортизола невозможен, то эта стимуляция переключается на другие зоны, в частности, сетчатую и клубочковую. При этом увеличивается образование андростендиона, обладающего андрогенными свойствами – возникает адреногенитальный синдром. Дефект связан с внутриутробным периодом. Внутренние половые органы уже заложены соответственно полу, а внешние могут быть изменены в зависимости от пола и концентрации гормонов. Если рождается девочка, то внутренние половые органы будут по женскому типу, внешние же признаки не четко выражены, половые органы в состоянии гипоплазии. Кроме того, будут еще признаки, характерные для мужского пола за счет избытка андрогенов с последующим развитием маскулинизации. Развивается явление двуполости – гермафродитизм (чаще всего речь идет о двуполом строении наружных половых органов) (рис. 1). Если рождается мальчик, то у него отмечается раннее половое развитие и созревание.

Следующим примером нарушений функций ЖВС являются аутоиммунные процессы, например, болезнь Хасимото. Проявляется преимущественно у женщин старше 50 лет в виде гиподисфункции щитовидной железы. В основе лежит повреждение щитовидной железы органоспецифическими антителами. При этом заболевании в крови обнаруживаются антитела, которые могут образовываться к тиреоглобулину, коллоиду фолликулярного эпителия и микросомам эпителия. Строение железы резко изменено, количество фолликулов постепен-

но уменьшается, они замещаются соединительной тканью, и функция железы снижается – возникает микседема (см. ниже).



*Рис.1. Девочка с врожденным адреногенитальным синдромом. Справа, сверху – наружные половые органы, напоминающие мужские, справа, внизу показан уrogenитальный синус.*



## НАРУШЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ВНЕЖЕЛЕЗИСТОГО МЕХАНИЗМА

### **Причины:**

1. Избыточная продукция гормонов-антагонистов (например, контринсулярных гормонов СТГ, глюкокортикоидов, адреналина при сахарном диабете)
2. Повышенная активность ферментов, разрушающих гормон.
3. Изменение активного центра гормона:
  - 3.1. Продукция гормона с измененной структурой в результате замены аминокислоты.
  - 3.2. Секреция гормона в неактивной форме (например, проинсулина - с неотщепленным С-пептидом).
4. Нарушение в гормональном рецепторе.
  - 4.1. Генетические:
    - нарушение синтеза субстрата рецептора;
    - нарушение встраивания рецептора в мембрану клеток;
    - нарушение синтеза транспортных белков;
    - нарушение передачи сигнала от рецептора в клетку;
    - нарушение синтеза ключевых ферментов внутриклеточного метаболизма.
  - 4.2. Уменьшение абсолютного количества рецепторов к гормону.
  - 4.3. Уменьшение плотности рецепторов к гормону на мембране клеток.
  - 4.4. Нарушение способности рецепторов взаимодействовать с гормоном:
    - фиксация на поверхности рецептора гормонов-антагонистов;
    - фиксация АТ к рецептору (экранирование);
    - отсутствие посредников.
5. Нарушение связывания гормонов белками крови – увеличение гормона в связанной с белком форме.
6. Образование антител к гормону при его структурных изменениях.
7. Нарушение метаболизма гормонов.

Эндокринные расстройства могут быть связаны с нарушением пермиссивного действия гормонов. При этом нарушается обеспечение одними гормонами оптимальных условий для проявления биологической активности других гормонов. Например, анаболический эффект СТГ зависит от концентраций инсулина, глюкокортикоидов, тироксина, которые обеспечивают энергией синтетические процессы. Поэтому, при недостаточности данных гормонов эффект

действия СТГ уменьшается. Также тироксин усиливает роль адреналина, повышая чувствительность к нему симпатической нервной системы. Известно, что эффект действия катехоламинов реализуется только в присутствии достаточных концентраций минералокортикоидов, так как эти гормоны повышают уровень натрия в крови, который потенцирует действие катехоламинов.

В механизме эндокринных расстройств немаловажную роль играют синергические и антагонистические отношения между гормонами. Синергические отношения возникают когда гормон одной железы оказывает прямое влияние на биосинтез гормона другой железы, или когда разные гормоны, влияя через различные механизмы, дают одинаковый эффект. Примером синергического действия является болезнь Иценко-Кушинга (увеличение продукции рилизинг-фактора в ГТ → увеличение выработки АКТГ → увеличение функции пучковой зоны коры надпочечников → увеличение продукции кортизола). Примером антагонистических взаимодействий является повышение активности контринсулярных гормонов при снижении концентрации инсулина и наоборот.

## ТИПОВЫЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ ЖЕЛЕЗ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ

### АДИПОЗОГЕНИТАЛЬНАЯ ДИСТРОФИЯ (болезнь Фрелиха)

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

Этиология данного заболевания многообразная:

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

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

Развитие ожирения связано с несколькими механизмами:

1. Снижение жиромобилизующего эффекта: недостаточная секреция СТГ, инертность симпатических центров ГТ, уменьшение основного обмена в связи с недостаточной продукцией ГТГ.
2. Усиливается эффект действия инсулина (в связи со снижением активности контринсулярных гормонов), в результате этого активизируется переход углеводов в жиры.
3. У больных повышается аппетит, так как преобладает чувство голода. Это связывают с возможным повреждением в ГТ вентромедиальных ядер – центра насыщения, в результате чего повышается активность вентролатеральных ядер – центра голода.

## ЭНДОКРИННЫЕ РАССТРОЙСТВА, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ СЕКРЕЦИИ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА И ОКСИТОЦИНА

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

### **Избыток АДГ**

Рассмотрим причины, которые приводят к увеличенной концентрации в крови АДГ:

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

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

### **Недостаток АДГ**

Основными причинами недостатка АДГ являются:

1. При дегенеративных изменениях в супраоптических ядрах ГТ или при поражении супраоптического гипофизарного тракта.
2. Изолированные поражения задней доли гипофиза (метастазы опухолевых клеток из других органов).
3. Снижение чувствительности к АДГ за счет нарушения гормональной рецепции в дистальных отделах почечных канальцев. Они могут быть

врожденного характера (наследственно обусловленная патология рецепторного аппарата) и приобретенного (на фоне лекарственной терапии при лечении солями лития). При этом варианте содержание АДГ в норме.

Также это может связано со снижением чувствительности рецепторов к АДГ при пониженной концентрации ионов калия, которая возникает при потере этих ионов у больных альдостеронизмом.

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

### **Роль окситоцина**

Причины нарушения секреции окситоцина – те же, что и у АДГ.

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

Понижение концентрации этого гормона в крови ослабляет родовую деятельность, роды могут запаздывать.

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

## ПАТОЛОГИЯ ГИПОФИЗА

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

Причины патологии гипофиза:

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

Рассмотрим гипофункцию гипофиза.

Пониженная секреция тропных гормонов гипофиза приводит к вторичной недостаточности периферических желез.

### **Парциальная недостаточность СТГ**

Недостаточное выделение СТГ является основной причиной так называемой гипофизарной карликовости, или нанизма. Этиологическими факторами являются врожденная недостаточность клеток, продуцирующих СТГ, первичная недостаточность гипофиза при воспалениях, травмах, интоксикациях, опухолях. Эти же факторы могут быть причиной поражения структур гипоталамуса, в которых образуется соматолиберин, стимулирующий секрецию СТГ. Еще одной причиной проявлений дефицита СТГ является снижение биологической активности гормонов на периферии, связанное с нарушением гормональной рецепции.

Недостаточные процессы синтеза белка в результате выпадения активирующего влияния СТГ являются причиной задержки и остановки роста и развития костей, внутренних органов, мышц. Потеря кожей эластичности, ее дряблость, что сообщает ей старческий вид, также связаны с нарушением образования специфических белков соединительной ткани. Отмечается повышенная утомляемость, склонность к гипогликемии и гипогликемическим кризам, благодаря относительному преобладанию инсулинового эффекта, поскольку снимается внепанкреатическое ингибирующее действие СТГ на инсулин. Наблю-

дающаяся при карликовости тенденция к ожирению является результатом выпадения жиромобилизующего эффекта СТГ.

При гипофизарном нанизме недостаточность СТГ обычно сопровождается недостаточностью полового развития. Последнее может зависеть от того, что причины, вызывающие подавление секреции СТГ, одновременно ведут к дефициту и гонадотропных гормонов, что документируется пониженным выделением ФСГ. Кроме того, нарушение синтеза белка сказывается естественно и на гонадообразующей функции половых желез. Вторичные половые признаки недоразвиты. Чаще детородная функция отсутствует. Вследствие нарушения полового развития гипофизарный карлик сохраняет детские черты лица, но в связи с дряблостью кожи формируется наружность «старообразного юнца».

У гипофизарных карликов может наблюдаться и некоторое понижение деятельности коры надпочечников и щитовидной железы, хотя и в меньшей степени, чем гонад. Причины те же, что и в отношении гипофункции половых желез: параллельное подавление секреции АКТГ и тиреотропного гормона и нарушение гормонообразующих клеточных белков коры надпочечников и щитовидной железы.

Умственная деятельность у гипофизарных карликов практически не страдает. Части тела пропорциональны.

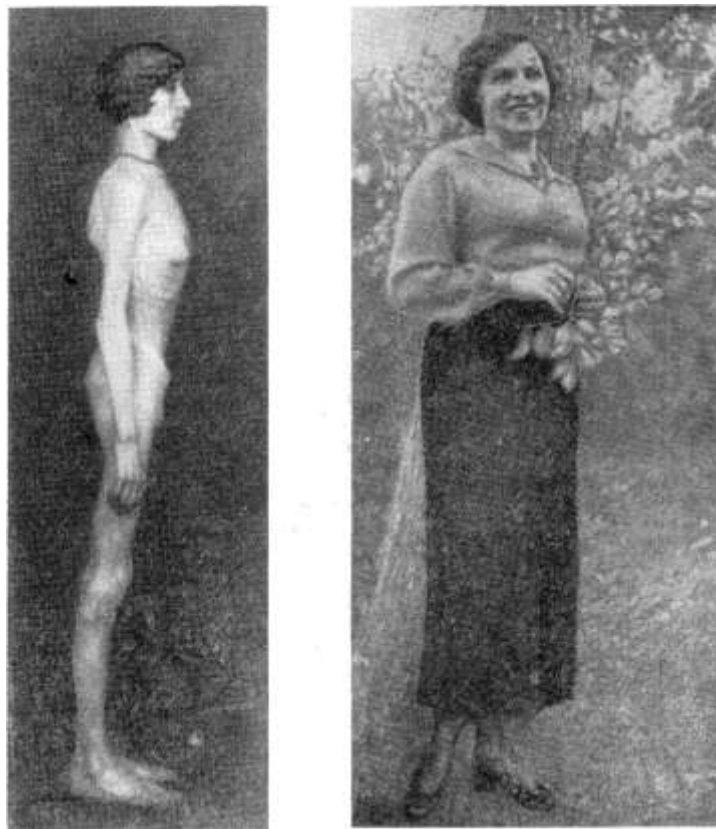
### **Тотальная недостаточность - гипофизарная кахексия (болезнь Симмондса)**

Наибольшие нарушения нейроэндокринной системы в случаях поражения гипоталамо-гипофизарного комплекса имеют место при болезни Симмондса или гипофизарной кахексии, которая развивается при 95% разрушении гипофиза и характеризуется полной недостаточностью функции гипофиза. Этиологическими факторами являются опухоли гипофиза, кровоизлияния, менингоэнцефалит и другие инфекции, травмы основания черепа, тромбоз и эмболия кавернозного синуса, врожденная гипо- или аплазия, белковое голодание, психосоматический процесс и др. Относительно частой причиной тотальной недостаточности гипофиза является послеродовой его некроз вследствие тяжелых, сопровождающихся кровоизлияниями и шоком родов.

Возникающие изменения связаны с недостаточностью всех гормонов аденогипофиза, но, в основном, с кортикостероидной недостаточностью. При этом главным в патогенезе является снижение синтетических процессов в бел-

ковом обмене с преобладанием катаболической фазы, а также нарушения жирового, углеводного и других обменов.

При этой патологии наблюдается либо пониженная выработка, либо полное отсутствие СТГ. При этом развивается картина резкого истощения, преждевременного старения. Наблюдается полное или почти полное исчезновение подкожного жирового слоя, атрофия мышц. Темп исхудания может быть различным, от 3—4 кг до 20—25 кг в месяц. Больной напоминает скелет, обтянутый кожей (рис. 2). Внутренние органы уменьшаются в размерах. Отмечается диффузная декальцинация костей, что сопровождается болевыми ощущениями. Может развиваться гипогликемия. Если патология возникает в детстве, то может быть и карликовость. Значительное место занимают диспепсические расстройства (потеря аппетита, тошнота, рвота, поносы).



*Рис.2. Больная 23 года. Гипофизарная кахексия. Та же больная до заболевания.*

Нарушение выработки гонадотропных гормонов приводит к нарушению функции половых желез. Потеря полового чувства, угасание половой потенции, аменорея нередко являются первыми симптомами болезни, на которые сами больные обращают внимание. Функциональные изменения влекут за собой и



анатомические в генитальном аппарате, и обратное развитие вторичных половых признаков.

Уменьшение выработки или полное отсутствие тиреотропного гормона ведет к тиреоидной гипофункции, которая проявляется значительными нарушениями трофики тканей (сухость кожи, выпадение волос, ломкость ногтей), замедленностью психических реакций, склонностью к брадикардии и запорам.

При этом заболевании наблюдается отсутствие или снижение АКТГ, что приводит к снижению или отсутствию 17-кетостероидов и глюкокортикоидов (содержание альдостерона может быть в норме — АКТГ на него оказывает меньшее влияние). Снижение функциональной активности коры надпочечников обуславливает выраженную адинамию, гипотонию, склонность к гипогликемическим реакциям, вплоть до тяжелых гипогликемических коматозных состояний.

### **Рассмотрим гиперфункцию гипофиза.**

Повышенная секреция тропных гормонов гипофиза приводит к вторичной гиперфункции периферических желез.

### **Избыток СТГ**

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

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

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

По характеру клинического течения болезни принято различать две формы гигантизма — акромегалическую и евнухоидную (инфантильную). Акромегалический гигантизм характеризуется высоким ростом в сочетании с непропорциональным увеличением кистей и стоп, укрупнением черт лица, увеличением нижней челюсти и другими симптомами акромегалии. Инфантильный гигантский рост начинается обычно в раннем детском возрасте или в препубертатном периоде, сопровождается гипогенитализмом, физической и психической

инфантильностью. У детей может развиваться снижение умственной деятельности — в этом случае часто говорят о церебральном гигантизме.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Адренокортикотропный гормон (АКТГ)**

Выработка АКТГ контролируется гипоталамическим кортикотропин-рилизинг фактором. АКТГ оказывает свое действие через надпочечники. Действуя на надпочечники, он усиливает образование, главным образом, кортизола и кортикостерона, выражением чего является **гиперкортицизм**.

Усиливая образование кортизола, АКТГ оказывает следующие влияния: увеличивает катаболизм белка, тормозит мобилизацию жира, активирует глюконеогенез. При нарушении регуляции или выработки АКТГ наблюдается **надпочечниковая недостаточность**.

### **Тиреотропный гормон (ТТГ)**

Находясь под контролем гипоталамуса, сам стимулирует функцию щитовидной железы, что приводит к усиленному образованию тиреоидных гормонов, развитию гипертиреоза и тиреотоксикоза. С тиреотропным гормоном связан также экзофтальмический фактор, вызывающий пучеглазие. Нарушение выработки ТТГ приводит к нарушению гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, что, в конечном счете приводит к развитию клиники поражения щитовидной железы. При нарушении выработки гонадотропных гормонов изменяется секреция ФСГ, ЛГ и пролактина, что находит свое отражение в патологии функции половых желез.

# НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЖЕЛЕЗ

## ПАТОЛОГИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

### Синдром альдостеронизма

Избыточная секреция кортикостероидов может наблюдаться отдельно в отношении каждой зоны коры надпочечников. При повышении активности клубочковой зоны и, стало быть, усилении секреции альдостерона развивается синдром альдостеронизма, который может быть первичным и вторичным.

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

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

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

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

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

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

Возникновению отеков также способствуют:

1. Гипопротеинемия, связанная либо с потерей белка, либо с нарушением его синтеза.
2. Сердечная недостаточность.
3. Повышенная проницаемость сосудистой стенки.

Реже вторичный альдостеронизм бывает при первичном ренинизме (опухоль клеток ЮГА).

Избыточная секреция глюкокортикоидов лежит в основе болезни Иценко-Кушинга.

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

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

Значительно реже встречаются опухоли сетчатой зоны с выделением эстрогенов. У мужчин они вызывают феминизацию, обусловленную подавлением эффектов мужских половых гормонов.

### **Надпочечниковая недостаточность**

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

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

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

Рассмотрим надпочечниковую недостаточность на примере первичной хронической тотальной недостаточности - **болезнь Аддисона (бронзовая болезнь)**. Тотальная недостаточность надпочечников в основном в начале проявляется в виде кортикостероидной недостаточности, так как недостаточность мозгового вещества определенное время компенсируется выработкой катехоламинов хромаффинными клетками симпатической нервной системы.

Причинами являются:

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

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

Механизмы основных проявлений.

При недостаточности минералокортикоидов (альдостерона) происходит перераспределение ионов натрия и калия внутри клетки в во внеклеточном депо. Дефицит альдостерона снижает активность Na/K-АТФазы, в результате концентрация натрия увеличивается внутри клетки, а калия – во внеклеточном пространстве. За натрием в клетку входит вода, что сопровождается отеком клетки, а содержание воды в экстрацеллюлярном депо и объем циркулирующей крови уменьшаются, возникает гиповолемия и дегидратация. Также понижается канальцевая реабсорбция натрия и уменьшается секреция калия. Организм теряет натрий, а содержание калия увеличивается. Увеличение ионов калия в почечных канальцах повышает чувствительность рецепторов эпителия почечных канальцев к АДГ, что в итоге приводит к уменьшению суточного диуреза (первый механизм). Изменения минерального обмена приводят к нарушению сердечно-сосудистой системы, это связано с нарушением биоэлектрических процессов в миокарде. Снижается сократительная способность мышцы сердца, которая сопровождается брадикардией и другими аритмиями.  $K^+$  повышает тонус парасимпатической нервной системы.

Тотальная недостаточность надпочечников всегда сопровождается снижением артериального давления. Механизмы гипотензии:

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

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

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

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

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

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

### **Гиперкортицизм (синдром, болезнь Иценко-Кушинга)**

Синдром Иценко-Кушинга возникает при первичном поражении пучковой зоны коры надпочечников, а болезнь Иценко-Кушинга – при патологии гипоталамо-гипофизарной системы (рис. 3).

Основные механизмы гиперкортицизма:

1. Избыточное образование кортизола в пучковой зоне коры надпочечников – возникает первичный гиперкортицизм (гормонально активная опухоль) (синдром Иценко-Кушинга).



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



*Рис.3. Иценко Николай Михайлович (1889—1954) — советский невролог.*

#### Основные проявления гиперкортицизма.

Нарушаются все виды обменных процессов и функции внутренних органов.

1. Углеводный обмен.

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

## 2. Белковый обмен.

Нарушения белкового обмена характеризуются увеличением катаболизма и снижением синтеза белка. При этом снижается синтез антител, инфекционные заболевания протекают тяжелее, ухудшаются процессы регенерации, у детей задерживается рост, так как избыток глюкокортикоидов тормозит анаболический эффект СТГ, нарушается формирование белкового остова костной ткани, нарушается отложение кальция в костях, возникает остеопороз. Увеличивается синтез остеокластов и снижается образование остеобластов.

## 3. Жировой обмен.

Нарушения жирового обмена характеризуется развитием ожирения (рис. 4). Оно развивается по верхнему типу, так как глюкокортикоиды уменьшают мобилизацию и увеличивают отложение жира в верхнем плечевом поясе и на лице – характерно лунообразное лицо. Механизм ожирения связан с инертностью симпатических центров ГТ – сегментарным нарушением симпатической иннервации, при этом уменьшается мобилизация жира из депо.

## 4. Нарушается работа сердечно-сосудистой системы.

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

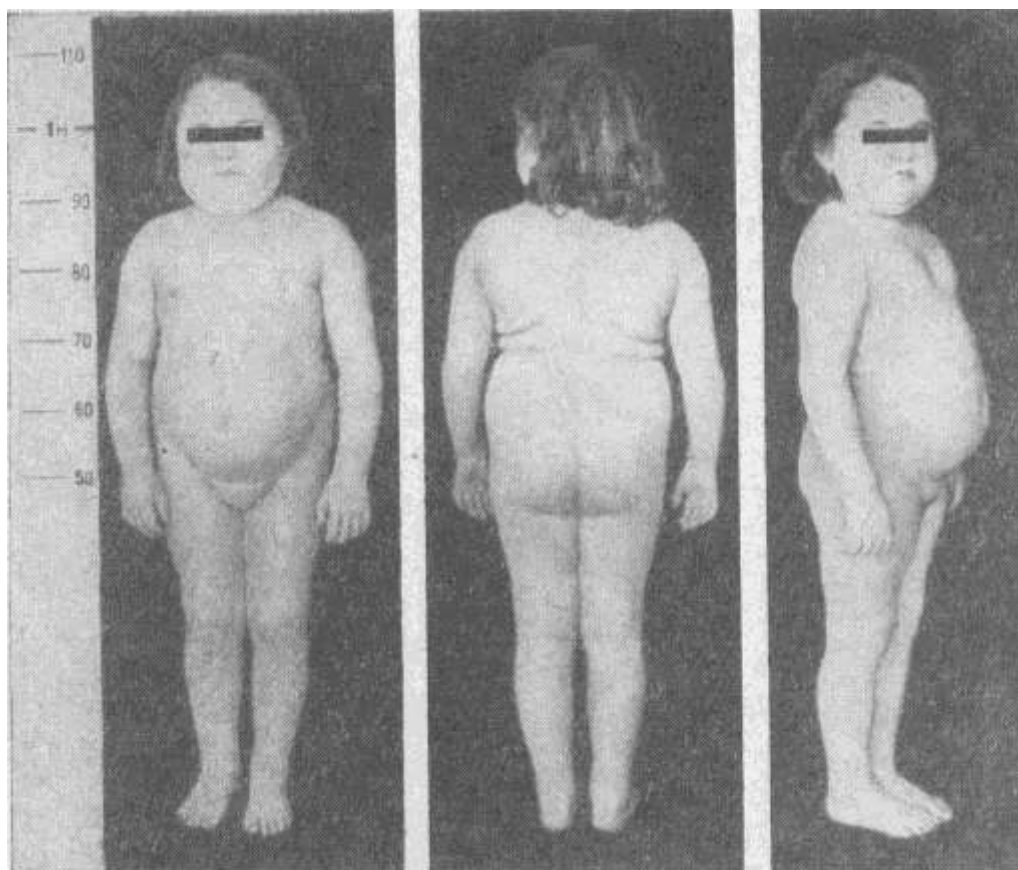
## 5. Нарушается функция желудочно-кишечного тракта.

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

## 6. Для гиперкортицизма является характерным появление на коже стрий (полос растяжения).

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

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



*Рис. 4. Ребенок с синдромом Иценко-Кушинга (по М.А. Жуковскому).*

## ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### Причины развития гипертиреоза:

1. Психическая травма. Возникающий под влиянием психической травмы очаг застойного возбуждения в гипоталамусе может вызвать стойкое повышение функции щитовидной железы.

2. Инфекционные заболевания.

3. Воспаление в самой железе.

4. Гипертиреоз может возникнуть при нормальной функции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. Это наблюдается при:

а) нормальной секреции гормона щитовидной железы — тироксина, но гормон образует менее прочную связь с белком ( $\alpha$ -глобулином) в крови и благодаря этому быстрее от него освобождается. В связи с этим в единицу времени в ткани поступает большее количество гормона;

б) замедлении метаболизма тиреоидных гормонов в печени, почках, мышцах или усиленном образовании более активных метаболитов.

Заболеванием, в основе которого лежит состояние гипертиреоза является диффузный токсический зоб.

### Диффузный токсический зоб

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) — наиболее часто встречающаяся форма тиреотоксикоза, которая характеризуется стойким патологическим повышением продукции тиреоидных гормонов на фоне диффузно увеличенной щитовидной железы с проявлениями нарушений функционального состояния различных органов и систем.

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

**Йодированные тиреоидные гормоны** — гормоны, которые в своем составе содержат йод. В нормальных условиях щитовидная железа в среднем содержит 8 г йода. Организм получает йод главным образом через пищу и воду. Суточная потребность организма в йоде составляет 120—140 мкг.

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

Вместе с тем в определенных условиях (белковая недостаточность, период роста организма) гормоны щитовидной железы могут стимулировать синтетический эффект. На фоне малобелковой диеты малые дозы гормона вызывают накопление азота в печени и мышцах, активируя синтез белка в этих органах, повышают его содержание в плазме. Отношение альбуминов к глобулинам в сыворотке крови при гипертиреозе понижается. Уменьшение концентрации альбуминов может быть следствием повышения проницаемости стенки сосудов при тиреотоксикозе (серозное воспаление) и выхода альбуминов в периваскулярное пространство. Таким образом, гормоны щитовидной железы могут действовать как катаболически, так и анаболически. Направленность эффекта определяется дозой, продолжительностью введения гормона и исходным состоянием белкового обмена.

*Углеводный обмен.* Экспериментальный и клинический тиреотоксикоз характеризуется усилением катаболизма углеводов. Наблюдаемое при этом уменьшение содержания гликогена в печени и мышцах обусловлено активированием тиреоидными гормонами фосфорилазы и вызываемым ими повышением чувствительности к адреналину. При гипертиреозе всасывание глюкозы из кишечника усилено. Введение тиреоидного гормона активирует как анаэробную, так и аэробную фазы метаболизма моносахаридов. Активность гексокиназы повышается. Тироксин обеспечивает цикл одного из важных факторов межклеточного обмена — коэнзима А.

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

Повышение тиреоидина вызывает повышение напряжения и последующее истощение функции  $\beta$ -клеток островков поджелудочной железы. Этому способствует и активирование тиреоидными гормонами в печени фермента ин-

сулиназы. Поэтому у людей с тиреотоксикозом сахарный диабет встречается в 2—3 раза чаще.

*Липидный обмен.* Хотя тироксин активирует всасывание жира в кишечнике, однако усиление перистальтики при тиреотоксикозе не дает возможности проявиться этой активности, в связи с чем при тяжелых формах тиреотоксикоза, сопровождающихся поносом, наблюдается стеаторея.

Избыток гормонов щитовидной железы, понижая содержание гликогена в печени, тем самым стимулирует мобилизацию жира из депо. Кроме того стимуляция выхода жира из депо осуществляется и за счет сенсibilизации тиреоидными гормонами симпатических нервных окончаний в жировой ткани. Тироксин также ускоряет окисление жира в печени и тормозит переход углеводов в жиры. Усиленное окисление жира в печени приводит к накоплению кетоновых тел: ацетоуксусной и  $\beta$ -оксимасляной кислот.

Тироксин активирует синтез холестерина при низком его исходном уровне и тормозит при высоком, одновременно активирует распад холестерина и выделение его с желчью.

*Водный и минеральный обмен.* В связи с усилением распада белков, гликогена и жиров происходит потеря и связанной с ними интрацеллюлярной воды. Это обстоятельство, по-видимому, лежит в основе эффекта тироксина, активирующего диурез. Диуретическое влияние тироксина отчетливо выражено в случаях задержки воды в организме (при отеках).

При гипертиреозе и при введении гормонов щитовидной железы наряду с увеличением выведения воды повышается выделение и хлористого натрия. Тиреотоксикоз сопровождается повышенным выделением кальция и фосфора; в сыворотке повышается содержание связанного магния.

*Витаминный обмен.* При гипертиреозах возрастает потребность организма в витаминах. В частности, в связи с усилением утилизации углеводов и ослаблением фосфорилирования тиамин создается недостаточность витаминов комплекса В, а также возникают симптомы гиповитаминоза С и пантотеновой кислоты.

*Энергетический обмен.* Основной обмен при тиреотоксикозе повышен. Механизм действия тиреоидных гормонов на энергетические процессы заключается в увеличении проницаемости митохондриальной мембраны. При этом часть субстратов цикла Кребса выходит в цитоплазму. Окисление их ферментами приводит к увеличению образования тепла, а выработка АТФ в клетке уменьшается. Кроме того, набухание митохондрий приводит к тому, что расположенные на мембране ферменты, обеспечивающие транспорт электронов и

фосфорилирование, находятся на большем расстоянии, что также способствует разобщению дыхания и фосфорилирования. Таким образом, эффективность образования богатых энергией соединений при тиреотоксикозе нарушается вторично, а первично, по-видимому, увеличение проницаемости мембран митохондрий.

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

#### *Изменение функций органов и систем.*

Находясь под контролем центральной нервной системы, щитовидная железа своими гормонами оказывает, в свою очередь, мощное влияние как на кору головного мозга, так и на нижележащие отделы. Возбудимость коры головного мозга и нижележащих отделов ЦНС повышается.

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

Под влиянием избытка тиреоидных гормонов надпочечники претерпевают гипертрофию, особенно мозговое вещество. Одновременно значительно повышается чувствительность организма к действию адреналина и норадреналина. В то же время тиреоидные гормоны значительно увеличивают секрецию глюкокортикоидов, одновременно усиливают их распад в печени, превращая кортизол в кортизон, и способствуют быстрому разрушению альдостерона. Длительное избыточное действие тиреоидных гормонов может привести к истощению коры надпочечников.

Причины развития *офтальмопатии* при ДТЗ до конца не выяснены. Она может проявляться до установления диагноза гипертиреоза, на фоне его течения или после излечения от тиреотоксикоза. Встречаются случаи, когда данная патология развивается при отсутствии лабораторных признаков.

Предполагается следующий механизм: происходит поражение ретробульбарной клетчатки, так как антигенная структура ретробульбарной клетчат-

ки и антигены щитовидной железы имеют общность. Кроме того, наблюдается повышение тонуса глазодвигательных мышц.

Состояние противоположное гипертиреозу и тиреотоксикозу — **гипотиреоз** и его крайнее выражение — **микседема** — могут быть врожденными в результате порока развития, заключающегося в аплазии и гипоплазии щитовидной железы и приобретенными.

### Гипотиреоз

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

**Патогенетически приобретенный гипотиреоз классифицируется на:**

- *первичный (тиреогенный);*
- *вторичный (гипофизарный);*
- *третичный (гипоталамический);*
- *тканевой (периферический).*

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

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

Помимо приобретенных форм гипотиреоза, существуют *врожденные формы* заболевания. Причинами врожденного гипотиреоза могут быть: аплазия



и дисплазия щитовидной железы, генетически обусловленные дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов, тяжелая йодная недостаточность, аутоиммунные заболевания щитовидной железы у матери, лечение тиреотоксикоза у матери тиреостатическими препаратами или радиоактивным йодом.

### **Основные клинические синдромы.**

Клинические проявления гипотиреоза складываются из следующих основных синдромов:

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

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

**III. Поражение нервной системы и органов чувств.** Развитие этого синдрома связано с угнетением высшей нервной деятельности и безусловных рефлексов в условиях недостатка тиреоидных гормонов. Характерна заторможенность, сонливость, снижение памяти, гипомимия. Возможно развитие депрессий, делириозных состояний, пароксизмов панических атак. У многих больных имеется синдром сонных апноэ. Наиболее тяжелым проявлением поражения центральной нервной системы при гипотиреозе является гипотиреоидная кома.

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

Выявляется и дисфункция органов чувств: затруднение носового дыхания (из-за набухания слизистой оболочки носа), нарушение слуха (отек слуховых

труб и органов среднего уха). Голос больных становится низким и грубым (вследствие отека и утолщения голосовых связок).

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

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

**V. Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта.** Проявляются запорами, дискинезией желчевыводящих путей, снижением аппетита. Часто сопутствует аутоиммунный гастрит.

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

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

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

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

Врожденный гипотиреоз у **новорожденных** проявляется следующими симптомами: большая масса тела при рождении (более 3500 г); отечное лицо,

веки, полуоткрытый рот с широким языком; низкий, грубый голос при плаче; затаенная желтуха; признаки незрелости при доношенной по срокам беременности.

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

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

В областях с выраженным йодным дефицитом врожденный гипотиреоз может быть проявлением **эндемического кретинизма**.

Классическими симптомами этого заболевания являются: умственная отсталость; снижение слуха (следствие дефекта улитки), вплоть до глухонемой; нервно-мышечные расстройства по спастическому или ригидному типу; нарушения походки, координации движений; дизартрия; косоглазие, миоз, нарушенная реакция зрачков на свет; зоб или другие формы нарушения развития щитовидной железы и снижение ее функции.

## ПАТОЛОГИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

### **Гиперпаратиреоз. Гиперпаратиреоидная остеодистрофия (болезнь Реклингхаузена)**

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

Характерным признаком патологии является понижение уровня фосфора и повышение кальция в крови. Это связано с тем, что тормозится реабсорбция фосфора в почечных канальцах. При этом увеличивается всасывание кальция в почках и кишечнике. Но основным действием паратгормона являются изменения в костной ткани. Это объясняется, инактивацией в остеобластах костной ткани ферментов лактат- и изоцитрат-дегидрогеназ, в результате в костях накапливается избыточное количество молочной и лимонной кислот с развитием местного ацидоза, тормозящего активность щелочной фосфатазы, а значит, образование фосфорно-кальциевых солей. С другой стороны, накопление в костях молочной и лимонной кислот способствует образованию цитрата и лактата кальция, растворимых солей, которые вымываются из костей и поступают в кровь, вызывая их деминерализацию, что проявляется спонтанными множественными переломами, заживление которых идет медленно. Кроме того, в костной ткани происходит увеличение дифференциации стволовых клеток в остеокласты. Их активность и число увеличивается, а это приводит к усилению резорбции кости. Наряду с этим тормозится дифференциация остеокластов в остеобласты, количество их уменьшается, а значит, снижается новообразование (построение) костной ткани. Поэтому костная ткань замещается фиброзной - развивается фиброзная остеодистрофия (рис. 5).

В паренхиматозных органах и мышцах цитрат легко окисляется и кальций выпадает в осадок и откладывается там. Преимущественно кальций выпадает там, где происходят сдвиги в рН. Так гиперпаратиреоз приводит к выпадению фосфорнокислого кальция и углекислого кальция в канальцах почек с образованием камней. В легких происходит выделение  $\text{CO}_2$ , а в желудке —  $\text{HCl}$ , в почках — кислых валентностей, т.е. во всех этих органах отмечаются сдвиги рН в щелочную сторону, что создает благоприятные условия для отложения кальция, в избытке циркулирующего в крови.

Обычно в клинической картине преобладает поражение той или иной ткани, того или иного органа. Наиболее часта почечная форма — образуются

камни: оксалаты, фосфаты или их сочетание, развивается нефрокальциноз. Могут доминировать изменения со стороны нервной системы - адинамия, утомляемость, парезы, параличи (очевидно результат прямого действия паратормона), расстройства желудочно-кишечного тракта.



*Рис. 5. Гиперпаратиреоидная остеодистрофия. Резкая деформация скелета (наблюдение А.И. Абрикосова).*

### **Гипопаратиреоз**

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

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

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

### Нарушение функций мужских половых желез

Одним из проявлений является *гипогонадизм (гипофункция половых желез)* - угнетение функции семенных канальцев, без нарушения продукции андрогенов, либо недостаточное образование этих гормонов, либо сочетание обоих процессов.

Причины:

- недостаточное образование гонадолиберинов в ГТЛ или гонадотропинов в гипофизе;
- первичные патологические процессы в семенных железах
  - гидроцеле (скопление жидкости в полости влагалищной оболочки), расширение вен семенного канатика, перекручивание яичка могут приводить к атрофии семенных желез;
  - травма одного яичка вызывает атрофию обоих семенных желез в связи с развитием аутоаллергического процесса;
  - воспалительные процессы (гонорея, туберкулез, сифилис) и интоксикация (алкоголь, свинец).

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

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

*Гипергонадизм* (усиление функции семенных желез) в препубертатном периоде приводит к преждевременному созреванию. Усиление функции семенников может быть вызвано:

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

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

### **Нарушение функций женских половых желез**

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

**Задержка полового созревания.** В норме половое созревание у женщин происходит в возрасте 9—14 лет. Задержка наступления половой зрелости сопровождается недоразвитием вторичных половых органов. Матка, влагалище, фаллопиевы трубы, молочные железы остаются недоразвитыми. Во многих случаях недостаточность функции яичников сопровождается отставанием общего физического развития и в таких случаях обозначается как инфантилизм. Инфантилизм обычно является следствием недостаточности гипофиза, который не продуцирует не только гонадотропины, но и другие тропные гормоны, в результате чего задерживается рост и отмечается гипофункция надпочечников и щитовидной железы. Если же недостаточность ограничивается только яичниками, недоразвитие касается главным образом половой системы. В обоих слу-

чаях наблюдается аменорея (отсутствие менструации). Недостаточность яичников может быть следствием недостаточности гонадотропинов, рефрактерности яичников к этим гормонам или разрушения ткани яичников.

Механизм полового созревания и его нарушение при инфантилизме.

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

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

### *Гиперфункция яичников*

Этиологическими факторами гиперфункции яичников являются:

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

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



## ***Расстройства менструального цикла***

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

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

*Адреногенитальные синдромы преимущественно связаны с патологией сетчатой зоны коры надпочечников.*

# ПАТОФИЗИОЛОГИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

## Углеводы. Значение для организма

Углеводы в организме выполняют многочисленные функции, важнейшей из которых является энергетическая (главный источник энергии для клеток). Для энергетического обмена наибольшую значимость имеет глюкоза. Во-первых, она является единственным источником энергии для центральной нервной системы, в которой нет энергетических запасов. Во-вторых, организм создает резерв глюкозы в виде гликогена, который быстро расщепляется и поставляет глюкозу в кровь. В-третьих, для полного окисления молекулы глюкозы требуется меньше кислорода, чем для окисления жирной кислоты, а выход макроэргов – значительный: 38 молекул АТФ. Второй важной функцией углеводов является структурная - они являются обязательным компонентом большинства внутриклеточных структур. Также углеводы используются для синтеза нуклеиновых кислот (рибоза, дезоксирибоза). Они являются компонентами многих ферментов и регуляторных систем, обеспечивающих многочисленные специфические функции, образуя соединения с белком (гликопротеиды, протеогликаны), липидами (гликолипиды) и другими веществами (гетеромоносахариды).

**Обмен углеводов** включает следующие этапы:

- *переваривание и всасывание в желудочно-кишечном тракте;*
- *процессы синтеза и расщепления гликогена;*
- *промежуточный обмен углеводов и их утилизация в тканях.*

Причинные факторы, нарушающие метаболизм углеводов, могут проявлять себя на каждом из указанных этапов углеводного обмена.

### **Нарушение переваривания и всасывания углеводов в пищеварительном тракте**

Полисахариды (гликоген и крахмал) составляют 60% поступающих углеводов. Остальная доля потребляемых углеводов приходится на природные дисахариды (сахароза, мальтоза, лактоза) и в меньшей степени – моносахариды (глюкоза, фруктоза).

В основе патологии переваривания и всасывания углеводов могут быть причины двух типов:

- дефекты ферментов, участвующих в гидролизе углеводов в кишечнике;
- нарушение всасывания продуктов переваривания углеводов в клетки слизистой оболочки кишечника.

Известны наследственные и приобретённые формы недостаточности активности ферментов.

Симптомы врождённых форм проявляются достаточно рано, например, после первых кормлений грудным молоком (при дефиците лактазы), после перехода на искусственное вскармливание или при добавлении в рацион сахара и крахмала (при дефиците амилазы или специфических дисахаридаз). В случае недостаточного лечения врождённые формы патологии сопровождаются хроническим дисбактериозом и нарушениями физического развития ребёнка. Приобретённые формы патологии могут наблюдаться при кишечных заболеваниях, например, гастритах, колитах, энтеритах. Следует заметить, что в этих случаях особенно заметно снижение активности лактазы. Активность лактазы в кишечнике ниже, чем других дисахаридаз, поэтому уменьшение её активности становится заметным для организма в первую очередь. Дефицит лактазы у взрослых людей может иметь и другую причину. Возможно снижение экспрессии гена лактазы возрастного характера. Уже упоминалось, что активность лактазы у взрослых людей в норме значительно ниже, чем у детей. Поэтому снижение активности лактазы относительно уже имеющегося низкого уровня у отдельных людей может проявляться непереносимостью молока. Носителями патологии, связанной с дефицитом лактазы, являются чаще всего лица африканского и азиатского происхождения.

В отдельных случаях нарушение переваривания углеводов может быть вызвано и другими причинами. Например, после операции на желудке возможны ухудшение смешивания пищи с пищеварительными соками, снижение их секреции, ускорение прохождения пищи через кишечник, колонизация бактериями слепой и приводящей петель. Нарушения всасывания могут быть следствием дефекта какого-либо компонента (белка или фермента), участвующего в системе транспорта моносахаридов через мембрану. Описаны патологии, связанные с дефектом натрийзависимого белка переносчика глюкозы.

При нарушении переваривания и всасывания углеводов возникает осмотическая диарея, которую вызывают нерасщеплённые дисахариды или невосставшиеся моносахариды. Они поступают в дистальные отделы кишечника, изменяя осмотическое давление содержимого кишечника. Кроме того, оставшиеся в просвете кишечника углеводы частично подвергаются ферментативному расщеплению микроорганизмами с образованием органических кислот и газов. Всё вместе приводит к притоку воды в кишечник, увеличению объёма кишечного содержимого, усилению перистальтики, спазмам и болям, а также метеоризму, а со стороны крови, особенно натощак, возникает гипогликемия. От слишком сильного падения уровня глюкозы в крови в этих условиях организм защищает глюконеогенез.

*Для диагностики* различных нарушений переваривания используют пробы с нагрузкой определёнными углеводами: натощак перорально назначают один из дисахаридов - сахарозу, мальтозу, лактозу. При этом регистрируют

концентрацию в крови глюкозы в динамике - до приема дисахарида и через 1 и 2 часа после приема дисахарида. У здоровых людей через 1 час после введения углеводов наблюдается увеличение уровня глюкозы в сыворотке крови. Положительным тест считается при отсутствии увеличения.

Диагностика дисахаридазной недостаточности проводится также путем определения активности ферментов-дисахаридаз в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки, определения лактозы, сахарозы в кале, снижения рН кала, концентрации ионов водорода в конденсатах выдыхаемого воздуха.

Для диагностики всасывания моносахаридов определяют уровень глюкозы в крови натощак, затем перорально по той же схеме назначают глюкозу, галактозу, фруктозу и повторно через 1 и 2 часа повторяют определение глюкозы в крови. При нарушении всасывания уровень этих моносахаридов в крови не повышается по сравнению с исходным. В клетках животных гликоген - основной резервный полисахарид. При полимеризации глюкозы снижается растворимость образующейся молекулы гликогена и, следовательно, её влияние на осмотическое давление в клетке. Это обстоятельство объясняет, почему в клетке депонируется гликоген, а не свободная глюкоза.

## НАРУШЕНИЕ СИНТЕЗА И РАСЩЕПЛЕНИЯ ГЛИКОГЕНА

В клетках поступающая из крови глюкоза фосфолируется в гексокиназной реакции, превращаясь в глюкозо-6-фосфат. Из глюкозо-6-фосфата в результате сочетанного действия гликогенсинтетазы и «ветвящего» фермента синтезируется гликоген – полимер, в молекуле которого может содержаться до миллиона моносахаридов. При этом происходит своего рода кристаллизация гликогена, в результате чего он не обладает осмотическим эффектом. Такая форма пригодна для хранения глюкозы в клетке (если бы такое же количество молекул глюкозы было просто растворено в цитоплазме клетки, то из-за осмотических сил клетка была бы неизбежно разрушена).

Гликоген хранится в цитозоле клетки в форме гранул. Разветвлённая структура гликогена обуславливает большое количество концевых мономеров, что способствует работе ферментов, отщепляющих или присоединяющих мономеры при распаде или синтезе гликогена, так как эти ферменты могут одновременно работать на нескольких ветвях молекулы.

Гликоген депонируется главным образом в печени и скелетных мышцах. После приёма пищи, богатой углеводами, запас гликогена в печени может составлять примерно 5% от её массы. В мышцах запасается около 1% гликогена, однако масса мышечной ткани значительно больше и поэтому общее количество гликогена в мышцах в 2 раза больше, чем в печени. Гликоген может синтезироваться во многих клетках, например, в нейронах, макрофагах, клетках жировой ткани, но содержание его в этих тканях незначительно.

Распад гликогена печени служит в основном для поддержания постоянства уровня глюкозы в крови. Поэтому содержание гликогена в печени изменяется в зависимости от ритма питания. При длительном голодании оно снижается почти до нуля. Гликоген мышц служит резервом глюкозы - источника энергии при мышечном сокращении. Мышечный гликоген не используется для поддержания уровня глюкозы в крови, так как эти клетки, в отличие от печеночных, не способны гидролизовать глюкозо-6-фосфат до глюкозы.

### **Усиление распада гликогена**

*Основными гормонами*, активирующими гликогенолиз, являются глюкагон, адреналин и кортизол. В меньшей степени активации гликогенолиза способствует гиперпродукция соматотропного гормона и гормонов щитовидной железы. Активация симпатической нервной системы также способствует гликогенолизу. Следствием активации гликогенолиза является нарастание уровня глюкозы в крови.

### **Ослабление синтеза гликогена**

Для образования гликогена необходима АТФ, при гипоксии нарушается ее образование, что снижает синтез полисахарида.

Основным местом синтеза и накопления гликогена является *печень*, ее тяжелые поражения, сопровождаемые угнетением гликогенообразовательной функции, приводят к выраженному уменьшению общих запасов гликогена.

Недостаточное содержание гликогена в его основном депо, то есть в печени, препятствует устранению гипогликемии при недостаточном поступлении глюкозы с пищей (голодание, патология ЖКТ) или при ее активном расходовании (мышечные нагрузки, стресс). В условиях дефицита экзогенно поступающей глюкозы и уменьшения ее эндогенных запасов, депонированных в виде гликогена, энергетический обмен начинает обеспечиваться за счет белков и жиров, что сопровождается потерей пластического материала, накоплением кетонных тел, провоцирующих ацидоз и интоксикацию.

**Избыточное накопление гликогена** за счет ослабления его утилизации наблюдается при гликогенозах.

**Гликогенозы** представляют собой группу редких наследственных заболеваний, при которых из-за дефектов ферментов либо тормозится распад гликогена, имеющего нормальное строение, либо изначально образуется гликоген с измененной структурой, препятствующей в последующем его расщеплению. В том и другом случае в органах депонируется избыточный запас гликогена. При этом на фоне значительных резервов эндогенной глюкозы, депонированной в гликогене, из-за невозможности его использования у больных развивается выраженная гипогликемия. Всего на сегодняшний день выделено 12 типов гликогенозов.

#### **Проявления гликогенозов:**

- отложения гликогена в разных тканях и органах (печень, почки, скелетная мускулатура, миокард) с нарушением их функций;
- мышечная слабость;
- отставание в развитии.

В качестве примера рассмотрим три наиболее часто встречающихся гликогеноза.

**Гликогеноз I типа (болезнь Гирке)** — наследуется по аутосомно – рецессивному типу. Возникает при врожденном дефиците *в печени и почках фермента глюкозо-6-фосфатазы*. Данный фермент отщепляет свободную глюкозу от глюкозо-6-фосфата, что делает возможным ее трансмембранный переход из клеток печени и почек в кровь.

При недостаточности глюкозо-6-фосфатазы в клетках печени и почек накапливается гликоген, имеющий нормальную структуру. Развивается гипогликемия, повышается чувствительность к инсулину. Увеличивается содержание кетонных тел, что является следствием активации жирового обмена и окисления липидов при гипогликемии. Таким образом, развивается метаболи-

ческий лактат- и кетоацидоз. Патологические симптомы появляются уже на первом году жизни ребенка. Прогрессируют гепатомегалия и нефромегалия за счет гликогенной инфильтрации, в результате гипогликемии могут возникать судороги. У детей отмечается отставание в росте, диспропорция формы тела (большая голова, короткие шея и ноги), кукольное лицо, гипотония мышц, половое созревание задерживается. Нервно–психическое развитие удовлетворительное. Больные дети, как правило, рано умирают от интеркуррентных (дополнительно развивающихся) заболеваний и ацидотической комы.

**Гликогеноз II типа (болезнь Помпе)** – наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Обусловлен недостаточностью *альфа-глюкозидазы в лизосомах* и является прототипом лизосомных болезней накопления. Первые симптомы проявляются в первые недели жизни до шести месяцев после рождения. Дефект фермента найден в печени, почках, селезенке, мышцах, нервной ткани, лейкоцитах. У детей заболевание характеризуется поражением скелетных мышц (с развитием слабости и гипотонии) и миокарда, увеличением печени и языка. Может наблюдаться дыхательная недостаточность при поражении дыхательных мышц, гипостатические пневмонии, бронхиты, ателектазы легких. Наблюдается расстройство дыхания, беспокойство или адинамия. Отмечаются отсутствие аппетита, задержка роста, мышечная гипотония, миодистрофия, гипорефлексия, спастические параличи. Увеличиваются размеры сердца, печени, почек, селезенки. Смерть наступает через 2-3 года от сердечной недостаточности.

**Гликогеноз III типа (болезнь Кори)** наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Возникает при недостатке амило-1,6-глюкозидазы. Этот вид гликогеноза принципиально отличается от предыдущих следующим: 1) возможностью освобождения определенного числа молекул глюкозо-1-фосфата под влиянием фосфорилазы, что приводит к образованию некоторых количеств глюкозы в отдаленные сроки после еды; 2) высокой частотой мышечных поражений, по меньшей мере в анатомическом и биохимическом плане. Наблюдаются гепатомегалия с первых месяцев жизни, мышечная гипотония, гипертрофия отдельных мышечных групп. У некоторых больных отмечаются гипертрофия миокарда, нарушения сердечной проводимости и кровообращения. При биохимических исследованиях выявляют гипогликемию натощак, кетоз, липемию, повышение уровня гликогена в эритроцитах. После 5-летнего возраста и особенно в пубертатном периоде развитие заболевания значительно замедляется.

#### **Лабораторная диагностика гликогенозов:**

- гипогликемия, повышенная чувствительность к инсулину;
- тенденция к лактат- и кетоацидозу;
- при пробе с глюкагоном или адреналином отмечается не гипергликемия (нормальная реакция за счет активации гликогенолиза), а повышение в крови лактата и пирувата.

## НАРУШЕНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНОГО ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ

Под промежуточным обменом углеводов понимаются процессы их превращений в тканях, тесно связанные с белковым и липидным обменами и направленные как на создание условий для поддержания адекватного энергетического обмена, так и на образование целого ряда необходимых организму соединений. К последним можно отнести *пентозофосфаты* (используются для синтеза нуклеотидов и НАДФ•Н), а также многочисленные *гетерополисахариды*, выполняющие в организме функции нейромедиаторов (ацетилхолин), антиоксидантов (глутатион), биологически активных веществ (гепарин и другие протеоглики), секреторных компонентов (мукополисахариды) и др.

В качестве примеров проявлений нарушений промежуточного обмена углеводов можно назвать следующие процессы и состояния:

- усиление гликолиза в условиях гипоксии;
- угнетение образования ацетил-коэнзима;
- избыточное повышение и понижение активности глюконеогенеза;
- дефекты пентозофосфатного пути утилизации углеводов.

**При гипоксических состояниях** (на фоне общей недостаточности кровообращения, дыхания, при анемиях и др.) за счет преобладания анаэробного дыхания над аэробным происходит избыточное накопление молочной и пировиноградной кислот, что провоцирует тканевой ацидоз. Избыточная мобилизация гликогена как источника глюкозы в условиях ее малоэффективной анаэробной утилизации приводит при хронической гипоксии к истощению запасов гликогена, что еще больше способствует гипогликемии.

**Блокирование образования ацетил-коэнзима** приводит к нарушению взаимопревращений углеводов, жиров и белков, поскольку все такие взаимопревращения должны проходить через промежуточный этап ацетил-коэнзима. Последний образуется в митохондриях в результате окислительного декарбоксилирования пировиноградной кислоты. Гипоксия, интоксикация мышьяком, некоторые гиповитаминозы (например, недостаток витамина В<sub>1</sub>) повреждают пируватдегидрогеназную систему и уменьшают синтез ацетил-коэнзима.

**Отклонения активности глюконеогенеза** всегда влияют на уровень глюкозы в организме. Этот процесс является дополнительным источником эндогенной глюкозы благодаря ее синтезу из аминокислот (аланина, глицина, серина и др.), молочной и пировиноградной кислот, глицерола и ряда других соединений в клетках печени и почек.

Основными *гормональными стимуляторами глюконеогенеза* являются глюкокортикоиды и глюкагон. Активации глюконеогенеза способствуют также



адреналин, соматотропный гормон и тиреоидные гормоны, поскольку они усиливают липолиз, то есть увеличивают уровень жировых субстратов, превращающихся в углеводы. Повышение продукции этих гормонов сопровождается усилением глюконеогенеза и, как следствие, гипергликемией. Обратной стороной усиленного глюконеогенеза является катаболизм жиров и белков (в лимфоидной ткани, коже, мышцах), поставляющий субстраты для синтеза глюкозы.

Глюконеогенез в основном активируется (усиливается) в тех случаях, когда утилизации гликогена недостаточна для поддержания в крови уровня глюкозы, способного удовлетворить потребности организма. Подобные случаи наблюдаются в периоды длительного голодания, при продолжительной и тяжелой физической работе.

*Торможение глюконеогенеза* с развитием гипогликемии отмечается при дефиците указанных выше гормонов, при избыточном образовании инсулина (при инсулиноме), а также при тяжелых поражениях печени.

***Нарушения пентозного цикла*** окисления глюкозы могут быть приобретенными (при дефиците витамина В<sub>1</sub>, когда нарушается образование рибозы) или врожденными. Среди врожденных дефектов пентозо-фосфатного шунта наиболее распространен дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. При этом не обеспечивается необходимое восстановление глутатиона, являющегося важнейшим фактором антиоксидантной защиты. В мембране эритроцитов дефицит глутатиона сопровождается активацией перекисного окисления липидов, что влечет за собой повышение проницаемости мембран и гемолитическую анемию.

## ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ УГЛЕВОДОВ В КРОВИ И В МОЧЕ

### Типы физиологической регуляции углеводного обмена

Для обеспечения нормального энергетического обмена глюкоза должна постоянно поставляться в адекватных количествах во все ткани организма. Содержание глюкозы натощак в цельной крови – 3,3-5,5 ммоль/л. Колебания уровня глюкозы, не связанные с органической патологией, являются незначительными (в пределах +30% от верхней и нижней границ указанного интервала) и кратковременными.

Стабилизация уровня глюкозы в крови достигается адекватной регуляцией углеводного обмена, в которой участвуют центральная нервная система, поджелудочная железа, печень, надпочечники, кишечник, почки, и ткани, являющиеся основными потребителями глюкозы (мышечная, жировая). Выделяют несколько типов регуляции углеводного обмена: субстратный, нервный, почечный и гормональный.

*Субстратная регуляция* метаболизма глюкозы определяется ее уровнем в крови. При уровне глюкозы в крови меньше 5,5 ммоль/л печень поставляет глюкозу в кровь (активируется гликогенолиз). При большем уровне гликемии (5,8 ммоль/л), наоборот, доминирует синтез гликогена в печени и мышцах.

*Нервная регуляция.* Возбуждение симпатических нервных волокон приводит к повышению в крови катехоламинов, стимулирующих гликогенолиз и, тем самым, увеличивающих уровень глюкозы в крови. Раздражение парасимпатических волокон сопровождается активацией синтеза инсулина, что усиливает поступление глюкозы в инсулинзависимые ткани и снижает гликемию.

*Почечная регуляция.* В клубочках почек глюкоза плазмы активно фильтруется, а затем в проксимальных канальцах полностью реабсорбируется энергетически зависимым механизмом, в результате чего в составе вторичной (окончательной) мочи глюкоза отсутствует. При перегрузке транспортных систем в условиях повышенной плазменной концентрации глюкозы, превышающей ее почечный порог (9,9 ммоль/л) возникает глюкозурия, способствующая выведению избытка глюкозы.

*Гормональная регуляция.* На уровень глюкозы влияет широкий спектр гормонов. **Инсулин** является единственным гормоном, снижающим глюкозу в крови. Инсулин – это полипептид, состоящий из 51 аминокислоты, которые расположены в двух цепях. Образуется инсулин только в поджелудочной железе в секреторных гранулах  $\beta$ -клеток островков Лангерганса в виде физиологически неактивной молекулы – проинсулина. После активации глюкозных рецепторов  $\beta$ -клеток происходит частичный протеолиз молекул проинсулина с образованием инсулина и С-пептида (связывающего пептида – connecting peptide).

**Секрецию инсулина стимулируют**, помимо гипергликемии, глюкагон, полипептидные гормоны кишечника - инкретины (глюкозозависимый инсулинотропный полипептид – ГИП, ранее известный как желудочный ингибиторный полипептид; глюкагон подобный пептид - ГПП), аминокислоты (наиболее активно – аргинин и лизин), раздражение блуждающего нерва, сульфаниламидные препараты,  $\beta$ -адреномиметики. **Подавляют секрецию инсулина** гипогликемия,  $\alpha$ -адреностимуляция, никотиновая кислота.

**Важнейшим эффектом инсулина** является обеспечение трансмембранного переноса глюкозы в клетки **инсулинзависимых тканей**, к которым относятся мышечную и жировую ткань. **Инсулинонезависимые ткани** - головной мозг, периферические нервы, эритроциты, стенки сосудов, почки, кишечник имеют такие переносчики на мембранах и поступление в них глюкозы определяется ее уровнем в крови или просвете кишки (для кишечника). В случае же с мышечной и жировой тканями, являющимися опасными конкурентами для центральной нервной системы в отношении глюкозы, переносчики для глюкозы находятся примембранно внутри клеток. Учитывая большой объем мышечной и жировой ткани в организме, способность их тратить глюкозу для сокращений (мышцы) или создания запасов (гликоген – в мышцах, триглицериды – в жировой ткани), доступность глюкозы для этих тканей могла бы быстро привести к гипогликемии и смерти мозга. Однако на поверхности их клеточных мембран очень мало переносчиков для глюкозы.

После приема пищи и нарастания уровня глюкозы в крови начинает выделяться инсулин. При этом происходит взаимодействие молекул инсулина со специфическим гликопротеиновым рецептором (INSR) мембран мышечных и жировых клеток, после чего примембранно спрятанные переносчики для глюкозы (тип GLUT-4) быстро экспрессируются на поверхности клеток и обеспечивают перенос глюкозы в клетки.

Инсулин является индуктором синтеза **ключевых ферментов гликолиза** и стимулирует использование глюкозы клетками. Следовательно, инсулин «выгоняет» глюкозу из крови (в инсулинозависимые ткани и гликоген), являясь **единственным гипогликемическим гормоном**.

Помимо собственно регуляции трансмембранной транспортировки глюкозы, инсулин оказывает заметное влияние не только на углеводный, но и на жировой и белковый обмен, а также на обменные процессы во всех тканях. Это достигается за счет следующих биологических эффектов инсулина: гиперполяризации мембран некоторых клеток, выхода из них  $H^+$ , поглощения  $K^+$ , изменения активности различных ферментов, приводящих к преобладанию в клетке анаболических процессов, поглощения аминокислот и, наконец, стимуляции митоза и пролиферации клеток.

**Контринсулярным действием**, обуславливающим повышение уровня глюкозы в крови, обладают **глюкагон, адреналин, глюкостероиды, соматотропный гормон, тиреоидные гормоны**. Они – **гипергликемические гормоны**.

Эффекты инсулина и контринсулярных гормонов в норме контролируют достаточно стабильный уровень глюкозы в крови. При низкой концентрации инсулина гипергликемические эффекты контринсулярных гормонов усиливаются.

Нарушение механизмов, контролирующих обмен глюкозы на любом из этапов углеводного обмена, проявляется в виде отклонений ее концентрации в крови (гипо- или гипергликемия).

## **Гормоны, контролирующие концентрацию глюкозы в крови**

### **Инсулин**

*Увеличивает:*

- поступление глюкозы в мышечную и жировую ткань (регулируется скоростью гексокиназной реакции), обеспечивает превращение глюкозы в гликоген (мышцы), жирные кислоты и триглицериды (жировая ткань);
- активность глюкокиназы и гликогенсинтетазы печени, способствующих накоплению гликогена;
- синтез белков;
- аэробное окисление глюкозы.

*Снижает:*

- глюконеогенез, гликогенолиз, кетогенез в печени;
- липолиз в жировой ткани;
- катаболизм белка.

### **Глюкагон**

*Увеличивает:*

- гликогенолиз, глюконеогенез, кетогенез в печени;
- липолиз в жировой ткани.

### **Адреналин**

*Увеличивает:*

- гликогенолиз в печени и мышцах;
- липолиз в жировой ткани;
- секрецию глюкагона.

### **Соматотропный гормон**

*Увеличивает:*

- гликогенолиз в печени (через активацию образования глюкагона);
- липолиз в жировой ткани (через повышение чувствительности адипоцитов к адреналину и тиреоидным гормонам);
- активность инсулиназы печени, разрушающей инсулин;
- контринсулярное действие глюкокортикоидов.

## **Глюкокортикоиды**

*Увеличивают:*

- глюконеогенез в печени;
- липолитические эффекты адреналина и СТГ в жировой ткани.

*Снижают:*

- поступление глюкозы в мышцы, блокируя эффекты инсулина на уровне мембранных ферментов-переносчиков.

## **Тиреоидные гормоны**

*Увеличивают:*

- гликогенолиз в печени и мышцах;
- активность гексокиназы в кишечнике, обуславливающей усиление всасывания глюкозы в кровь;
- активность инсулиназы печени, разрушающей инсулин.

## **Гипогликемия, гипогликемическая кома**

**Гипогликемия** – состояние, при котором концентрация глюкозы в крови составляет *менее 2,75 ммоль/л*.

Содержание глюкозы в крови в интервале 2,75-3,3 ммоль/л хотя и является пониженным, однако при таких цифрах ее концентрации клинические симптомы гипогликемии могут отсутствовать (асимптоматическая гипогликемия) или иметь минимальную выраженность.

### **Причины гипогликемии:**

- Физиологическая гипогликемия наблюдается у здорового голодного человека. Она проходит после приема пищи.
- Патологическая гипогликемия может быть связана с внутренними причинами факторами или инициироваться экзогенно (лекарствами или алкоголем).

Гипогликемию натошак вызывают следующие заболевания и причины:

- тяжелые поражения печени и почек;
- гликогенозы;
- эндокринопатии, вызывающие недостаточную продукцию контринсулярных гормонов (недостаточность гормонов коры надпочечников, дефицит соматотропного гормона, гипофункция щитовидной железы) или избыточную продукцию инсулина (инсулинома);
- передозировка экзогенного инсулина и сахароснижающих препаратов (в особенности производных сульфонилмочевины);
- кахексия с истощением мышечной и жировой ткани;

- мезенхимальные опухоли (такие опухоли особенно активно потребляют глюкозу и, кроме того, часто вызывают метастатическую деструкцию желез-продуцентов контринсулярных гормонов, например, надпочечников);
- продолжительная физическая работа без адекватного алиментарного восполнения энергозатрат;
- длительная лихорадка (в особенности у истощенных больных);
- голодание (при нервной анорексии или из-за отсутствия аппетита при хронических заболеваниях, сопровождающихся ответом острой фазы).

У больных после операций на желудке (с резекцией желудка и гастроинтестинальным анастомозом) может развиваться постпрандиальная гипогликемия через 1,5-2 часа после приема пищи. Это связано со снижением резервуарной функции желудка, быстрым попаданием глюкозы в тонкий кишечник и выбросом нейропептидных гормонов, стимулирующих секрецию инсулина. Это состояние известно как «поздний демпинг-синдром».

Гипогликемия у новорожденных и грудных детей. Новорожденные более чувствительны к гипогликемии, чем взрослые, так как их мозг потребляет относительно большее количество глюкозы, чем любая другая ткань. Кроме того, у новорожденных детей ограничен кетогенез, поэтому кетоновые тела не могут заменить глюкозу в качестве энергетических субстратов для нейронов. В связи с этими особенностями, даже незначительно выраженная гипогликемия у новорожденных, при увеличении ее продолжительности может сопровождаться повреждением клеток центральной нервной системы с тяжелыми отдаленными последствиями.

С учетом быстроты развития и выраженности клинических признаков гипогликемии выделяют *синдромы острой гипогликемии и хронической гипогликемии*.

**Клинические признаки острой гипогликемии:**

1) симптомы, связанные с нарушениями в центральной нервной системе: слабость, головная боль, головокружение, нарушение зрения, психическая заторможенность (оглушенность, затуманенное сознание), амнезия, парестезии, гемипарезы, тошнота, рвота, судороги.

2) симптомы, связанные с активацией вегетативной нервной системы:

а) адренергические симптомы (отражают компенсаторную реакцию симпатической системы на гипогликемию): чувство голода, сердцебиение, тахикардия, тремор, атаксия, бледность, покалывание губ и пальцев;

б) холинергические симптомы (являются следствием дисбаланса в вегетативной нервной системе на фоне прогрессирующих нарушений в центральной нервной системе): потливость, тошнота, рвота.

Выраженность симптомов острой гипогликемии зависит от быстроты и степени падения уровня глюкозы.

При падении глюкозы *ниже 2,5 ммоль/л* может возникнуть гипогликемическая кома.

**Гипогликемическая кома** – крайняя степень нарушений при острой гипогликемии, заключающаяся в потере сознания с нарушением регуляции жизненно важных функций дыхания и кровообращения на фоне глубокого угнетения центральной нервной системы. Причиной гипогликемической комы является *абсолютная недостаточность глюкозы* для обеспечения энергетических процессов в нейронах центральной нервной системы, что может возникнуть при передозировке сахароснижающими препаратами у больных сахарным диабетом, при гиперинсулинизме.

Индуклируемый гипогликемией *энергодефицит* вызывает нарушение (угнетение) работы всех АТФ-азных ферментов, контролирующих клеточный гомеостаз (например, трансмембранных переносчиков ионов, ферментов-антиоксидантов). В результате этих изменений возникает повреждение клеток, причины которого прежде всего связаны с внутриклеточным накоплением осмотически активных ионов, провоцирующих внутриклеточный отек, а также с усилением процессов перекисного окисления липидов, повреждающих клеточные мембраны.

#### ***Признаки гипогликемической комы:***

- начало острое или постепенное;
- чувство голода, страха, слабость, потливость, сердцебиение, дрожь во всем теле, психомоторное возбуждение, неадекватное поведение, двоение в глазах;
- кожа бледная и влажная;
- тонико-клонические судороги;
- нарушение глотания;
- гипертонус сменяется гипертонией мышц;
- тахикардия, аритмия, гипотония;
- гипорефлексия, симптом Бабинского.

Окончательный диагноз гипогликемической комы может быть подтвержден только *лабораторно* при определении глюкозы крови.

#### ***Принцип патогенетической терапии:***

струйное внутривенное введение 40-60 мл 40% раствора глюкозы.

Клинические признаки *хронической гипогликемии* проявляются при умеренно выраженных гипогликемических состояниях, регулярно повторяющихся на протяжении относительно длительного периода.

К таким признакам можно отнести:

- изменения личности,
- потерю памяти,
- психоз, деменцию;
- у детей – задержку развития, умственное отставание.

### Гипергликемия

**Гипергликемия** – концентрация глюкозы в крови натощак *выше 5,5 ммоль/л*.

В зависимости от этиологических факторов различают следующие виды гипергликемий:

- Алиментарная (постпрандиальная, физиологическая). Возникает после приема больших количеств легко усвояемых углеводов в составе различных пищевых продуктов.
- Стрессовая. Обуславливается эффектами на углеводный обмен катехоламинов и глюкокортикоидов, усиленно образующихся при активации симпатической и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем в условиях стресса.
- Гипергликемия при патологической гиперпродукции контринсулярных гормонов. Причиной являются патологическая гиперфункция или опухоли эндокринных желез, образующих соответствующие контринсулярные гормоны
  - глюкагонома → глюкагон;
  - феохромоцитома → адреналин;
  - эозинофильная аденома гипофиза → соматотропный гормон;
  - тиреотоксикоз → тироксин, трийодтиронин;
  - опухоль пучкового слоя коры надпочечников → кортизол.
- Гипергликемия при сахарном диабете. Причиной гипергликемии при сахарном диабете является абсолютная и (или) относительная недостаточность инсулина.
- Сахарный укол (опыт К. Бернара) - механическое раздражение участка на дне 4-го желудочка продолговатого мозга, вызывающее длительную гипергликемию и гликозурию.

### Глюкозурия

При возрастании уровня глюкозы до значений, превышающих почечный порог (у взрослых более 9,9 ммоль/л), глюкоза появляется в моче.

Выделяют почечную глюкозурию, не связанную с уровнем глюкозы в крови. Она наблюдается:

- при врожденном отсутствии ферментов гексокиназы и фосфатазы (болезнь де-Тони-Дебре-Фанкони) или при блокаде канальцевых ферментов-переносчиков глюкозы веществами типа флоридзина (почечный сахарный диабет);



- при грубых повреждениях эпителия канальцев при заболеваниях почек или некоторых отравлениях, например, лизолом или ртутными препаратами.

При *почечной глюкозурии* содержание глюкозы в крови в большинстве случаев остается *нормальным*.

Таким образом, сама по себе обнаруживаемая глюкозурия не дает оснований ставить диагноз именно сахарного диабета. Тем не менее, присутствие глюкозы в моче является показанием к определению ее концентрации в крови для исключения/подтверждения наличия сахарного диабета.

### **Пентозурия**

**Пентозурия** — повышенное содержание в моче пентоз. Пентозурия может быть вызвана как употреблением в пищу фруктов, содержащих значительное количество пентоз (алиментарная пентозурия), так и нарушением углеводного обмена (идиопатическая пентозурия).

*Алиментарная пентозурия* может проявляться после употребления в пищу большого количества слив, вишен, винограда и фруктовых соков, при этом с мочой экскретируются неметаболизированные растительные пентозы - арабиноза и ксилоза. Поскольку эти моносахариды являются восстанавливающими сахарами, то они могут дать ложно-положительный результат при определении глюкозы в моче с использованием окисляющих реактивов (проба Ниландера).

*Идиопатическая пентозурия* наследуется по аутосомно-рецессивному типу и проявляется в экскреции с мочой L-ксилозулы в количестве 1-4 г в сутки и обусловлена нарушением «стыка» глюкуронового пути обмена глюкозы и пентозофосфатного пути.

### **Фруктозурия**

**Фруктозурия** – это группа болезней, объединенных одним признаком – значительным выделением фруктозы с мочой вследствие сниженного или полностью отсутствующего ее усвоения.

*Доброкачественная эссенциальная фруктозурия* не сопровождается симптомами, кроме наличия фруктозы в моче, что может привести к ложноположительному анализу на сахар.

*Наследственная непереносимость фруктозы* – заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу.

*Причина:* в основе лежит недостаточность или снижение активности фермента, расщепляющего фруктозу (фруктозо-1-фосфатацальдолаза). В итоге, фруктоза, накапливаясь в организме, оказывает токсическое действие.

*Клинические симптомы* появляются, когда детям начинают давать фруктовые соки. Развивается отсутствие аппетита, рвота, прекращение роста, частые обмороки, умственная отсталость. Без лечения дети погибают на 2-6 месяце жизни.

*Диагностика:* в моче обнаруживается фруктоза, в крови фруктоза повышена, глюкоза - понижена. Нагрузка фруктозой вызывает резкое ухудшение состояния.

*Лечение:* исключить из пищи фруктозу.

### **Галактоземия**

*Галактоземия* - наследственная ферментопатия (наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу), характеризующаяся нарушением нормального процесса углеводного обмена, а именно – метаболизма галактозы. Галактоза, поступающая с пищей в составе молочного сахара — лактозы, подвергается превращению, но реакция превращения не завершается в связи с наследственным дефектом ключевого фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы. Галактоза и её производные накапливаются в крови и тканях, оказывая токсическое действие на центральную нервную систему, печень и хрусталик глаза, что определяет клинические проявления болезни.

*Признаками* галактоземии являются непереносимость грудного молока и молочных смесей, рвота, анорексия, гипотрофия, желтуха, цирроз печени, спленомегалия, отеки, катаракта, задержка психомоторного развития.

*Скрининг* на галактоземию проводится всем новорожденным; дополнительное обследование включает определение уровня галактозы в крови и моче (галактозурия), проведение нагрузочных проб с галактозой и глюкозой, генетическое тестирование, УЗИ брюшной полости, ЭЭГ и др.

Основу *терапии* галактоземии составляет безлактозная диета, назначаемая с первых дней жизни ребенка.

# САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

## История изучения сахарного диабета

Изучение сахарного диабета можно условно разделить на 2 эпохи — «доинсулиновую» и «инсулиновую». Самое древнее известное современной науке описание сахарного диабета датировано 1550 годом до н.э. В середине XX века в Египте был найден древний документ, широко известный как «Папирус Эберса», в котором диабет описан как состояние, сопровождающееся обильным выделением мочи.

В «Трактате о медицине», датированном 20 годом н.э., Цельс описывал состояние, при котором выделяется большое количество мочи. Причиной болезни он считал несварение желудка.

В 30–50 годах н.э. Аретей Каппадокийский, сравнивая состояние организма с «прохождением воды по сифону», дал болезни название диабет (от греч. *diabaino* — проходить сквозь). Причиной также считал расстройство желудка, которое приводит к «растворению плоти и конечностей и превращению их в мочу».

В 1024 году Авиценна в «Каноне врачебной науки» писал: «Диабет — нехорошая болезнь. Иногда она приводит к изнурению и сухотке, так как вытягивает из тела много жидкости и препятствует получению им должного количества влаги от питья воды. Причина — состояние почек».

В 1848 году К. Бернар предложил концепцию внутренней секреции. Он установил, что печень играет роль депо углеводов и содержит «вещество, рождающее глюкозу» (гликоген). Выдвинул теорию гиперпродукции глюкозы в кровь как источника гипергликемии при сахарном диабете. По его мнению, различные воздействия на продолговатый мозг вызывают усиленный распад гликогена в печени с образованием глюкозы, её последующим поступлением в кровь и выделением с мочой.

В 1869 году Лангерганс в диссертации о микроскопическом строении поджелудочной железы, выполненной под руководством Р. Вирхова, впервые описал панкреатические островки. В дальнейшем эти скопления называли «островками Лангерганса».

В начале XX века Жан де Мейер – врач из Бельгии, дал этому веществу, которое предположительно снижало сахар крови, название «инсулин» (от латинского *insula* – остров). Интересно отметить, что название «инсулин» было принято еще до его выделения и клинического применения.

И. Меринг и О. Минковский (1889) удалили поджелудочную железу у собак, при этом они отметили у животных все признаки сахарного диабета, но одновременно отмечались тяжелые расстройства функции пищеварительной системы, животные при этом погибали. Причина гибели не была объяснена.

Следующим этапом в изучении роли поджелудочной железы в патогенезе сахарного диабета послужили работы отечественного ученого Л.В. Соболева. В

1901 году он провел эксперимент: перевязал выводной проток поджелудочной железы, надеясь получить модель сахарного диабета. При этом у животных отмечались лишь нарушения пищеварения за счет атрофии ацинозной части железы в результате ее самопереваривания протеолитическими ферментами. Другая часть железы - островковая, продуцирующая «активное противодиабетическое вещество», сохранилась. То есть он сделал заключение, что внутрисекреторная функция поджелудочной железы определяется островками Лангерганса. Своим блестящим экспериментом Л.В. Соболев предопределил открытие и пути получения «активного противодиабетического вещества». Им был предложен метод лечения больных сахарным диабетом с помощью вытяжки из поджелудочной железы новорожденных телят. Этот отечественный ученый, к сожалению, заболел и умер, и его исследования в нашей стране никто не продолжил.

Спустя 20 лет канадские ученые Ф. Бантинг и Дж. Маклауд начали работы по выделению инсулина. В качестве ассистента у них был студент Чарльз Бест. Позднее, в конце 1921 года химик Дж. Коллип изобрел метод, позволяющий получить более очищенный препарат из поджелудочной железы телят, пригодный для клинического использования. Первое клиническое испытание этого препарата было проведено в 1922 году, когда удалось продемонстрировать эффективное устранение глюкозурии у 14-летнего Леонарда Томпсона с тяжелой формой СД.

За открытие действия инсулина и его практическое применение при лечении сахарного диабета Ф. Бантинг, Дж. Маклауд, Б. Коллип и Ч. Бэст были удостоены Нобелевской премии в области медицины в 1923 году.

В 1955 году Фредерик Сангер, дважды лауреат Нобелевской премии, расшифровал структурную формулу инсулина, определив аминокислотную последовательность в его молекуле, состоящей из двух цепей, соединенных дисульфидными мостиками.

### **Воспроизведение сахарного диабета в эксперименте**

Основные сведения об этиологии и патогенезе сахарного диабета стали известны благодаря опытам на животных. Первая экспериментальная модель его была получена И. Мерингом и О. Минковским (1889) путем *удаления* у собак всей или большей части (9/10) поджелудочной железы. Эта форма экспериментального диабета характеризовалась всеми признаками, наблюдающимися у человека, но протекала более тяжело; всегда осложнялась высокой кетонемией, жировой инфильтрацией печени, развитием диабетической комы. В результате удаления всей поджелудочной железы организм страдал не только от инсулиновой недостаточности, но и от дефицита пищеварительных ферментов.

Широкое распространение получила модель аллоксанового диабета, возникающего при введении животным *аллоксана*. Это вещество избирательно повреждает  $\beta$ -клетки панкреатических островков (не влияя на экзокринную часть железы), блокируя SH-группы глутатиона, который необходим для обезврежи-

вания токсического аллоксана. В  $\beta$ -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы, где запасы SH-групп невелики, что приводит к повреждению  $\beta$ -клеток и снижению секреции инсулина. Эта модель имеет преимущества: аллоксан обладает высокой избирательностью действия и его удобно дозировать. Кроме того, аллоксан может образовываться в организме человека при нарушении пуринового обмена, тем самым объясняется один из механизмов возникновения сахарного диабета.

Другим химическим веществом, вызывающим сахарный диабет, является *дитизон*, связывающий цинк, участвующий в депонировании и секреции инсулина. Повреждает панкреатические островки антибиотик *стрептозотцин*. Сахарный диабет у животных может быть получен с помощью *антител* к инсулину. Такой диабет возникает как при активной, так и пассивной иммунизации.

Экспериментальный диабет развивается также при введении *контринсулярных гормонов*. Так, после длительного введения гормонов передней доли гипофиза (соматотропина, кортикотропина), как отмечено выше, может развиваться гипофизарный диабет. Введением гликокортикоидов можно добиться развития стероидного диабета.

### Этиология и патогенез сахарного диабета

Сахарный диабет – это заболевание, основным патогенетическим фактором в патогенезе которого является абсолютная или относительная инсулиновая недостаточность, ведущая к нарушениям обмена веществ.

Ведущим патогенетическим фактором в развитии сахарного диабета является *инсулиновая недостаточность*.

Существуют 2 формы инсулиновой недостаточности: панкреатическая и внепанкреатическая.

**Панкреатическая форма инсулиновой недостаточности** характеризуется *абсолютной инсулиновой недостаточностью*, в основе лежит деструкция  $\beta$ -клеток островков Лангерганса. В данном случае этиологические факторы действуют непосредственно на клетки поджелудочной железы, подавляя секрецию инсулина. Данная форма характерна для СД 1 типа - инсулинозависимого (ИЗСД). Клинически явный (манифестный) диабет возникает при разрушении 85-90%  $\beta$ -клеток.

**Внепанкреатическая форма инсулиновой недостаточности** характеризуется *относительной инсулиновой недостаточностью*. Относительная инсулиновая недостаточность означает не уменьшение содержания инсулина, а недостаточность эффекта действия инсулина, так как нарушен механизм реализации биологического действия гормона. Данная форма характерна для СД 2 типа - инсулинонезависимого (ИНСД).

Для 2 типа СД (ИНСД) характерна *инсулинорезистентность* – снижение реакции инсулиночувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации.

В общей структуре больных сахарным диабетом доля пациентов с СД 1 типа составляет 10-12%, с СД 2 типа – 85-90%, с другими (вторичными) типами СД – менее 1%.

### **Причины сахарного диабета 1 типа**

1. Кислородное голодание ткани железы (атеросклероз, спазм сосудов, кровоизлияние и т.д.) – сопровождается гипоксией островков Лангерганса, где в норме очень интенсивное кровообращение, что приводит к снижению секреции инсулина. Кроме того, при кислородном голодании дисульфидные группы в инсулине переходят в сульфгидрильные и он становится менее активным (не оказывает гипогликемического эффекта).

2. Разрушение ткани железы

2.1. Воспаление поджелудочной железы

2.2. Опухоль железы

2.3. Кровоизлияние

3. Истощение  $\beta$ - клеток островков (перенапряжение)

3.1. Алиментарный фактор - при избыточном употреблении в пищу легкоусвояемых углеводов, вызывающих гипергликемию, при переедании.

3.2. Гиперпродукция контринсулярных гормонов

4. Иммунный фактор

4.1. Аутоиммунная форма – характеризуется наличием антител к клеткам островков. При этом антитела к экзогенному инсулину отсутствуют. Данная форма нередко сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями.

4.2. Вирусиндуцированная форма – клетки железы приобретают антигенные свойства за счет поражения  $\beta$ -клеток тропными вирусами: вирусы эпидемического гепатита, эпидемического паротита, коревой краснухи.

5. Нарушение пуринового обмена - при образовании в организме аллоксана, близкого по структуре к мочевиной кислоте (уреид мезоксалевой кислоты).

6. Наследственная неполноценность инсулярного аппарата.

7. Нарушение обмена цинка, необходимого для конгломерации и депонирования инсулина.

8. Влияние некоторых лекарственных препаратов, подавляющих секрецию инсулина (гипотиазид, дилактин)

9. Дефицит аминокислот: лейцина, аргинина.

### **Причины сахарного диабета 2 типа**

Ведущим звеном патогенеза СД 2 типа является *инсулинорезистентность* (недостаточная чувствительность инсулинзависимых тканей к инсулину), со-

проводящаяся *относительной инсулиновой недостаточностью* даже на фоне компенсаторной гиперинсулинемии.

### ***Причины инсулинорезистентности.***

1. Избыточная продукция контринсулярных гормонов: СТГ, глюкокортикоидов, адреналина
2. Повышенная активность фермента инсулиназы – при усиленной продукции СТГ; при дефиците цинка и меди, которые в норме ингибируют инсулиназу.
3. Изменение активного центра гормона:
  - 3.1. Продукция гормона с измененной структурой в результате замены аминокислоты (например, фенилаланина на лейцин).
  - 3.2. Секреция проинсулина - с неотщепленным С-пептидом.  
Инсулин с измененной структурой сохраняет свое действие в отношении жировой ткани. Это может являться одним из механизмов ожирения при СД 2 типа (диабет тучных).
4. Нарушение в гормональном рецепторе
  - 4.1. Генетические:
    - нарушение синтеза субстрата инсулинового рецептора;
    - нарушение встраивания рецептора в мембрану клеток;
    - нарушение синтеза транспортных белков (GLUT-4);
    - нарушение передачи сигнала от рецептора в клетку;
    - нарушение синтеза ключевых ферментов внутриклеточного метаболизма (гликогенсинтетазы, пируватдегидрогеназы).
  - 4.2. Уменьшение абсолютного количества рецепторов к инсулину.
  - 4.3. Уменьшение плотности рецепторов к инсулину на мембране клеток.
  - 4.4. Нарушение способности рецепторов взаимодействовать с инсулином:
    - фиксация на поверхности рецептора гормонов-антагонистов;
    - фиксация АТ к рецептору (экранирование);
    - отсутствие посредников (простагландины,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ).
5. Нарушение связывания гормонов белками крови – увеличение инсулина в связанной с белком форме. Инсулин в прочной связи с белком также сохраняет свое действие в отношении жировой ткани.
6. Образование антител к гормону при его структурных изменениях.
7. Инсулинорезистентность при ожирении - при увеличении жировой ткани повышается количество адипоцитов, больше расходуется инсулина, островковый аппарат вынужден работать с перенапряжением.
8. Уменьшается активность инсулина при избыточном содержании свободных жирных кислот и кетоновых тел.
9. Нарушение метаболизма гормонов при печеночной недостаточности.

Со стороны островкового аппарата ответом на инсулинорезистентность является компенсаторное усиление секреции инсулина, что в течение определенного промежутка времени позволяет преодолевать имеющуюся инсулиновую резистентность и препятствовать развитию стойкой гипергликемии. Одна-

ко хроническая гиперинсулинемия уменьшает число рецепторов на клетках-мишенях (развивается десенситизация), в результате чего инсулинорезистентность усиливается.  $\beta$ -клетки постепенно утрачивают способность реагировать на гипергликемию, т.е. продуцируют количество инсулина, недостаточное для полной нормализации уровня глюкозы, имеющего постоянную тенденцию к возрастанию из-за существующей (и при этом нарастающей) инсулинорезистентности. Именно так возникает относительный дефицит инсулина на фоне компенсаторной гиперинсулинемии. Длительное активное компенсаторное функционирование  $\beta$ -клеток сопровождается их декомпенсацией, в результате чего в поздней стадии СД 2 типа инсулиновая недостаточность переходит из относительной в абсолютную, что диктует необходимость применения инсулинотерапии (как и при СД 1 типа).

### Отличия ИЗСД (1 типа) и ИНСД (2 типа)

<b>ИЗСД (I тип)</b>	<b>ИНСД (II тип)</b>
<b>1. Причины</b>	
Панкреатические	Внепанкреатические
<b>2. Дефицит инсулина</b>	
Абсолютный	Относительный
<b>3. Наличие аутоиммунного компонента в патогенезе</b>	
В 60-85% случаев в начале заболевания	Меньше, чем в 5% случаев
<b>4. Конкордантность у монозиготных близнецов</b>	
Примерно 50%	90-100%
<b>5. Возраст к началу заболевания</b>	
Чаще до 20 лет	Чаще старше 30 лет
<b>6. Масса тела к началу заболевания</b>	
Чаще снижена или нормальная	Чаще избыточная у 80% пациентов
<b>7. Течение</b>	
Нестабильное, склонное к кетоацидозу и кетоацидотической коме	Относительно стабильное, кетоацидоз редко, на фоне стресса
<b>8. Лечение</b>	
Диета + инсулин	Диета, либо диета с гипогликемизирующими лекарственными средствами, у 1/3 больных инсулин
<b>9. Осложнения</b>	
Микроангиопатии, ретинопатия, нефропатия, полиневропатия, кетоацидотическая кома	Макроангиопатия, артериальная гипертензия, атеросклероз, ИБС, ожирение, гипертосмолярная кома

### Нарушения обмена веществ при сахарном диабете

1. Углеводного
2. Липидного
3. Белкового



#### 4. Водно-солевого

### **Нарушения углеводного обмена**

1. Колебания уровня сахара в крови натощак
2. Нарушения толерантности к глюкозе (НТГ)
3. Гипергликемия
4. Глюкозурия
5. Увеличение в крови молочной и пировиноградной кислот

#### ***Жалобы больного:***

- сухость во рту,
- преходящее потемнение в глазах,
- полиурия,
- полидипсия,
- повышенный аппетит,
- сухость кожи.

#### ***Лабораторные данные:***

- тест толерантности к глюкозе:  
сахар крови натощак  $> 5,5$  ммоль/л,  
максимум гликемии через 1 час, превышает  $9,9$  ммоль/л,  
через 2 часа уровень гликемии  $> 7,8$  ммоль/л,
- содержание лактата в крови  $> 1,3$  ммоль/л.

Ранним признаком нарушения углеводного обмена является колебание глюкозы в крови натощак. При этом происходит изменение осмотических свойств плазмы и содержания воды в хрусталике (колебание оводнения хрусталика), что клинически проявляется периодическим потемнением в глазах натощак.

Следующим признаком нарушения углеводного обмена при инсулиновой недостаточности является снижение толерантности к глюкозе. Его можно выявить при проведении функциональной пробы – глюкозотолерантного теста.

### ***Глюкозотолерантный тест***

Глюкозотолерантный тест – оценка углеводного обмена, основанная на определении уровня глюкозы в крови натощак и после нагрузки. Данный тест позволяет выявлять скрытые формы сахарного диабета и нарушение толерантности к глюкозе. Тест показан пациентам, у которых уровень глюкозы крови находится в интервале между  $5,7$  и  $6,9$  ммоль/л. Кроме того, его назначают пациентам с высоким риском развития сахарного диабета: наследственная пред-

расположенность, ожирение, гипертоническая болезнь, выявленная ранее нарушенная толерантность к глюкозе.

Первоначально определяют концентрацию глюкозы натощак, затем пациент употребляет 75 г (1,75 г/кг) глюкозы, которая растворена в 200 мл воды. Через 30, 60, 90 и 120 минут после того, как пациент выпил раствор – проводят забор крови.

При проведении глюкозотолерантного теста необходимо соблюдение следующих условий:

- перед проведением теста пациент должен в течение 3-х дней потреблять с едой не менее 125 г углеводов.
- пробу проводят утром, при этом период голодания должен составлять 10-14 часов;
- на протяжении исследования пациент должен находиться в положении лежа или сидя.

В норме уровень глюкозы в крови при этом тесте достигает максимума через 30 минут, его величина не превышает *почечный порог* (9,9 ммоль/л). Концентрация глюкозы в крови возвращается к *должной* величине (6,7 ммоль/л) через 2 ч (табл. 1). Нарушенная толерантность к глюкозе с кривыми, располагающимися между нормальной и диабетической, может наблюдаться у людей, которые обладают повышенным риском развития сахарного диабета. В этом случае уровень глюкозы натощак может быть нормальным, максимальное увеличение ее концентрации наблюдается позже, через 2 часа содержание глюкозы в крови составляет от 7,8 до 11,1 ммоль/л. При сахарном диабете отмечается гипергликемия уже натощак (выше 6,7 ммоль/л), максимальный подъем уровня глюкозы происходит позже и превышает почечный порог, а через 2 ч после приема глюкозы ее концентрация превышает 11,1 ммоль/л (рис. 1).

Таблица 1

Показатели глюкозотолерантного теста  
капиллярная кровь (ммоль/л)

	Здоровые	НТГ	СД
Натощак	$\leq 5,55$	$\leq 6,7$	$\geq 6,7$
Через 2 часа	$\leq 7,8$	$\geq 7,8 < 11,1$	$\geq 11,1$

Важным критерием для выявления инсулиновой недостаточности служит определение содержания глюкозы в плазме крови натощак. В норме концентрация глюкозы в плазме натощак не превышает 5,55 ммоль/л.

Механизм *снижения толерантности к глюкозе и гипергликемии* при сахарном диабете связан:

- **с уменьшением утилизации глюкозы за счет**

1) снижения поступления глюкозы в ткани на окисление в результате уменьшения скорости гексокиназной реакции;

- 2) уменьшения синтеза гликогена в печени в связи с недостаточной активностью глюкокиназы и гликогенсинтетазы;
- 3) торможения перехода глюкозы в жир;
  - с увеличением синтеза глюкозы за счет
- 1) усиления глюконеогенеза;
- 2) активации распада гликогена.

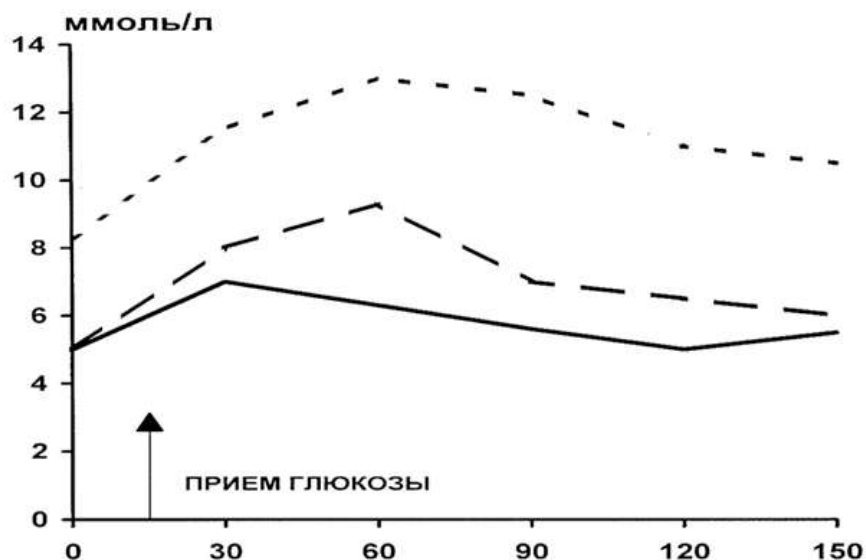


Рис. 6. Сахарные кривые в норме, при нарушении толерантности к глюкозе и при сахарном диабете. Пояснения смотрите в тексте.

### Значение гипергликемии в патогенезе сахарного диабета.

Гипергликемия играет саногенетическую и патогенетическую роль.

- Гипергликемия является признаком нарушения углеводного обмена.
- Вначале гипергликемию можно рассматривать как **компенсаторную реакцию** в ответ на внутриклеточную недостаточность глюкозы в инсулиночувствительных тканях, так как при этом создаются дополнительные условия проникновения глюкозы через клеточную мембрану по градиенту концентрации, то есть по законам диффузии.

**Снижение поступления глюкозы в инсулинозависимые ткани** (мышечную, жировую) из-за абсолютного или относительного дефицита инсулина сопровождается их энергетическим голоданием.

Для противодействия тканевому энергодефициту в организме активизируются **процессы, направленные на повышение уровня глюкозы в крови**:

- 1) возрастает секреция глюкагона, блокирующего сахароснижающий эффект инсулина, а также других контринсулярных гормонов – катехоламинов, кортизола и соматотропного гормона;
- 2) в печени и мышцах активизируется распад гликогена и ослабляется его синтез.
- 3) в кишечнике усиливается всасывание пищевой глюкозы в кровь, так как повышается активность глюкозо-6-фосфатазы;
- 4) усиливается глюконеогенез в печени и, в меньшей степени, в почках.

5) активируются процессы гликогенолиза (в печени и мышцах),  
 6) активируется протеолиз (в основном в мышцах) и липолиз (в жировой ткани), которые поставляют субстраты для образования глюкозы путем глюконеогенеза. В этом механизме немалая роль отводится контринсулярным гормонам, их выработка увеличивается в ответ на импульсы, поступающие из голодающих клеток.

- Гипергликемия служит показателем адекватной терапии.

Но в дальнейшем гипергликемия, связанная с недостаточностью инсулина, играет решающую *патогенетическую роль* в патогенезе сахарного диабета и его осложнениях.

Гипергликемия сопровождается:

- гиперосмолярностью плазмы крови, что приводит в последующем к дегидратации организма,
- образованием гликозилированных белков,
- образованием гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>).

**Гликированный гемоглобин** образуется при неферментативном гликозилировании гемоглобина. Определение гликированного гемоглобина имеет большое диагностическое значение, это *золотой стандарт гликемии* и отражает уровень глюкозы за 3 месяца. В норме он не должен быть больше 6%, а если уровень его составляет 7% и более, то это является основанием для постановки диагноза сахарного диабета (табл. 2).

Таблица 2

Терапевтические цели по гликемии при сахарном диабете  
 (Федеральная Целевая Программа «Сахарный диабет»)

Показатели углеводного обмена	Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
Гликогемоглобин (HbA <sub>1c</sub> )	< 6,5 %	6,5 – 7,4 %	> 7,5%
Гликемия (плазма) Натошак Через 2 часа после еды	≤ 6,0 ммоль/л < 7,7 ммоль/л	> 6,0 ммоль/л > 7,8 ммоль/л	> 7,0 ммоль/л > 9,0 ммоль/л

Основным методом профилактического контроля гликемии является поддержание нормального уровня гликированного гемоглобина (меньше 6,5%) на протяжении 5-10 лет. Если уровень его больше 7%, то угроза инфаркта миокарда увеличивается в 4-5 раз. При снижении гликированного гемоглобина на 1% микрососудистые осложнения уменьшаются на 35%, а общая смертность на

21%. Уровень гликированного гемоглобина может служить показателем адекватности терапии. Установлено что гликированный гемоглобин вызывает гемическую гипоксию и обладает нейротоксическим действием, повреждая нейроны головного мозга.

Определение гликированного гемоглобина имеет преимущества перед анализом крови на сахар натощак и перед 2-х часовым тестом на толерантность к глюкозе.

В чем заключаются эти преимущества:

- анализ можно сдавать в любое время, не обязательно натощак;
- он более точный, чем анализ крови на сахар натощак, позволяет раньше выявить диабет;
- проводить его быстрее и проще, чем 2-х часовой тест на толерантность к глюкозе;
- позволяет четко ответить на вопрос, есть у человека диабет или нет;
- помогает выяснить, насколько хорошо больной контролировал свой сахар в крови за последние 3 месяца;
- на показатель гликированного гемоглобина не влияет физическая нагрузка, стрессовые ситуации.

*Необходимо отметить, что анализ на гликированный гемоглобин не заменяет регулярного самоконтроля уровня гликемии, а дает дополнительную информацию о содержании сахара в крови.*

Патогенетическая роль гипергликемии при сахарном диабете заключается еще и в том, что увеличивается поступление глюкозы в клетки инсулинонезависимых тканей, в которые глюкоза поступает по градиенту концентрации, то есть по законам диффузии. К таким тканям относятся хрусталик глаза, нервная ткань, сосудистая стенка, семенные пузырьки. Эти ткани не имеют барьера проницаемости для глюкозы. При гипергликемии большое количество глюкозы поступает в клетки инсулинонезависимых тканей, в результате чего количество глюкозы превышает способность клеток тканей к фосфорилированию глюкозы. При этом усиливаются процессы превращения глюкозы в осмотически активные вещества (сорбитол, фруктоза). В клетках увеличивается концентрация глюко- и мукопротеидов. Эти вещества в соединительной ткани способствуют образованию гиалина, что сопровождается повреждением тканей органов, сосудов. Данный механизм лежит в основе кардиоваскулярной патологии (макро- и микроангиопатии), патологии сетчатки глаза, нижних конечностей, почек, неврологической симптоматики, ком.

Причинами **глюкозурии** при сахарном диабете являются:

- 1) гипергликемия, превышающая почечный порог, то есть максимальную величину реабсорбции глюкозы в почечных канальцах;
- 2) снижение возможности реабсорбции глюкозы в почечных канальцах в связи с уменьшением ее фосфорилирования (уменьшена скорость гексокиназной реакции).

В свою очередь глюкозурия всегда сопровождается соответствующей потерей воды с мочой (полиурией). Это приводит к развитию дегидратации, повышению осмотического давления плазмы и полидипсии.

При недостаточной выработке инсулина происходит торможение распада углеводов на этапе формирования *пировиноградной кислоты*, из-за малого количества фермента пируватдегидрогеназы. Нарушение углеводного обмена при сахарном диабете проявляется и *гиперлактацидемией*. Поступление из тканей в кровь молочной кислоты увеличивается вследствие преобладания анаэробного расщепления глюкозы. Гиперлактацидемия является следствием повышенного поступления в кровь молочной кислоты из скелетных мышц, селезенки, стенки кишечника, почек и легких. Увеличение в крови концентрации молочной кислоты приводит к усиленному поступлению ее в печень. Однако поступление молочной кислоты из тканей в кровь преобладает над ресинтезом ее в гликоген печени (скорость этого процесса при недостатке инсулина снижена), что поддерживает гиперлактацидемию.

В норме, при нормальном обмене веществ, в крови присутствуют лактат и пируват в соотношении 1:10. При нарушении обмена происходит смещение баланса в сторону лактата, увеличивая его содержание в 3 и более раз, что формирует в крови метаболический ацидоз. Резко кислая среда крови усиливает состояние инсулинорезистентности, так как инсулин теряет свою активность, что вновь ведет к усиленному синтезу лактата и формированию «порочного круга».

Несмотря на гипергликемию, у больных сахарным диабетом отмечается повышенный аппетит. Это объясняется тем, что глюкозы в клетку поступает недостаточно, увеличивается количество импульсов из «голодающих» клеток в вентролатеральные ядра гипоталамуса.

### **Нарушения жирового обмена**

1. Гиперлипидемия
2. Гиперкетонемия
3. Гиперхолестеринемия
4. Кетонурия
5. Жировая инфильтрация печени

#### ***Жалобы больного:***

- запах ацетона изо рта,
- тошнота, рвота,
- увеличение печени,
- периодическое дыхание Куссмауля.

#### ***Лабораторные данные:***

- содержание общих липидов в крови  $> 8$  г/л,
- содержание кетоновых тел в крови повышено.

**Гиперлипидемия** необходима для обеспечения организма энергией в условиях снижения утилизации глюкозы.

Гиперлипидемия связана с возрастанием липолиза и угнетением липогенеза.

Снижение *липогенеза* происходит за счет уменьшения образования нейтральных жиров из углеводов, жирных кислот и глицерина. Этот процесс является инсулинозависимым. Снижение липогенеза особенно проявляется у детей при СД 1 типа в виде исхудания. При СД 2 типа липотропный эффект инсулина частично сохраняется.

Механизм активации *липолиза* связан с дефицитом инсулина (он угнетает активность липазы жировой ткани) и избытком контринсулярных гормонов, которые мобилизуют свободные жирные кислоты из депо в жировой ткани и используют их в процессе глюконеогенеза.

Вначале усиленный липолиз рассматривается как компенсаторное явление, направленное на восполнение недостатка энергии. При этом происходит усиленное перемещение жиров из депо, свободные жирные кислоты поступают в кровь и далее в печень на окисление. Поэтому, гиперлипидемия является первым признаком нарушения жирового обмена. В печени, в отличие от жировой ткани, синтез триацилглицеридов не нарушен и даже усилен. Избыточное поступление в этот орган свободных жирных кислот провоцирует жировую инфильтрацию. Однако это не ранний признак, то есть жировая инфильтрация печени произойдет, если в эпителии выводных протоков поджелудочной железы нарушится продукция гормона **липокаина**, который стимулирует действие липотропных пищевых веществ, богатых метионином. Метионин является донатором метильных групп для холина, входящего в состав лецитина, который способствует выведению жира из печени.

Следующим признаком нарушения жирового обмена является *гиперкетонемия*. Печень переключает метаболизм поступающих в избытке свободных жирных кислот с процесса реэтерификации на их окисление с целью поддержания энергетического обмена в условиях внутриклеточного дефицита глюкозы.

При окислении жирных кислот образуется большое количество ацетилкоэнзимаА, который в условиях торможения липогенеза (из-за дефицита НАДФ•Н и торможения цикла Кребса) активно превращается в кетоновые тела (ацетоуксусную кислоту,  $\beta$ -оксимасляную кислоту и ацетон). Избыточное образование в печени кетоновых тел (кетогенез) начинает превышать способность к их утилизации и экскреции, что приводит к кетонемии, в результате чего нарушается кислотно-основное равновесие, истощаются щелочные резервы организма, развивается метаболический ацидоз и интоксикация. Именно этот механизм лежит в основе одного из тяжелейших острых осложнений СД – кетоацидотической комы. Кроме того, кетоновые тела в большой концентрации инaktivируют инсулин, создавая ещё большую его недостаточность, то есть формируется порочный круг.

В условиях избытка образования ацетил-коэнзима А и ацетоуксусной кислоты усиливается синтез холестерина, ЛПОНП и ЛПНП. *Гиперхолестеринемия* является одной из составляющих атеросклеротического поражения сосудов при СД.

Следующим признаком нарушения липидного обмена при сахарном диабете является *кетонурия*. Кетоновые тела выводятся с мочой, что с одной стороны снижает их токсическое действие, но в тоже время нарушает водно-электролитный баланс организма за счет:

- повышения осмотического давления первичной мочи – полиурия;
- выведения кетоновых тел с мочой в виде натриевых и калиевых солей.

### **Нарушение белкового обмена**

1. уменьшение синтеза белка,
2. увеличение распада белка,
3. гипо- и парапротеинемия,
4. снижение антителообразования,
5. ослабление иммунитета,
6. уменьшение регенерации,
7. гиперазотемия,
8. увеличение уровня остаточного азота в крови,
9. азотурия.

#### ***Жалобы больного:***

- исхудание,
- плохая заживляемость ран,
- гнойничковые заболевания кожи.

#### ***Лабораторные данные:***

- общий азот в крови  $> 0,87$  ммоль/л,
- увеличение содержания мочевины, креатинина, аммиака, аминокислот в крови,
- увеличение азотистых соединений в моче.

Уменьшение синтеза белка обусловлено

- уменьшением проницаемости клеточных мембран для аминокислот (инсулинозависимый процесс);
- недостаточным обеспечением синтетических процессов энергией;
- замедлением всасывания аминокислот в кишечнике.

При инсулиновой недостаточности выявляется гипопротеинемия, а также качественно изменённые необычные белки – парапротеины, гликированные белки.

Активация глюконеогенеза при СД сопровождается усилением распада белка (в особенности в мышечной ткани), при этом в крови и моче регистриру-



ется возрастание уровней мочевины и аминокислот. Азотистый баланс становится отрицательным, то есть выведение азота из организма превалирует над его поступлением.

Избыточный катаболизм белка и сниженный синтез затрудняют нормальное течение регенераторных процессов, с чем связывается плохое заживление тканей после их повреждения и склонность к генерализации процесса у больных СД.

У больных СД отмечается ослабление резистентности к инфекционным заболеваниям. Это объясняется тем, что отклонения в белковом обмене негативно сказываются на функционировании иммунной системы, в частности на образовании регулирующих иммунный ответ медиаторов белковой природы и антител. Активизации сапрофитной микрофлоры, вызывающей гнойничковые поражения кожи, способствует не только ослабление локального иммунитета, вызванное отклонениями белкового обмена, но и сама по себе гипергликемия, обеспечивающая благоприятную среду для условно патогенных микроорганизмов (в частности, стафилококка), активно использующих глюкозу. Эти же нарушения способствуют развитию дисбактериоза в урогенитальном тракте и кишечнике на фоне СД.

### ***Нарушение водно-электролитного баланса***

При СД возникает полиурия (выделение мочи более 2 л/сутки) и полидипсия. Полиурия возникает в результате осмотического диуреза, когда высокое осмотическое давление первичной мочи из-за глюкозурии препятствует обратному всасыванию воды в почечных канальцах. Кетоновые тела выводятся с мочой в виде натриевых солей, при этом также повышается осмотическое давление мочи, возникает полиурия, сопровождающаяся потерей натрия и изменением уровня электролитов, что нарушает работу нервной и мышечной ткани организма. Гиперосмолярная гипогидратация обуславливает последующие важные факторы патогенеза – гиповолемию, уменьшение объема крови и гипоксию. При этом у больных отмечается сухость кожи и слизистых оболочек.

### **Патогенез острых и хронических осложнений сахарного диабета**

При СД выделяют две группы осложнений: острые и хронические. Острые осложнения СД развиваются в течение часов или дней, хронические – в течение нескольких месяцев, лет или даже десятилетий.

### **Острые осложнения сахарного диабета**

К острым осложнениям СД относят кетоацидотическую, гиперосмолярную и гиперлактацидемическую комы.

**Кетоацидотическая кома** (истинная кома) занимает первое место по распространенности среди острых осложнений эндокринных заболеваний и типична для СД 1 типа. Смертность при этой коме достигает 6-10%, а у детей с СД 1 типа - это самая частая причина смерти. К развитию комы приводит быстро **прогрессирующий дефицит инсулина**.

*Предрасполагающими факторами являются:*

- назначение слишком малых доз инсулина при лечении;
- нарушение режима инсулинотерапии (пропуск инъекций, просроченный препарат инсулина);
- резкое возрастание потребности в инсулине, что имеет место при инфекционных заболеваниях, травмах и операциях, стрессах, сопутствующих эндокринных нарушениях с гиперпродукцией контринсулярных гормонов (тиреотоксикоз, акромегалия, феохромоцитомы, болезнь Кушинга), беременности;

**Основные звенья патогенеза:**

- интоксикация,
- гипоксия мозга,
- снижение энергетического обеспечения мозга,
- гиперкетонемия,
- гипергликемия,
- дегидратация клеток,
- метаболический ацидоз,
- гипонатриемия,
- гипокалиемия.

Развитие комы, прежде всего, связано с токсическим влиянием на ЦНС продуктов нарушенного обмена. Кетоацидотическая кома, как правило, является крайним выражением нарушения жирового обмена. Накопление в крови кетоновых тел вызывает токсическое действие. Ацетон оказывает непосредственное повреждающее действие на клетки ЦНС, растворяет структурные липиды мембран. Кетоновые тела подавляют активность ферментов ЦНС, а  $\beta$ -оксимасляная кислота обладает еще и наркотическим действием. Токсический эффект на центральную нервную систему связан и с нейротоксическим воздействием гликированного гемоглобина. В результате этих эффектов происходит резкое угнетение деятельности ЦНС. Усугубляется кома гипо-(де)гидратацией клеток, которая связана с гиперосмолярностью крови за счет гипергликемии и гиперкетонемии, а также с полиурией и рвотой. В развитии комы имеет значение и ухудшение усвоения калия клетками при инсулиновой недостаточности.

В механизме кетоацидотической комы немаловажное значение имеет метаболический ацидоз, связанный с накоплением кислых продуктов нарушенных

обменов. В условиях ацидоза снижается активность ферментных систем, особенно нервной системы, что вновь сопровождается накоплением токсических продуктов. В последующем происходит истощение щелочных резервов, что еще больше усугубляет ацидоз.

В механизме комы имеет значение нарушение электролитного баланса и энергетическое истощение клеток головного мозга вследствие развития кислородного голодания в связи с развитием сердечно-сосудистой и гемической гипоксий.

В тяжелых случаях гиповолемия приводит к снижению почечного кровотока, что сопровождается ослаблением фильтрации и олигурией. Почечная недостаточность влечет за собой рост азотемии и усугубление ацидоза из-за ослабления выведения почками азотистых метаболитов и секретируемых ионов  $H^+$ . Азотемия и ацидоз обуславливают нарушения во всех органах системы, при этом наибольшая угроза для жизни связана с подавлением функций центральной нервной системы, регулирующих кровообращение и дыхание.

#### ***Особенности клиники:***

- начало постепенное (полидипсия, полиурия, слабость, тошнота, потеря аппетита, сонливость),
- дыхание Куссмауля (редкое, глубокое, шумное),
- запах ацетона изо рта,
- снижение тонуса глазных яблок,
- зрачки узкие,
- кожа сухая бледная,
- гипотония мышц,
- тахикардия, гипотония,
- рвота, язык сухой,
- гипо-, арефлексия.

#### ***Лабораторные признаки:***

- гипергликемия,
- гиперкетонемия и кетонурия,
- ацидоз,
- гиперлипидемия,
- гиперхолестеринемия.

#### ***Принципы патогенетической терапии:***

заместительная терапия инсулином с глюкозой, восстановление объема жидкости, электролитов и рН.

***Гиперосмолярная кома*** у 30% больных оказывается первым проявлением СД 2 типа, т.е. почти у 1/3 больных с гиперосмолярной комой диагноз СД впервые ставится лишь в момент развития комы. Это приводит к тому, что смерт-

ность при гиперосмолярной коме достигает 30%, тогда как при «более ожидаемой» кетоацидотической коме у лиц, наблюдаемых по поводу СД 1 типа, смертность составляет не более 10%, то есть в 3 раза меньше.

Причина гиперосмолярной комы – *относительный дефицит инсулина*, вызванный инсулинорезистентностью. Чаще всего кома возникает в результате возрастания потребности в инсулине из-за усиления действия эндогенных контринсулярных гормонов или при сопутствующих эндокринных нарушениях (тиреотоксикоз, акромегалия, феохромоцитомы, болезнь Кушинга).

#### **Основные звенья патогенеза:**

- резкая гипергликемия,
- гиперосмолярность,
- дегидратация,
- гипоксия,
- отсутствие кетоацидоза,
- отек мозга,
- коллапс.

Данная кома характеризуется резко выраженными признаками: гиперосмолярность, гипергликемия и дегидратация. Чаще всего бывает без кетоацидоза, так как количество инсулина в организме *достаточно* для предупреждения процессов усиленного липолиза и кетогенеза, но *недостаточно* для противодействия нарастающей гипергликемии. Как правило, в патогенезе большая роль отводится действию контринсулярных гормонов. Провоцируется данная кома сопутствующими заболеваниями, особенно протекающими с дегидратацией (ожоги, рвота, диарея), а также при назначении глюкокортикоидов, диуретиков, инфузии большого количества солевых растворов и глюкозы. В патогенезе главная роль отводится дегидратации всех тканей, обусловливаемой гиперосмолярностью плазмы крови на фоне резко выраженной гипергликемии и уменьшения объема крови. Дегидратация структур головного мозга с резким падением внутричерепного давления приводит к общему угнетению центральной нервной системы, проявляющемуся в виде неврологических нарушений, нарастающего расстройства сознания, переходящего в его потерю, то есть в кому. Связанные с гиповолемией гемокоагуляционные нарушения могут провоцировать развитие ДВС-синдрома, артериальных и венозных тромбозов.

В последующем в связи с тем, что ткань мозга относится к инсулинонезависимой, поступление большого количества глюкозы сопровождается образованием значительного количества сорбитола, а клеточная аккумуляция сорбитола очень быстро может привести к отеку мозга с тяжелыми последствиями.

#### **Особенности клиники:**

- начало постепенное (общая слабость, полидипсия, полиурия, психические расстройства),

- гипертермия,
- сухость кожи и слизистых,
- учащённое глубокое дыхание без запаха ацетона,
- нистагм.

#### ***Лабораторные признаки:***

- очень высокая концентрация глюкозы и осмолярность плазмы,
- кетоацидоза нет,
- рН в норме.

#### ***Принципы патогенетической терапии:***

восстановление объема жидкости и осмотического давления крови путем введения гипотонического (0,45%) раствора хлорида натрия (2-3 литра), а также электролитов, препаратов инсулина короткого действия в малых дозах.

***Гиперлактацидемическая кома*** в чистом виде при СД встречается значительно реже, чем кетоацидотическая и гиперосмолярная комы и сопряжена с наибольшей частотой летальных исходов - смертность может достигать 80%. Накопление лактата в количестве, превышающем способность организма к его утилизации в печени и почках приводит к лактат-ацидозу, при котором содержание молочной кислоты возрастает.

#### ***Предрасполагающие факторы гиперлактацидемической комы:***

- любые состояния, сопровождающиеся выраженной тканевой гипоксией (шок, кровопотеря, тяжелая сердечная и легочная недостаточность). При этом компенсаторно активируется гликолиз, приводящий к накоплению молочной кислоты;
- тяжелые поражения печени и почек, т.е. органов, в которых метаболизируется молочная кислота;
- любые состояния, обуславливающие ацидоз со значениями рН < 7,2 (при рН < 7,2 подавляется распад лактата в печени и почках).

#### ***Основные звенья патогенеза:***

- гипоксия,
- увеличение лактата в крови,
- интоксикация,
- метаболический ацидоз.

#### ***Особенности клиники:***

- развитие медленное с постепенным прогрессированием симптомов ацидоза,
- кожа сухая, бледная,
- отсутствие мимики,
- зрачки широкие,

- изменение глубины и ритма дыхания (нередко типа Куссмауля),
- гипотония, тахикардия,
- гипо-, арефлексия, менингеальные симптомы.

Гиперлактацидемическая кома развивается быстро, обычно в течение нескольких часов. При осмотре больного признаки дегидратации выражены меньше и нет запаха ацетона в выдыхаемом воздухе (отличие от кетоацидотической комы).

***Принципы патогенетической терапии:***

оксигенотерапия, антибактериальная, антианемическая терапия, коррекция сердечной недостаточности, коррекция кислотно-основного состояния, восстановление водно-электролитного обмена.

### **Хронические осложнения сахарного диабета**

К хроническим осложнениям СД относятся:

- ангиопатии
- полинейропатии
- кардиоваскулярная патология
- артериальная гипертензия
- нефропатии
- диабетическая стопа
- ретинопатии

**1) ангиопатии**

- микроангиопатии
- макроангиопатии

***Патогенез микроангиопатии:***

1. Неферментативное гликозилирование белков базальных мембран капилляров, приводящее:

- а) к «сшивке» коллагена базальной мембраны сосудов с белками плазмы,
- б) к присоединению ЛПОНП к коллагену,
- в) к увеличению проницаемости базальных мембран,
- г) к выделению тканями факторов свертывания и тромбообразования,
- е) к запуску аутоиммунного процесса.

2. Накопление сорбитола в сосудистой стенке. В норме в сорбитол трансформируется не более 1-2% внутриклеточной глюкозы, а при диабетической гипергликемии уровень конвертации увеличивается в 8-10 раз за счёт активации альдозоредуктазы.

3. Аутоиммунное повреждение эндотелия.

4. Нарушение синтеза эндотелием оксида азота.

### ***Последствия микроангиопатии:***

- Набухание, утолщение и дистрофия эндотелия сосудов.
- Изменение строения белков базальной мембраны сосудов и приобретение ими антигенных свойств, что ведёт к иммуноопосредованному повреждению стенок микрососудов.
- Ишемия тканей, обусловленная уменьшением просвета сосудов за счет снижения образования оксида азота и утолщения сосудистой стенки. Указанные изменения ведут к нарушению транскапиллярного обмена и формированию микротромбов.

### ***Патогенез макроангиопатии:***

- увеличение концентрации глико- и мукопротеидов и отложение гиалина в базальных мембранах и интерстиции сосудов,
- аутоиммунное повреждение эндотелия,
- нарушение синтеза оксида азота эндотелием,
- дислипидемия (увеличение ЛПНП и ЛПОНП, снижение ЛПВП),
- окислительная модификация липопротеидов,
- стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток,
- наличие активированных форм тромбоцитов,
- накопление сорбитола в стенке артериальных сосудов,
- активация синтеза тромбоксана  $A_2$  тромбоцитами, что потенцирует вазоконстрикцию и адгезию тромбоцитов на стенках сосудов,
- окислительный стресс, который является следствием аутоокисления глюкозы при длительной гипергликемии. Появляются такие гликоокисленные продукты как белковые карбонилы, липидные пероксиды и др., повреждающие прямо и косвенно сосудистую стенку.

### ***Последствия макроангиопатии:***

Образование, кальцификация и изъязвление атеросклеротических бляшек, тромбообразование и окклюзия артерий, нарушение кровоснабжения тканей с развитием инфарктов и гангрены.

## **2) полинейропатии**

### ***Патогенез:***

- избыточное гликозилирование белков периферических нервов,
- деструкция миелинизированных волокон,
- образование антител к модифицированным белкам с развитием реакций иммунной аутоагрессии,
- отложение сорбитола в нейронах и клетках нейроглии,
- ухудшение интраневрального кровоснабжения:
  - а) следствие микроангиопатий,
  - б) снижения выработки оксида азота эндотелием,

- демиелинизация нервных волокон, замедление скорости проведения нервных импульсов.

**3) кардиоваскулярная патология** является основной причиной, вызывающей высокую летальность у больных сахарным диабетом.

Выделяют:

- нарушение деятельности сердца,
- артериальную гипертензию.

***Патогенез нарушений деятельности сердца:***

- возникновение дистрофических изменений в миокарде за счет
  - а) нарушения электролитного баланса,
  - б) избытка катехоламинов в крови, в результате чего могут возникнуть некрозы и инфаркты,
  - в) микро- и макроангиопатий,
  - г) вегетативной полинейропатии,
  - д) усиленного тромбообразования;
- возникновение эндокардитов, перикардитов бактериальной природы за счет
  - а) кетоацидоза,
  - б) почечной недостаточности,
  - в) снижения иммунитета.

Необходимо отметить, что у больных СД инфаркты миокарда могут протекать без болевого синдрома в связи с вегетативной кардиальной нейропатией, в результате которой поражаются чувствительные волокна.

***Патогенез артериальной гипертензии:***

- при недостатке инсулина снижается активность Na,K-АТФазы, в результате чего клеточное содержание натрия увеличивается, что приводит:
  - а) к повышению чувствительности гладкой мускулатуры сосудов к прессорным влияниям норадреналина и ангиотензина – II,
  - б) к стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки,
  - в) к повышению активности симпатической нервной системы,
  - г) к стимуляции активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы почек;
- снижение активности калликреин-кининовой системы в результате нефропатий;
- дисфункция эндотелия, связанная со снижением продукции оксида азота;
- увеличение тонуса сосудодвигательного центра в связи с накоплением аммиака в результате усиленного распада белка.

**4) нефропатии**



Нарушение функций почек - одна из частых причин инвалидизации и смерти при СД.

**Патогенез:**

- нарушение кровообращения почек, вследствие микро- и макроангиопатий,
- перегрузка работы почек за счёт необходимости фильтрации крови, содержащей повышенное количество глюкозы, кетоновых тел и других веществ,
- влияние токсических веществ,
- повышение артериального давления в результате активации реноваскулярного и ренопаренхиматозного механизмов развития артериальной гипертензии, что приводит к формированию порочного круга, значительно усугубляющего почечную недостаточность.

**5) диабетическая стопа**

**Факторы риска:**

- длительность сахарного диабета более 10 лет;
- возраст более 40 лет;
- атеросклероз артерий ног;
- гиперкератоз, мозоли, бурситы больших пальцев;
- тесная, неудобная обувь;
- плохо подстриженные ногти, недостаточная гигиена стоп;
- деформации стопы;
- микозы стоп и другие инфекции стоп;
- курение.

**Формы:**

- нейропатическая (язвы, остеоартропатии, отеки),
- ишемическая (гангрена).

**Патогенез:**

- ишемия (следствие микро-, макроангиопатий),
- нарушение трофики (следствие диабетической полинейропатии),
- инфекция,
- деструкция костной ткани, предплюсне-плюсневых суставов за счет:
  - а) недостаточного кровообращения,
  - б) нарушения иннервации,
  - в) усиления резорбции костной ткани (действие глюкокортикоидов),
  - г) ослабления построения костной ткани (снижение синтеза белка).

**б) ретинопатия**

Поражение сетчатки глаза при диабете выявляют примерно у 3% больных в дебюте заболевания, более чем у 40-45% спустя 10 лет, у 97% - после 15 лет болезни.

### **Патогенез:**

микроангиопатии в тканях глаза и гипоксия тканей глаза, особенно сетчатки.

## ДИАГНОСТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА

1. Клиническая картина «развернутого» СД складывается из типичных симптомов и жалоб больных, к которым относятся:

- жажда, сопровождаемая приемом больших количеств жидкости (полидипсия);
- увеличение суточного диуреза (полиурия); похудание (при СД 1 типа) или ожирение (при СД 2 типа) на фоне повышенного аппетита (полифагия);
- быстрая утомляемость, слабость;
- кожный зуд, фурункулез;
- сосудистые нарушения (ишемическая болезнь сердца, нарушение мозгового кровообращения, поражение периферических артерий, трофические язвы стопы);
- периферические нейропатии (нарушение чувствительности, снижение рефлексов);
- признаки нефропатии (протеинурия, почечные отеки, артериальная гипертензия);
- нарушения зрения (из-за прогрессирующей диабетической ретинопатии).

2. Для подтверждения диагноза сахарного диабета достаточно любых двух из приведенных ниже трех лабораторных критериев:

- уровень глюкозы плазмы натощак более 6,7 ммоль/л,
- через 2 часа после проведения теста на толерантность уровень глюкозы в плазме – более 11,1 ммоль/л,
- глюкозурия (в сочетании с полиурией).

## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

1. Этиологический - направлен на устранение причины на начальном этапе.
2. Патогенетический - направлен на разрыв патогенетических звеньев:
  - контроль и коррекция глюкозы плазмы крови,
  - коррекция водного и солевого обменов,
  - предотвращение острых и хронических (отдаленных) осложнений.
3. Симптоматическое лечение.

### **Основные принципы лечения сахарного диабета 1 типа:**

- Заместительная терапия - пожизненное, ежедневное и, чаще всего, многократное введение инсулина.

- Диетотерапия (ограничение богатых углеводами продуктов) как обязательный фон для инсулинотерапии.
- Дозированные физические нагрузки при соответствующих изменениях питания и доз вводимого инсулина.

### **Основные принципы лечения сахарного диабета 2 типа:**

Терапия СД 2 типа складывается из трех последовательно применяемых этапов. Переход с предыдущего этапа лечения к последующему осуществляется лишь при очевидной неэффективности ранее использованной терапии.

#### ***1-й этап лечения СД 2 типа***

*У лиц с нормальной массой тела:*

Диетотерапия (ограничение богатой углеводами пищи)

*У лиц с избыточной массой тела:*

Терапия ожирения:

- а) более активная диетотерапия (строгое ограничение общей калорийности пищи, углеводов и животных жиров);
- б) регулярные дозированные (лечебные) физические нагрузки;
- в) изменение стиля жизни, подразумевающее увеличение физической активности в быту и при проведении досуга;
- г) использование средств, подавляющих аппетит, препятствующих усвоению липидов и углеводов.

#### ***2-й этап лечения СД 2 типа***

Таблетированные сахароснижающие препараты:

- препараты, стимулирующие  $\beta$ -клетки: производные сульфонилмочевины, бигуаниды;
- препараты, повышающие чувствительность инсулинорецепторов мышечной и жировой ткани: тиазолидиндионы.

#### ***3-й этап лечения СД 2 типа***

Инсулинотерапия

Показатели эффективности терапии сахарного диабета отражены в табл. 3

Таблица 3

**ПОКАЗАТЕЛИ КОНТРОЛЯ  
КОМПЕНСАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА**

<b>Показатель</b>	<b>Степень риска</b>		
	<b>Низкий риск ангиопатии</b>	<b>Риск макро-ангиопатии</b>	<b>Риск микро-ангиопатии</b>
<b>Показатели углеводного обмена</b>			
НВА1с (%)	< 6,5	> 6,5	> 7,5
Гликемия натощак (ммоль/л) • в капиллярной крови	< 5,5	> 5,5	> 6,0
Постпрандиальная гликемия (через 2 часа после еды) (ммоль/л) • в капиллярной крови (самоконтроль)	< 7,5	> 7,5	> 9,0
Общий холестерин (ммоль/л)	< 4,8	4,8 – 6,0	> 6,0
Триглицериды (ммоль/л)	< 1,7	1,7 – 2,2	> 2,2
<b>Показатели контроля артериального давления</b>			
АД (мм рт.ст.)	< 130/80	<130-140/80 -85	>140/85
Индекс массы тела (кг/рост в м <sup>2</sup> )	Муж. < 25 Жен. < 24	Муж. < 27 Жен. < 26	Муж. > 27 Жен. > 26

## КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Каковы взаимоотношения между нервной и эндокринной регуляцией функций организма?
2. Как осуществляется регуляторное взаимодействие между железами внутренней секреции?
3. Нарушения действия каких гормонов приводит к патологии полового созревания?
4. В чем состоит единство и различие в механизме действия избытка СТГ в детском и взрослом организме?
5. В чем состоит синдром отмены гормонов?
6. Какие нарушения желез внутренней секреции сопровождаются гипергликемией?
7. Что такое стероидный диабет?
8. Объясните механизм отеков при микседеме.
9. Какие поражения эндокринной системы сопровождаются отложением жира по верхнему типу?
10. При каких патологиях эндокринной системы наблюдается остеопороз? Объясните механизмы возникновения остеопороза.
11. Какова этиология эндемического зоба?
12. Каковы механизмы ожирения при адипозо-генитальной дистрофии?
13. При каких видах патологии эндокринной системы возникают нарушения менструального цикла?
14. В каких случаях развивается плюригладулярный синдром?
15. Каковы отличительные признаки карликов при гипофизарном нанизме и карликов с недостаточностью щитовидной железы?
16. В чем заключается механизм обратной связи?
17. Каков механизм повышения температуры при гипертиреозе?
18. При каких видах патологии эндокринной системы развивается артериальная гипертензия?
19. При каких видах патологии эндокринной системы развивается артериальная гипотензия?
20. При патологии какой эндокринной железы появляется усиленная пигментация кожи?
21. Каков механизм развития мышечной слабости и головных болей при гигантизме?
22. Объясните, почему при первичном альдостеронизме не возникают отеки?

23. В чем заключается перmissive взаимодействие между гормонами?
24. Объясните механизм кальциноза при гиперпаратиреозе.
25. Объясните механизм гипотонии при тотальной недостаточности надпочечников?
26. Назовите причины гипогликемических состояний.
27. Какой механизм лежит в основе гипогликемической болезни Гирке?
28. При каком из эндокринных нарушений возможна гипергликемия?
29. Назовите причины панкреатической инсулярной недостаточности (сахарный диабет 1 типа).
30. Назовите причины внепанкреатической инсулярной недостаточности (сахарный диабет 2 типа).
31. Какой наиболее ранний признак нарушений углеводного обмена при сахарном диабете?
32. В чем заключается саногенетическая и патогенетическая роль гипергликемии?
33. Каков механизм глюкозурии при сахарном диабете?
34. Каковы признаки нарушений жирового обмена при сахарном диабете?
35. Назовите основные механизмы ожирения при сахарном диабете 2 типа.
36. В чем проявляется нарушение белкового обмена при сахарном диабете?
37. Что лежит в основе нарушений белкового обмена при сахарном диабете?
38. Назовите основные виды диабетических ком и их патогенез.
39. Назовите отдаленные последствия сахарного диабета и их патогенез.
40. Каков механизм нарушений сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете?
41. Назовите механизмы макро- и микроангиопатий.
42. Каков механизм артериальной гипертензии при СД?
43. Каков механизм полиурии при сахарном диабете?
44. Какова патогенетическая основа развития полинейропатий, ретинопатий, нефропатий и синдрома «диабетической стопы»?
45. Назовите методы получения сахарного диабета в эксперименте.

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

### 1. ВЫБЕРИТЕ СИМПТОМ ПЕРВИЧНОГО АЛЬДОСТЕРОНИЗМА

- 1) повышение артериального давления
- 2) олигурия
- 3) отеки
- 4) снижение внутрисосудистого объема крови
- 5) повышение натрийуреза

### 2. ВЫБЕРИТЕ СИМПТОМ, ХАРАКТЕРНЫЙ ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ КОРТИКО-СТЕРОИДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- 1) гипертензия
- 2) гипотензия
- 3) тахикардия
- 4) пигментация
- 5) гипергликемия

### 3. ВЫБЕРИТЕ ГОРМОН, ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ КОТОРОГО ПРИВОДИТ К НАРУШЕНИЮ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

- 1) СТГ
- 2) глюкокортикоиды
- 3) минералокортикоиды
- 4) адреналин
- 5) инсулин

### 4. ВЫБЕРИТЕ ПРИЗНАК НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ, ХАРАКТЕРНЫЙ ДЛЯ ГИПОПАРАТИРЕОЗА

- 1) повышение содержания фосфора в крови
- 2) повышение содержания кальция в крови
- 3) снижение содержания фосфора в крови
- 4) снижение содержания натрия и калия в крови
- 5) ацидоз

5. ВЫБЕРИТЕ ПРИЗНАК НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ, ХАРАКТЕРНЫЙ ДЛЯ ГИПЕРТИРЕОЗА

- 1) снижение основного обмена
- 2) снижение толерантности к глюкозе
- 3) гиперхолестеринемия
- 4) положительный азотистый баланс
- 5) повышение содержания кальция в крови

6. ВЫБЕРИТЕ ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЙ ПРИЗНАК КАРЛИКОВ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ГИПОФИЗА

- 1) умственная отсталость
- 2) повышение обмена веществ
- 3) гипофункция половых желез
- 4) слизистый отек
- 5) диспропорции в телосложении

7. ВЫБЕРИТЕ МЕХАНИЗМ ОБМЕННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ГИПЕРПРОДУКЦИИ СТГ

- 1) снижение анаболического эффекта
- 2) усиление липолиза
- 3) усиление поступления глюкозы в клетку
- 4) снижение интенсивности синтеза белка
- 5) ослабление липолиза

8. ВЫБЕРИТЕ НАРУШЕНИЕ, ПРИВОДЯЩЕЕ К РАЗВИТИЮ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

- 1) базофильная аденома гипофиза
- 2) эозинофильная аденома гипофиза
- 3) повышение связывания кортизола с транскортином
- 4) снижение продукции кортиколиберина
- 5) повышение чувствительности гипоталамических центров к кортизолу



9. ВЫБЕРИТЕ ИЗМЕНЕНИЕ, СВЯЗАННОЕ С НАРУШЕНИЕМ РЕАЛИЗАЦИИ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНА НА ПЕРИФЕРИИ

- 1) блокада гормона антителами
- 2) нарушение питания эндокринной железы
- 3) нарушение поступления с пищей углеводов, микроэлементов и др. веществ
- 4) поражение ткани эндокринной железы органоспецифическими антителами
- 5) наследственный дефект биосинтеза гормона

10. ВЫБЕРИТЕ МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ ПРИ АДИПОЗОГЕНИТАЛЬНОЙ ДИСТРОФИИ

- 1) повышенная возбудимость симпатических центров гипоталамуса
- 2) усиление эффекта соматотропного гормона
- 3) инертность симпатических центров гипоталамуса
- 4) повышение обмена веществ
- 5) ослабление эффекта инсулина

11. ВЫБЕРИТЕ ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЙ ПРИЗНАК КАРЛИКОВ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- 1) пропорциональное телосложение
- 2) вид "старообразных юнцов"
- 3) диспропорции в телосложении
- 4) полноценное умственное развитие

12. ВЫБЕРИТЕ СИМПТОМ, ХАРАКТЕРНЫЙ ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ КОРТИКОСТЕРОИДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- 1) гипертензия
- 2) тахикардия
- 3) гиперпигментация
- 4) полиурия
- 5) гипергликемия

13. ВЫБЕРИТЕ ГОРМОН, ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ КОТОРОГО МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К ФОРМИРОВАНИЮ ГИПЕРТЕНЗИЙ

- 1) инсулин
- 2) СТГ
- 3) эстрогены
- 4) паратгормон
- 5) минералокортикоиды

14. ВЫБЕРИТЕ МЕХАНИЗМЫ ОБМЕННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ

- 1) повышение реабсорбции фосфора в почечных канальцах
- 2) повышение активности лактат- и цитратдегидрогеназы
- 3) повышение активности щелочной фосфатазы
- 4) повышение образования фосфорно - кальциевых солей
- 5) повышение образования солей кальция с лимонной и молочной кислотами

15. ВЫБЕРИТЕ ПРИЗНАК НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ, ХАРАКТЕРНЫЙ ДЛЯ ГИПОТИРЕОЗА

- 1) повышение основного обмена
- 2) гипохолестеринемия
- 3) слизистый отек
- 4) повышение возбудимости ЦНС
- 5) тахикардия

16. ВЫБЕРИТЕ СИМПТОМ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЙ НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ДЕФЕКТ ФЕРМЕНТА 21 - ГИДРОКСИЛАЗЫ, УЧАСТВУЮЩЕГО В БИОСИНТЕЗЕ КОРТИЗОЛА У ДЕВОЧЕК

- 1) преждевременное половое созревание
- 2) снижение продукции АКТГ
- 3) снижение продукции андростендиона
- 4) усиление продукции АКТГ

5) гиперфункция половых желез

17. ВЫБЕРИТЕ МЕХАНИЗМ ОБМЕННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ГИПОПРОДУКЦИИ СТГ

- 1) повышение интенсивности синтеза белка
- 2) усиление липолиза
- 3) накопление в крови кетоновых тел
- 4) снижение интенсивности синтеза белка
- 5) гипергликемия

18. ВЫБЕРИТЕ ПРИЗНАК НАРУШЕНИЯ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА ПРИ ГИПОПРОДУКЦИИ АДГ

- 1) полиурия
- 2) олигурия
- 3) отеки
- 4) выделение мочи с высокой плотностью
- 5) повышение артериального давления

19. ВЫБЕРИТЕ ИЗМЕНЕНИЕ, СВЯЗАННОЕ С НАРУШЕНИЕМ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ САМОЙ ЭНДОКРИННОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- 1) нарушение инактивации гормона в печени
- 2) нарушение в активном центре гормона
- 3) блокада гормона антителами
- 4) нарушение гормональной рецепции в клетках органов - мишеней
- 5) поражение ткани эндокринной железы органоспецифическими антителами

20. ВЫБЕРИТЕ СИМПТОМ ВТОРИЧНОГО АЛЬДОСТЕРОНИЗМА

- 1) полиурия
- 2) отеки
- 3) повышение внутрисосудистого объема крови
- 4) повышение натрийуреза
- 5) понижение артериального давления

21. ВЫБЕРИТЕ СОСТОЯНИЕ, СОПРОВОЖДАЮЩЕЕСЯ ГИПОГЛИКЕМИЕЙ

- 1) введение аллоксана
- 2) гиперфункция щитовидной железы
- 3) тотальная недостаточность надпочечников
- 4) инсулярная недостаточность

22. ВЫБЕРИТЕ ЭФФЕКТ ИНСУЛИНА

- 1) активация липолиза
- 2) активация транспорта глюкозы в клетку
- 3) активация гликогенолиза
- 4) активация протеолиза
- 5) активация глюконеогенеза

23. ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ФАКТОРОВ ВНЕПАНКРЕАТИЧЕСКУЮ ФОРМУ ИНСУЛИНОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МОЖЕТ ВЫЗВАТЬ

- 1) повышение активности инсулиназы
- 2) переедание
- 3) образование в организме аллоксана
- 4) наследственная неполноценность инсулярного аппарата

24. ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ПРИЗНАКОВ ГТТ ДЛЯ КОМПЕНСИРОВАННОЙ ФОРМЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА ХАРАКТЕРНО

- 1) максимум содержания сахара в крови через 45 мин - 8,8 ммоль/л
- 2) максимум содержания сахара в крови через 90 мин - 12,2 ммоль/л
- 3) уровень сахара в крови через 2 часа после нагрузки - 5,4 ммоль/л
- 4) уровень сахара в крови через 2 часа после нагрузки - 3,9 ммоль/л

25. ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ, ВОЗНИКАЮЩИХ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ, МОЖНО СВЯЗАТЬ С НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

- 1) кетонемию

- 2) глюкозурию
- 3) фурункулез
- 4) гипопропротеинемию
- 5) гиперхолестеринемию

26. ОСНОВНЫМ МЕХАНИЗМОМ ГЛЮКОЗУРИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) нарушение проницаемости клубочкового фильтра
- 2) увеличенная фильтрация глюкозы
- 3) блокада ферментов почечных канальцев флоридзином
- 4) повышение активности почечной гексокиназы
- 5) разрушение канальцевого эпителия

27. СЛЕДСТВИЕМ НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ПАНКРЕАТИЧЕСКОМ ДИАБЕТЕ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) выделение жира с калом
- 2) жировая эмболия
- 3) кетонемия
- 4) нарушение переваривания и всасывания жиров

28. ВЕДУЩИЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР В РАЗВИТИИ КЕТОАЦИДОТИЧЕСКОЙ КОМЫ

- 1) гипергликемия
- 2) гиперкетонемия
- 3) азотемия
- 4) кетонурия
- 5) гипогликемия

29. ДЛЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ХАРАКТЕРНО НАРУШЕНИЕ ВОДНОСОЛЕВОГО ОБМЕНА В ВИДЕ

- 1) олигурии
- 2) анурии
- 3) полиурии

4) изостенурии

### 30. В ОСНОВЕ БОЛЕЗНИ ГИРКЕ ЛЕЖИТ

- 1) наследственный дефект фермента кислой альфа-глюкозидазы
- 2) наследственный дефект фермента амило-1,6-глюкозидазы
- 3) наследственный дефект фермента глюкозо-6-фосфатазы
- 4) наследственный дефект фермента глюкозо-6-липазы

### 31. ГИПЕРГЛИКЕМИЯ ВОЗМОЖНА

- 1) при введении аллоксана
- 2) при гиперинсулинизме
- 3) при гипофункции щитовидной железы
- 4) при гликогенозах
- 5) при отравлении флоридзином

### 32. МЕТОД ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

- 1) однократный прием большого количества глюкозы
- 2) введение флоридзина
- 3) введение инсулина
- 4) перевязка выводного протока поджелудочной железы
- 5) введение аллоксана

### 33. ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ФАКТОРОВ ПАНКРЕАТИЧЕСКУЮ ФОРМУ ИНСУЛИНОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МОЖЕТ ВЫЗВАТЬ

- 1) повышение активности инсулиназы
- 2) поражение островков бета-группы вирусами
- 3) нарушение гормональной рецепции в клетке-мишени
- 4) повышение в крови мышечного белка-синальбумина
- 5) отсутствие ферментов, освобождающих инсулин от связи с сывороточным белком

34. НАИБОЛЕЕ РАННИЙ ПРИЗНАК НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

- 1) гипергликемия
- 2) глюкозурия
- 3) снижение толерантности к глюкозе
- 4) гипогликемия
- 5) накопление в крови молочной и пировиноградной кислот

35. СНИЖЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ СЛЕДУЮЩЕЙ ОСОБЕННОСТЬЮ

- 1) пик максимального содержания сахара в крови через 30 минут после нагрузки
- 2) максимум содержания сахара в крови после нагрузки 8,8 ммоль/л
- 3) максимум содержания сахара в крови после нагрузки 12,2 ммоль/л
- 4) уровень сахара в крови через 2 часа после нагрузки 5,9 ммоль/л
- 5) уровень сахара в крови через 2 часа после нагрузки 4,4 ммоль/л

36. НАЗОВИТЕ ВЕДУЩИЙ МЕХАНИЗМ ГИПЕРГЛИКЕМИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

- 1) замедление скорости гексокиназной реакции
- 2) увеличение скорости гексокиназной реакции
- 3) ослабление глюконеогенеза
- 4) усиление гликогенеза
- 5) ослабление гликогенолиза

37. ВЫБЕРИТЕ ХАРАКТЕРНОЕ ИЗМЕНЕНИЕ МОЧИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

- 1) гематурия
- 2) кетонурия
- 3) цилиндрурия
- 4) протеинурия
- 5) снижение натрийуреза

38. В ОСНОВЕ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ПАНКРЕАТИЧЕСКОМ ДИАБЕТЕ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ МЕХАНИЗМОВ ЛЕЖИТ

- 1) нарушение переваривания и всасывания жиров
- 2) усиленный липогенез
- 3) усиленный липолиз
- 4) ослабленный липолиз
- 5) ослабленный кетогенез

39. СЛЕДСТВИЕ НАРУШЕНИЯ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

- 1) гиперпротеинемия
- 2) нарушение синтеза глюкозы
- 3) нарушение процессов регенерации
- 4) гипергликемия

40. МЕХАНИЗМ ПОЛИУРИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ СВЯЗАН

- 1) с недостаточной секрецией антидиуретического гормона
- 2) с усиленной секрецией антидиуретического гормона
- 3) с усиленной секрецией альдостерона
- 4) с недостаточной секрецией альдостерона
- 5) с повышением осмотического давления первичной мочи



## СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

### ЗАДАЧА № 1

Эндокринолог был срочно вызван в урологическое отделение к больному, поступившему в связи с почечной коликой.

Во время инструментального исследования почек больной потерял сознание, при этом АД снизилось до 40/00 мм рт. ст. В анамнезе шестилетний приём глюкокортикоидов по поводу неспецифического инфекционного полиартрита. В последние 3 дня глюкокортикоиды не принимал. Врач отмечает заторможенность больного, пульс 100 уд/мин, слабого наполнения. Суставы конечностей деформированы, припухлости и покраснения нет.

Каково заключение эндокринолога? Что послужило причиной резкого ухудшения состояния больного?

### ЗАДАЧА № 2

Объясните нарушение механизма обратной связи на примере наследственного дефекта биосинтеза гормона кортизола (дефект фермента 21-гидроксилазы).

### ЗАДАЧА № 3

У больного с недостаточностью коры надпочечников резко снизился уровень АД. При введении катехоламинов у него развилась токсическая реакция. Как можно объяснить наблюдаемый эффект?

### ЗАДАЧА № 4

Больной 32 лет жалуется на постоянную жажду, головные боли, слабость, обильное потоотделение. Три месяца тому назад перенёс черепно-мозговую травму. Других заболеваний не было.

При обследовании: правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожа сухая. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено. Пульс 78 уд/мин., АД – 130/80 мм рт. ст., диурез до 10 л/сутки.

При какой эндокринной патологии отмечаются указанные явления? Какие ещё количественные и качественные изменения мочи могут быть у данного больного?

### ЗАДАЧА № 5

У больного трёх лет отмечается отставание в физическом развитии, раздражительность, плохой сон, отсутствие аппетита, жажда, полиурия. В те-

чение суток пьёт до 3-4 литров воды. Сахар в моче не обнаружен. Реакция на введение экзогенного вазопрессина отрицательная.

Каков возможный механизм нарушений водно-солевого обмена, выявленных у ребёнка?

#### ЗАДАЧА № 6

Объясните патогенез ожирения при адипозогенитальной дистрофии.

#### ЗАДАЧА № 7

У больного выявлены увеличение размеров гипофиза и гиперплазия коры надпочечников. При дополнительном исследовании обнаружен ряд изменений:

- а) АД – 190 / 95 мм рт. ст.;
- б) содержание глюкозы 18,9 ммоль/л;
- в) глюкозурия;
- г) лунообразное лицо;
- д) рубцы багрового цвета на коже бёдер;
- е) гирсутизм.

При какой патологии эндокринной системы наблюдаются указанные изменения?

Перечислите основные механизмы развития артериальной гипертензии и других проявлений.

#### ЗАДАЧА № 8

Больная 25 лет, рост 110 см, телосложение пропорциональное, умственное развитие нормальное, молочные железы не развиты. При рентгенографии черепа над турецким седлом обнаружена обызвествлённая опухоль.

Содержание глюкозы в крови 3 ммоль/л. Основной обмен снижен на 15%.

В моче уменьшено содержание 17-кетостероидов.

Эстро- и андрогенные половые гормоны не обнаружены.

Какая эндокринная патология имеется в данном случае? Каков патогенез наблюдаемых изменений?

#### ЗАДАЧА № 9

У больного с гипофизарным нанизмом обнаруживается высокая концентрация СТГ в крови. Введение экзогенного гормона эффекта не даёт. Дайте объяснение.

### ЗАДАЧА № 10

Больной 26 лет обратился к врачу с жалобами на общую слабость, головные боли, изменения внешности, увеличение кистей рук и стоп. За 3 года размер обуви изменился с 39 до 42 размера. Врач отмечает у больного укрупнение черт лица, бочкообразную грудную клетку, утолщение ключиц. Кисти и стопы увеличены. Со стороны внутренних органов существенных изменений нет.

При избытке или недостатке какого гормона отмечаются подобные изменения? Как называется данная патология и чем она обусловлена? С чем связаны жалобы больного на общую слабость и головные боли? Каков патогенез указанных симптомов?

### ЗАДАЧА № 11

Объясните патогенез основных симптомов, развивающихся при гипопизарном нанизме:

- а) задержка и остановка роста костей, внутренних органов и мышц;
- б) тенденция к ожирению;
- в) недоразвитие половых желёз;
- г) внешний вид «старообразного юнца».

### ЗАДАЧА № 12

Опишите основные отличия карликов с поражением гипофиза от карликов с нарушением деятельности щитовидной железы.

### ЗАДАЧА № 13

У больного обнаружена опухоль коры надпочечников. Жалобы на быструю утомляемость, преходящие параличи мышц голени и предплечья. При дополнительном обследовании выявлено:

- а) АД – 205 / 110 мм рт. ст.;
- б) гипернатриемия;
- в) гипокалиемия;
- г) увеличение концентрации альдостерона в крови;
- д) полиурия.

Конкретизируйте локализацию опухоли. Объясните механизмы развития полиурии у данного больного. В каком случае повышение содержания альдостерона в крови не сопровождается полиурией, а приводит к развитию отёков?

#### ЗАДАЧА №14

Больная 14 лет жалуется на быструю утомляемость, понижение аппетита, тошноту. Полгода назад перенесла скарлатину. Врач отмечает у больной выраженную астению, мышечную слабость, потемнение кожных покровов, снижение АД, тёмную кайму на слизистой оболочке дёсен, со стороны внутренних органов существенных отклонений от нормы нет.

Для какой эндокринной патологии характерна данная симптоматика? Объясните патогенез астении и мышечной слабости, развивающейся у больной.

#### ЗАДАЧА № 15

Больная 14 лет жалуется на быструю утомляемость, понижение аппетита, тошноту. Полгода назад перенесла скарлатину. Врач отмечает у больной выраженную астению, мышечную слабость, потемнение кожных покровов, снижение АД, тёмную кайму на слизистой оболочке дёсен, со стороны внутренних органов существенных отклонений от нормы нет.

Для какой эндокринной патологии характерна данная симптоматика? Объясните патогенез астении и мышечной слабости, развивающейся у больной. Какую диету следует рекомендовать: богатую солями калия или натрия?

#### ЗАДАЧА №16

Больному с эндемическим зобом, который сопровождается гипофункцией щитовидной железы, и больному с тиреотоксикозом были назначены препараты йода.

Верны ли действия врача? Дайте патофизиологическое объяснение целесообразности этих действий

#### ЗАДАЧА № 17

У ребёнка обнаружена врождённая аплазия щитовидной железы.

Как называется синдром, развивающийся при этой патологии? Объясните патогенез таких симптомов как отставание в росте, умственная отсталость, слизистый отёк.

#### ЗАДАЧА № 18

Что лежит в основе болезни Хасимото? Какая эндокринная железа поражается при этом заболевании? Как изменяется функция этой железы?

### ЗАДАЧА № 19

С избытком или недостатком какого гормона связано развитие фиброзной остеодистрофии?

### ЗАДАЧА № 20

Больная С., 18 лет обратилась к врачу с жалобами на сильную слабость, ощущение во рту сухости, жажду, частые мочеиспускания, судороги в икроножных мышцах, исхудание, фурункулез. При обследовании было обнаружено: температура тела 37,20С, в легких дыхание везикулярное, пульс 80 уд. в мин, артериальное давление 120/80 мм рт. ст., живот мягкий, безболезненный, на спине и лице фурункулы.

1. О каком заболевании можно думать в данном случае?
2. Какие дополнительные исследования необходимы?

### ЗАДАЧА № 21

Пациент 20 лет обратился к терапевту с жалобами на сильную слабость, ощущение сухости во рту, жажду, частые мочеиспускания, исхудание. При обследовании было обнаружено: содержание глюкозы в крови 10,2 ммоль/л, гиперкетонемия, глюкозурия, кетонурия.

1. Для какого патологического процесса могут быть характерны данные симптомы?
2. Объясните механизм полиурии и полидипсии.

### ЗАДАЧА № 22

Больной И., 25 лет обратился к врачу с жалобами на общую слабость, ощущение сухости во рту, жажду, частые мочеиспускания, повышенный аппетит. Наблюдается помутнение хрусталика. При обследовании было обнаружено, что уровень глюкозы в крови равен 10,8 ммоль/л, сахар в моче -1,8 г/л, реакция на ацетон в моче +++, содержание кетоновых тел в крови и холестерина повышено.

1. О каком заболевании можно думать в данном случае?
2. Объясните механизм гипергликемии и глюкозурии.

### ЗАДАЧА № 23

Больная И., 31 год, обратилась к врачу с жалобами на общую слабость, ощущение сухости во рту, жажду, частые мочеиспускания, повышенный аппетит. Наблюдается помутнение хрусталика. При обследовании было обнаружено, что уровень глюкозы в крови равен 11,2 ммоль/л, сахар в моче 2,1 г/л, реакция на ацетон в моче +++, содержание кетоновых тел в крови и холестерина повышено.

Объясните механизм гиперкетонемии и холестеринемии при данной патологии.

### ЗАДАЧА № 24

Больной К., 50 лет жалуется на повышенную утомляемость, раздражительность, жажду (выпивает 3-4 литра в сутки), столько же примерно выделяет мочи.

Объективно: избыточная масса тела, на коже спины единичные гнойные высыпания. Со стороны сердечно-сосудистой системы и органов дыхания изменений не обнаружено. Анализ крови и мочи без патологии. Уровень сахара в крови натощак 6,3 ммоль/л. Толерантность к глюкозе определяется с помощью сахарной нагрузки: после приема глюкозы через 30 минут уровень сахара достиг 7,8 ммоль/л, через 1 час — 11,8 ммоль/л, через 2 часа уровень сахара в крови - 8,2 ммоль/л.

1. Оценить результаты пробы на толерантность к глюкозе.
2. О каком заболевании можно думать в этом случае?

### ЗАДАЧА № 25

Скорой помощью доставлена больная М., 27 лет без сознания. По словам родственников, страдает сахарным диабетом в течение 6 лет. Утром, в день госпитализации, после введения инсулина больная стала проявлять беспокойство, агрессивность, затем потеряла сознание. При осмотре кожные покровы влажные, покрыты липким потом, лицо гиперемировано. Тонус мышц повышен, отмечаются тонические и клонические судороги. Сухожильные рефлексы повышены. Зрачки широкие, реакция зрачков на свет живая, дыхание везикулярное. Пульс 120 уд. в мин. Тоны сердца приглушены. АД не удается измерить из-за судорог. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Сахар крови 2,1 ммоль/л. Больному струйно внутривенно введено 100 мл 40% р-ра глюкозы, однако симптомы не исчезли, в связи с чем проведено капельное в/венное вливание 1000 мл 5% р-ра глюкозы с добавлением сердечных средств. После проведения терапии состояние значительно улучшилось.

1. Какое осложнение сахарного диабета наблюдается?
2. Опишите патогенез данного осложнения.

### ЗАДАЧА № 26

Больная Х. неделю назад перенесла грипп. После исчезновения катаральных симптомов осталась слабость, вялость, повышенная сонливость, апатия, тошнота, иногда рвота, головная боль. Появились полиурия, полидипсия, сухость во рту, Анализ крови на сахар -14,8 ммоль/л, сахар в моче - 2 г/л, реакция на ацетон в моче ++. В крови обнаружено повышенное содержание холестерина, кетоновых тел.

1. Какое заболевание здесь можно предположить?
2. Какова этиология данного заболевания?

### ЗАДАЧА № 27

Больная Х. без сознания. В последнее время жаловалась на утомляемость, головные боли, боли в конечностях, жажду, частые мочеиспускания, повышенный аппетит. Появился запах ацетона изо рта. Лицо бледное, кожа сухая, холодная, неэластичная. Зрачки сужены. Мускулатура вялая, расслабленная. Дыхание шумное с удлиненным вдохом и коротким выдохом, каждому вдоху предшествует продолжительная пауза (дыхание Куссмауля). Живот вздут. Анализ крови на сахар: 14,8 ммоль/л, рН-7,0. В крови повышенное содержание кетоновых тел. Анализ мочи: сахар 2г/л, реакция на ацетон +++.

1. О каком патологическом процессе можно думать в данном случае?
2. Какое основное заболевание имеет здесь место?

### ЗАДАЧА № 28

В клинику поступил ребенок Р., возраст 1 год 1 мес. По развитию ребенок заметно отстает от сверстников. При обследовании обнаружено: печень больших размеров. В крови: глюкоза — 2,8 ммоль/л, рН — 7,3, содержание лактата повышено, холестерин — 8,8 ммоль/л.

1. О каком заболевании можно думать?
2. Объясните этиологию и патогенез данного заболевания.

### ЗАДАЧА № 29

У одной собаки перевязан проток поджелудочной железы, у второй удалено большая часть поджелудочной железы. Через 10 дней обеим собакам сделана нагрузка глюкозой с последующим определением уровня глюкозы в крови (через 30, 60, 90, 120 мин).

1. Какие возможные изменения можно ожидать в пробе на толерантность к глюкозе в том и другом случае?
2. В каком случае толерантность к глюкозе нарушится?

### ЗАДАЧА № 30

Какие из перечисленных заболеваний патогенетически могут быть связаны с сахарным диабетом и почему?

1. Подагра.
2. Атеросклероз.
3. Гепатит.
4. Фурункулез.
5. Микроангиопатии.
6. Тромбофлебит.

## ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ

<b>1</b>	1	<b>21</b>	3
<b>2</b>	2	<b>22</b>	2
<b>3</b>	1	<b>23</b>	1
<b>4</b>	1	<b>24</b>	2
<b>5</b>	4	<b>25</b>	2
<b>6</b>	3	<b>26</b>	2
<b>7</b>	2	<b>27</b>	3
<b>8</b>	1	<b>28</b>	2
<b>9</b>	1	<b>29</b>	3
<b>10</b>	3	<b>30</b>	3
<b>11</b>	3	<b>31</b>	1
<b>12</b>	3	<b>32</b>	5
<b>13</b>	5	<b>33</b>	2
<b>14</b>	5	<b>34</b>	3
<b>15</b>	3	<b>35</b>	3
<b>16</b>	4	<b>36</b>	1
<b>17</b>	4	<b>37</b>	2
<b>18</b>	1	<b>38</b>	3
<b>19</b>	5	<b>39</b>	3
<b>20</b>	2	<b>40</b>	5



## ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ

### ЗАДАЧА №1

У данного больного возникла острая сосудистая недостаточность, связанная с гипофункцией коры надпочечников. Критическое состояние развилось вследствие резкого прекращения приема глюкокортикоидов (синдром отмены). Это связано с тем, что длительный прием гормонов по механизму обратной связи вызвал снижение функции коры надпочечников, а растормаживание идет медленно и требует специальной схемы отмены гормона. Больному следует продолжить прием препаратов по схеме рекомендованной врачом.

### ЗАДАЧА №2

При дефиците 21-гидроксилазы кортизол не образуется, т.к. биосинтез прерывается на этапе образования прогестерона и 17-оксипрогестерона. По механизму обратной связи это растормаживает секрецию кортиколиберина в гипоталамусе, что ведет к увеличению выработки АКТГ, следовательно, идет стимуляция стероидогенеза до места блокады, а далее процесс переключается на биосинтез гормона, обладающего андрогенными свойствами. По механизму обратной связи андрогены включаются в регуляцию развития половых желез и приводят к выключению этой регуляции. При этом, когда рождается девочка, то отмечается гипоплазия женских половых желез, и одновременно за счет избытка андрогенов появляются признаки характерные для мужского пола, т.е. явление двуполости – гермафродитизма. Если рождается мальчик, то у него будет наблюдаться раннее половое созревание.

### ЗАДАЧА №3

Эффект действия катехоламинов реализуется только в присутствии физиологических концентраций глюкокортикоидов и минералокортикоидов, которые обеспечивают реабсорбцию  $\text{Na}^+$ , а ионы  $\text{Na}^+$  потенцируют действие катехоламинов, т.е. гормоны коры надпочечников играют перmissive роль по отношению к действию катехоламинов. Поэтому снижение концентрации кортизола и минералокортикоидов приведет к уменьшению или даже извращению действия катехоламинов. Т.е. указанная токсическая реакция связана с выпадением перmissive действия гормонов коры надпочечников.

#### ЗАДАЧА №4

При несахарном диабете. Полиурия при сахарном диабете сопровождается выделением мочи с низким удельным весом (в пределах 1,005 –1,012). Патологических составных частей в моче не обнаруживается.

В данном случае можно предполагать или недостаточное образование АДГ в супраоптических ядрах гипоталамуса или поражение супраоптико-гипофизарного тракта. В пользу такого предположения говорит то, что больной перенес черепно-мозговую травму. АДГ в норме повышает активность фермента гиалуронидазы, способствующего реабсорбции воды в дистальных канальцах почек. При недостаточной продукции АДГ снижается реабсорбция воды и развивается полиурия.

#### ЗАДАЧА №5

У больного обнаружено несахарное мочеизнурение. Проба с введением антидиуретического гормона извне позволяет дифференцировать уровень поражения. Отсутствие реакции на вазопрессин свидетельствует о том, что несахарный диабет у ребенка обусловлен нарушением чувствительности почечных канальцев к антидиуретическому гормону (нарушение взаимодействия гормон-рецептор).

#### ЗАДАЧА №6

Адипозо-генитальная дистрофия проявляется в виде гипогенитализма и ожирения с преимущественным отложением жира в нижней части живота, таза, верхней части бедер. В патогенезе играют роль:

- а) недостаточное образование в гипофизе или нарушение высвобождения жиромобилизирующих полипептидов или фрагментов молекул СТГ и АКТГ, которые активируют мобилизацию жира из депо, способствуют окислению жирных кислот;
- б) поражение трофических центров гипоталамуса, что снижает активирующее действие симпатической нервной системы на мобилизацию жира;
- в) усиление образования или повышение активности инсулина, который стимулирует переход углеводов в жиры.
- г) снижение обмена веществ (снижение тонуса СНС, СТГ, ГТГ).
- д) повышенный аппетит (поражение вентромедиальных ядер гипоталамуса).

### ЗАДАЧА №7

Речь идет о синдроме Иценко-Кушинга. При этом заболевании усиливается выработка АКТГ гипофизом, что, в свою очередь, приводит к увеличению выработки глюкокортикоидов пучковой зоной коры надпочечников.

АД повышается в результате:

- а) задержки воды в организме и увеличения объема крови;
- б) повышения чувствительности сосудистой стенки к катехоламинам за счет увеличения содержания натрия и перmissive действия глюкокортикоидов;
- в) усиления процессов возбуждения в ЦНС вследствие повышения концентрации аммиака в головном мозге;
- г) стимуляция выработки ренин – субстрата в печени под влиянием глюкокортикоидов.

### ЗАДАЧА №8

Указанные изменения свидетельствуют о поражении гипофиза, т.е. имеет место опухоль гормонально неактивная. У больной наблюдается гиподисфункция данной эндокринной железы. С недостаточностью тропных гормонов передней доли гипофиза – прежде всего АКТГ, СТГ, ТТГ, ГТГ этим объясняется: снижение роста, недоразвитие грудных желез, гипогликемия, снижение основного обмена. Подобные изменения наблюдаются и при хромофобной аденоме гипофиза, которая не секретирует гормонов, но сдавливает гипофиз и приводит к его гиподисфункции.

### ЗАДАЧА №9

Поскольку введение СТГ извне не дает эффекта, следовательно, снижена биологическая активность эндогенного СТГ. Связано это или с какими-то нарушениями в активном центре гормона, или с нарушениями связывания гормона с белками – переносчиками, генетическим, или при приобретенным дефекте в гормональном рецепторе клетки-мишени, поэтому гормон утрачивает способность к взаимодействию с рецептором и циркулирует в крови в высокой концентрации.

### ЗАДАЧА №10

При усиленной продукции гормона роста (СТГ) аденогипофизом. Заболевание называется акромегалией. Может быть обусловлено следующими причинами:

- 1) эозинофильная аденома гипофиза в гормонально активную стадию,

2) увеличение продукции соматолиберина гипоталамусом, что сопровождается гиперплазией эозинофильных клеток, продуцирующих СТГ.

Жалобы на слабость связаны со следующими причинами: в связи с жиромобилизующим действием СТГ увеличивается липолиз жировой ткани. Усиливаются процессы кетогенеза в печени. Развивается выраженный кетоз, ацидоз, интоксикация.

Выраженный липолиз приведет в дальнейшем к исхуданию больных, развитию у них общей слабости, а интоксикация ЦНС приведет к появлению головных болей, в дальнейшем может привести к развитию слабоумия.

### ЗАДАЧА №11

а) в основе лежит снижение интенсивности синтеза белка вследствие выпадения анаболического действия СТГ, нарушается синтез белков и соединительной ткани, что приводит к дряблости кожного покрова;

б) вследствие выпадения жиромобилизующего действия СТГ

в) как правило, сопровождается недоразвитием половых желез. Нарушается гормонообразующая функция половых желез вследствие снижения синтеза белка;

г) вследствие нарушенного полового развития у гипофизарных карликов сохраняются детские черты лица, что в сочетании с дряблостью кожи приводит к внешнему виду «старообразного юнца».

### ЗАДАЧА №12

И в том, и в другом случае наблюдается снижение роста, однако в случае недостаточности СТГ сохраняется пропорциональное сложение, у карликов с недостаточностью продукции тиреоидных гормонов пропорции тела нарушены. У гипофизарных карликов интеллект не страдает, у тиреоидных – снижение интеллекта вплоть до слабоумия. У тех и у других нарушена деятельность половых желез, но инфантилизм у гипофизарных карликов ведет к отсутствию детородной функции, а тиреоидные карлики – женщины сохраняют некоторую способность к деторождению. Характерен внешний вид больных: детские черты лица у гипофизарных карликов, что не характерно для тиреоидных.

### ЗАДАЧА №13

У больного аденома клубочковой зоны коры надпочечников, или первичный альдостеронизм

(синдром Конна);

Полиурия развивается в результате:

- а) увеличения фильтрационного давления;
- б) гипокалиемия приводит к снижению чувствительности канальцевого эпителия почек к АДГ;
- в) избыток минералокортикоидов по механизму обратной связи тормозит выработку АДГ.

В случае вторичного альдостеронизма, развивающегося при сердечной недостаточности, циррозе печени, нефротическом синдроме и ряде других заболеваний повышение содержания альдостерона сопровождается отеками. Это объясняется тем, что при вторичном альдостеронизме: 1) усиливается синтез ренин ангиотензина и альдостерона в результате ишемии почек; 2) нет полиурии, т.к. уменьшается ОЦК; 3) поэтому увеличенная реабсорбция натрия и воды приводит к развитию отеков.

#### ЗАДАЧА № 14

Для хронической надпочечниковой недостаточности (болезни Аддисона). В основе развития астении и мышечной слабости лежат следующие механизмы:

- 1) уменьшение сократительной способности мускулатуры вследствие задержки  $K^+$ ;
- 2) потеря  $Na^+$  обуславливает уменьшение активности симпатических окончаний, нарушает формирование биопотенциалов в мышечной ткани.

Эти два эффекта связаны с выпадением действия минералокортикоидов. В связи с недостаточной продукцией сетчатой зоны андростерона снижается синтез белка в мышечной ткани.

Кроме того, в основе общей слабости и быстрой утомляемости при болезни Аддисона лежит падение артериального давления, а также гипогликемия вследствие нарушения продукции глюкокортикоидов.

#### ЗАДАЧА №15

Для хронической надпочечниковой недостаточности (болезни Аддисона). Предпочтение соленой пищи объясняется возрастанием потребности организма в солях  $Na^+$ , т.к. последний в условиях гипопродукции альдостерона усиленно выводится из организма.

При этом задерживаются в организме ионы  $K^+$ , что ведет к гиперкалиемии. Поэтому следует рекомендовать диету, богатую солями  $Na^+$  и с ограничениями  $K^+$ .

### ЗАДАЧА № 16

При эндемическом зобе нарушается синтез гормонов щитовидной железы из-за алиментарной недостаточности йода в организме. Назначение йодистых препаратов в данном случае носит заместительный, компенсаторный характер.

При тиреотоксикозе приемом йодистых препаратов достигается избыточный уровень йода в организме, в результате чего по механизму обратной связи будет тормозиться секреция тиреоидного гормона, который непосредственно регулирует синтез гормонов щитовидной железы, и тем самым будет уменьшаться содержание тиреоидных гормонов в крови.

Кроме того, высокая концентрация йодидов в щитовидной железе тормозит отщепление тиреоидных гормонов от молекулы тиреоглобулина.

### ЗАДАЧА №17

У ребенка кретинизм. Кретинизм характеризуется выраженным отставанием в росте, умственной неполноценностью и рядом других проявлений. В основе отставания в росте лежат следующие механизмы: снижение белкового обмена его анаболической фазы, задержкой роста трубчатых костей, нарушение окостенения хряща. Умственная недостаточность является следствием падения тонуса ВНС, преобладанием процессов торможения над процессами возбуждения ЦНС, гипогликемии, падением концентрации  $\text{NH}_3$  в мозге, оказывающих возбуждающее действие на ЦНС.

### ЗАДАЧА №18

Тиреоидит Хасимото связан с образованием аутоантител. Антитела вырабатываются на тиреоглобулин, коллоид фолликулярного эпителия, микросомы эпителия. При этом изменяется строение железы, она инфильтрирована лимфоцитами, количество фолликулов постепенно уменьшается и они замещаются соединительной тканью. Это приводит к постепенному снижению функции железы вплоть до развития микседемы.

### ЗАДАЧА №19

Фиброзная остеодистрофия развивается при гиперпродукции паратгормона. Ее патогенез связан с нарушением обмена Са и Р. При гиперпродукции паратгормона содержание фосфора в плазме снижается, т.к. тормозится его реабсорбция в почечных канальцах. Концентрация Са в крови возрастает по следующим причинам: 1) усиливается реабсорбция Са в почках; 2) увеличивается всасывание Са в кишечнике; 3) паратгормон инактивирует в костной ткани, лактико- и цит-

ратдегидрогеназу, в результате в костной ткани накапливаются молочная и лимонная кислоты. Развивается местный ацидоз, что приводит к снижению активности щелочной фосфатазы, которая влияет на отщепление фосфорной кислоты от органических соединений, при этом образуются фосфорно-кальциевые соли, которые составляют основу костной ткани. В результате гиперпродукции паратгормона увеличивается количество солей Са с молочной и лимонной кислотами, они хорошо растворимы, вымываются из костей, вызывая их деминерализацию. Кроме того усиливается резорбция кости вследствие увеличения количества остеокластов и тормозится их переход в остеобласты, в результате снижается построение костной ткани, замещение ее фиброзной. Развивается фиброзная остеодистрофия.

#### ЗАДАЧА №20

- 1) В данном случае можно думать о сахарном диабете.
- 2) Необходимо провести следующие исследования:
  - а) тиреотропный гормон,
  - б) определение сахара в крови и в моче,
  - в) определение содержания молочной и пировиноградной кислот в крови,
  - г) определение уровня холестерина, свободных жирных кислот и общего белка.

#### ЗАДАЧА №21

- 1) В данном случае можно думать о сахарном диабете.
- 2) Полиурия объясняется:
  - а) повышением осмотического давления первичной мочи;
  - б) увеличением фильтрационного давления в почках в связи с увеличением объема циркулирующей жидкости (за счет гиперосмолярной дегидратации тканей);
  - в) увеличением свободной воды в связи с усиленным распадом высокомолекулярных соединений: жиров, белков, гликогена.Жажда связана с потерей жидкости в результате полиурии и за счет раздражения осморцепторов вследствие гиперосмолярности крови.

#### ЗАДАЧА №22

- 1) В данном случае можно думать о сахарном диабете.
- 2) В основе фурункулеза лежит уменьшение сопротивляемости организма к инфекции в результате снижения иммунобиологической реактивности в связи с уменьшением синтеза антител (в основе - нарушение белкового обмена). Из-за

нехватки энергии и недостаточной проницаемости клеточной мембраны для аминокислот снижается синтез белка. Распад белка усилен (для обеспечения глюконеогенеза).

#### ЗАДАЧА №23

Гипергликемия связана с основным патогенетическим звеном - инсулиновой недостаточностью. Недостаток инсулина сопровождается усилением синтеза глюкозы (усилены гликогенолиз, глюконеогенез) и ослаблением утилизации глюкозы (т.к. снижена проницаемость клеточных мембран для глюкозы, снижен синтез гликогена и уменьшено превращение глюкозы в жиры).

Глюкозурия связана:

- 1) с избытком глюкозы в первичной моче, превышающей предел работоспособности ферментных систем,
- 2) с понижением активности ферментов, участвующих в механизме реабсорбции глюкозы в почечных канальцах.

#### ЗАДАЧА №24

- 1) Выявлено снижение толерантности к глюкозе. Это выражается в том, что медленно нарастает уровень сахара в крови, максимум отмечается на 60 минуте (в норме на 30-45 мин), превышает почечный порог и не возвращается через 2 часа к должной величине. Сахарная кривая высокая и пологая.
- 2) Можно предположить скрытую форму сахарного диабета (компенсированный диабет).

#### ЗАДАЧА №25

- 1) В данном случае имеет место гипогликемическая кома.
- 2) Она вызвана передозировкой инсулина который:
  - а) усиливает утилизацию глюкозы, способствует превращению глюкозы в гликоген и жиры.
  - б) уменьшает синтез глюкозы (затормаживает глюконеогенез и гликогенолиз).

#### ЗАДАЧА №26

В данном случае панкреатическая форма сахарного диабета вирусной этиологии.

#### ЗАДАЧА №27

- 1) Основным заболеванием является сахарный диабет.



2) У больной в данном случае имеет место кетоацидотическая кома.

Патогенез комы:

В основе кетоацидотической комы лежит нарушение деятельности ЦНС, связанное с интоксикацией кетоновыми телами, которые накапливаются в большом количестве в крови в результате нарушения жирового обмена.

Кроме того, в условиях развивающегося при диабете ацидоза падает активность ферментных систем ткани. Развивается энергетическое и кислородное голодание клеток ЦНС, возникает клеточная дегидратация и уменьшается содержание ионов  $K^+$  в клетках ЦНС (за счет потери электролитов с мочой и нарушения деятельности K-Na насоса).

#### ЗАДАЧА №28

1) Эта болезнь относится к гликогенозам и называется болезнь Гирке.

2) В основе ее лежит наследственный дефект фермента глюкозо-6-фосфатазы, которая участвует в дефосфорилировании гликогена, т.е. расщепляет его до глюкозы. В данном случае этот процесс нарушен, поэтому в печени много гликогена, она увеличена в размерах, в крови содержание глюкозы снижено. Страдают вторично и другие функции печени, в результате гипогликемии нарушается питание органов и тканей, ребенок отстает в развитии.

#### ЗАДАЧА №29

Сахарные кривые будут неодинаковы у собак. У животного с перевязанным выводным протоком поджелудочной железы - ГТТ будет соответствовать норме. У животного с удаленной поджелудочной железой толерантность к глюкозе снижена - более медленное нарастание уровня сахара в крови, максимум превышает почечный порог, через 2 часа не возвращается к должному уровню.

Кривая высокая и пологая. Это связано с недостаточностью инсулина в результате развития сахарного диабета после удаления поджелудочной железы.

#### ЗАДАЧА №30

1,2,4,5

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

### Основная:

1. Патология. Под ред. Новицкого В.В., Гольдберга Е.Д., Уразовой О.И. В 2 томах. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2013.
2. Литвицкий П.Ф. Патология. В 2 томах. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2012.

### Дополнительная:

1. Патология. Под редакцией Пальцева М.А., Паукова В.С. В 2 томах. – М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2012.
2. Клиническая патология. Под ред. Черешнева В.А., Литвицкого П.Ф., Цыгана В.Н. – М.: СпецЛит. – 2015. – 472 с.
3. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 752 с.