

ОСНОВЫ эндокринологии

Джон Ф.Лейкок
Питер Г.Вайс

Essential Endocrinology

Third Edition

JOHN F. LAYCOCK

*Senior Lecturer, Department of Physiology, Charing Cross and Westminster
Medical School, London*

PETER H. WISE

Consultant Endocrinologist, Charing Cross Hospital, London

Oxford New York Tokyo

OXFORD UNIVERSITY PRESS

1996

ОСНОВЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

ДЖОН Ф.ЛЕЙКОК

ПИТЕР Г.ВАЙС

*Перевод с английского
д-ра мед.наук, профессора В.И.Кандрора*

*Под редакцией
академика РАМН И.И.Дедова*



МОСКВА "МЕДИЦИНА" 2000

УДК 616.43(075.8)

ББК 54.15

Л42

Издание рекомендовано для перевода

академиком И. И. Дедовым,

директором Эндокринологического научного центра РАМН

Лейкок Дж. Ф., Вайс П. Г.

Л42 Основы эндокринологии: Пер. с англ. — М.: Медицина, 2000. — 504 с.: ил.

ISBN 5-225-00514-4

ISBN 0-19-262471-7

Руководство отражает новейшие достижения теоретической и практической эндокринологии. Обилие иллюстраций способствует восприятию текста.

Книга рассчитана на студентов и аспирантов медико-биологического профиля и может служить справочником для практикующих врачей.

ББК 54.15

ISBN 5-225-00514-4

© John Laycock and Peter Wise, 1996

ISBN 0-19-262471-7

© В. И. Кандрор, перевод на русский язык, 2000

© И. И. Дедов, предисловие, 2000

This translation of Essential Endocrinology originally published in English in 1996 is published by arrangement with Oxford University Press

Настоящее издание перевода книги Essential Endocrinology, первоначально изданной на английском языке в 1996 г., публикуется по соглашению с издательством «Oxford University Press»

Содержание

Предисловие к русскому изданию	6
Предисловие к третьему изданию	7
1. Синтез, запасание, секреция и транспорт гормонов	8
2. Механизмы действия гормонов	26
3. Регуляция эндокринной системы	42
4. Гипоталамо-гипофизарная ось	55
5. Кора надпочечников	131
6. Мозговое вещество надпочечников	176
7. Эндокринология размножения у мужчин	190
8. Эндокринология размножения у женщин	212
9. Щитовидная железа	262
10. Регуляция кальциевого обмена; кости и нарушения их метаболизма	311
11. Поджелудочная железа (1): регуляция обмена веществ, сахарный диабет и гипогликемия	352
12. Поджелудочная железа (2): другие панкреатические пептиды и связанные с ними синдромы	406
13. Рост и развитие	414
14. Нарушения липидного обмена; ожирение	436
15. Эктопические гормональные синдромы: продукция гормонов опухолями неэндокринных тканей	457
16. Множественные эндокринные синдромы	465
17. Специальные тесты и приемы, используемые для оценки эндокринных функций	477
Приложение	499

Предисловие к русскому изданию

Отечественная литература, к сожалению, крайне бедна учебниками и руководствами по эндокринологии, чрезвычайно быстро развивающейся области медицинской науки. Это в существенной мере ограничивает знания студентов и врачей не только в данной конкретной дисциплине, но и в фундаментальных разделах современной биологии, поскольку именно эндокринология является в настоящее время мощной «точкой роста» молекулярно-биологических сведений.

Несомненное достоинство предлагаемого руководства заключается в доступности и лаконичности изложения довольно сложного материала, дидактической направленности текста и органическом сочетании фундаментальных и практических сведений. Разделы по физиологии, предваряющие описание клиники эндокринопатий, на хорошем уровне знакомят читателя с основами функционирования желез внутренней секреции в норме, закономерностями их регуляции, процессами биосинтеза и секреции гормонов. Достаточно подробно освещаются вопросы передачи информации в клетке и межклеточных взаимодействий. Такие сведения полезны не только студентам-медикам, но и практикующим врачам для профессионального подхода к коррекции эндокринных нарушений.

В клинических разделах сжато, но достаточно полно представлены данные о патогенезе и симптоматике основных заболеваний эндокринной системы, приведены алгоритмы диагностики и ориентировочные схемы лечения этих заболеваний с указанием терапевтических перспектив. Ценность этих разделов заключается прежде всего в изложении новейших концепций в практической эндокринологии, подробной характеристике тактики диагностического поиска, лечения различных эндокринопатий, конкретных препаратов.

Полагаю, что русский перевод «Основ эндокринологии» Д. Ф. Лейкока и П. Г. Вайса будет способствовать пропаганде достижений этой важнейшей области современной медицины и принесет существенную пользу студентам-медикам и практикующим врачам.

*Академик РАМН
И. И. ДЕДОВ*

Предисловие к третьему изданию

За 13 лет, прошедших после предыдущего издания этой книги, многие области фундаментальной и клинической эндокринологии получили дальнейшее развитие. Важнейшие изменения связаны, например, с использованием достижений молекулярной биологии при анализе синтеза и действия гормонов; в недалеком будущем это должно сказаться на подходах к лечению эндокринных заболеваний. Все большее значение приобретают и такие эндокринологические проблемы, как рост и развитие организма, липидный обмен и ожирение. В результате пришлось почти полностью пересмотреть содержание книги и включить в нее новые главы, посвященные этим быстро развивающимся аспектам эндокринологии, а также увеличить количество схем, рисунков и таблиц. Кроме того, мы впервые приводим цветные фотографии некоторых больных, иллюстрирующие отдельные проявления эндокринных заболеваний, надеясь, что это окажется особенно полезным для читателя. В то же время мы сохранили основные особенности предыдущих изданий, т. е. краткое изложение фундаментальных сведений и описание клинических состояний, вызываемых нарушением функций основных эндокринных желез, причем постоянно подчеркивается взаимосвязь этих двух аспектов. По необходимости увеличивая объем настоящего издания, мы все же старались сохранить разумные размеры книги и излагать «фундаментальные» данные настолько подробно, насколько это приемлемо для студентов и врачей. Надеемся, что нам это удалось.

«Осовременить» настоящее издание нам помогали многие. Особую благодарность мы рады принести д-ру Саффрон Уайтхид, представившей очень ценные замечания и предложения по поводу первых трех глав книги, д-ру Хайме Алахбэнд-заде и г-ну Грему Картеру за подробные обсуждения эндокринных проблем, а также издательству Churchill Livingstone за разрешение воспроизвести некоторые фотографии из другой публикации одного из нас.

Лондон
Январь 1996 г.

Дж. Ф. Л.
П. Г. В.

Синтез, запасание, секреция и транспорт гормонов

ВВЕДЕНИЕ

«Эндокринологией» называют науку, изучающую эндокринные железы. Еще 20 лет назад понятие «эндокринная железа» казалось совершенно четким и определенным, когда оно противопоставлялось понятию «экзокринная железа». Если клетки экзокринных желез выделяют химические соединения в проток, связанный с наружной поверхностью тела (например, слюнные железы), то клетки эндокринных желез вырабатывают вещества (гормоны), которые секретируются непосредственно в кровоток. Таким образом, гормон — это химическое вещество, поступающее в кровь, которая разносит его к различным клеткам-мишеням, где оно и оказывает свое действие, необходимое для организма в целом. Иными словами, гормон выступает в роли химического посредника, который, покидая место своего образования, направляется с кровью к клеткам-мишеням и стимулирует (или «пробуждает») их специфическую активность. Термин «гормон» впервые использовали Бейлис и Старлинг в 1905 г. при описании секретина — вещества, продуцируемого желудочно-кишечным трактом. Считается, что этот термин — производное от греческого слова, означающего «побуждение».

Однако сегодня при описании множества видов химических веществ, синтезируемых различными клетками или группами клеток и поступающих в кровоток, эти простые определения оказываются недостаточными. Многие вещества соответствуют старому определению гормона, что все еще оправдывает классические представления об эндокринных железах и их гормонах (например, щитовидная железа и тироксин, надпочечники и кортизол, яички и тестостерон). В то же время приходится рассматривать и такие органы, которые не являются эндокринными железами в классическом смысле слова. В качестве примеров можно упомянуть сердце, в котором образуются предсердные натрийуретические пептиды, печень, являющуюся важным источником ростовых факторов, а также головной мозг (особенно гипоталамус), группы нейронов которого (так называемые «ядра») вырабатывают и выделяют в кровь различные соедине-

ния (нейросекреты). Последний пример еще больше усложняет картину. Гипоталамические нейроны могут выделять свои продукты либо в синаптические щели, откуда они влияют на другие нейроны и, следовательно, представляют собой истинные нейротрансмиттеры, либо в кровь, которая доставляет их к клеткам-мишеням (например, в гипофиз), и в этом случае они, несомненно, являются гормонами. Эта важнейшая область взаимодействия эндокринной и нервной систем развивается настолько быстро, что получила собственное название — «нейроэндокринология».

Представление о том, что все гормоны по определению являются стимуляторами (возбудителями), оказалось явно ошибочным, так как многие истинные гормоны на самом деле ингибируют специфические функции своих клеток-мишеней. Другое устаревшее и не соответствующее истине представление заключается в том, что одна эндокринная клетка может продуцировать только один гормон. Имеются убедительные примеры того, что многие эндокринные клетки (например, гонадотрофы гипофиза) одновременно синтезируют несколько гормонов. Неверно и утверждение о действии гормонов лишь на «отдаленные» клетки-мишени, так как некоторые секретируемые клетками вещества влияют и на близлежащие клетки. Это местное действие обычно называют «паракринным», чтобы отличить его от описанного выше классического эндокринного эффекта. Более того, в настоящее время известно, что классические гормоны (например, эстрадиол, секретируемый клетками гранулезы яичников) могут оказывать воздействие и на места собственной продукции (так называемое «аутокринное» действие).

Наконец, классическое представление о гормонах исключает из их числа все соединения, которые продуцируются клетками в процессе общего метаболизма (например, двуокись углерода, молочную кислоту), а также вещества, являющиеся субстратами энергетического обмена (например, глюкозу). Однако постоянно расширяющаяся сфера эндокринологии в последнее время охватывает и эти вещества, в том числе даже газы — окись азота и окись углерода!

Но для всех биологических регуляторных систем (касается ли это секреторных эндокринных клеток или нейронов, действуют ли их продукты на отдаленные или близлежащие клетки или даже на соседние нейроны) остается справедливым то, что все они функционируют путем высвобождения химических веществ. Более того, все они являются важнейшими компонентами двух коммуникационных систем — нервной и эндокринной, которые связывают клетки друг с другом, в силу чего организм приобретает способность функционировать как единое целое. Несмотря на перечисленные трудности, мы все же попытаемся описать

основные (классические) эндокринные железы и их гормоны, а также (в необходимых случаях) другие эндокринные, паракринные и аутокринные системы.

С чего начать?

Возможность участия любого гормона в регуляции клеточных функций определяется многими процессами, начиная с его синтеза соответствующей эндокринной клеткой и кончая действием на эту клетку регуляторных систем обратной связи. Каждый этап может быть чрезвычайно сложным, поскольку предполагает множество видов взаимодействия. Например, для того, чтобы обеспечить «правильное» (т. е. требующееся в данный момент) высвобождение гормона эндокринной клеткой, взаимодействия между различными влияющими на нее стимулами (одни из которых положительны, а другие отрицательны) должны непрерывно интегрироваться. Кроме того, на всех этапах эндокринной регуляции участвует огромное множество различных гормонов разного типа.

ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ГОРМОНОВ

Гормоны можно разделить на три большие группы:

- (1) белковые и полипептидные гормоны;
- (2) стероидные гормоны; и
- (3) смешанная группа гормонов, которые невозможно отнести к первым двум группам.

В табл. 1.1 приведены примеры гормонов, характерных для каждой из этих групп.

Белковые и полипептидные гормоны

Эти гормоны синтезируются из аминокислот, соединенных пептидными связями. Полипептидными гормонами обычно называют те из них, которые состоят менее чем из 75 аминокислот. Некоторые белковые гормоны содержат углеводные остатки, поэтому их часто называют гликопротеинами.

Стероидные гормоны

Эта группа включает гормоны, продуцируемые корой надпочечников (кортикостероиды) и гонадами (андрогены, эстрогены и прогестины), а также метаболиты витамина D₃ (холекальцифе-

Таблица 1.1. Общая классификация основных гормонов в соответствии с тремя описанными в тексте группами (бп, с, п)*

Полное и сокращенное название	Тип	Основной источник
Гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ)	бп	Гипоталамус
Тиреотропин-рилизинг гормон (ТРГ)	бп	Гипоталамус
Кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ)	бп	Гипоталамус
Соматостатин (СС)	бп	Гипоталамус (островковые клетки поджелудочной железы)
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)	бп	Аденогипофиз
Лютеинизирующий гормон (ЛГ)	бп	Аденогипофиз
Соматотропин (ГР)	бп	Аденогипофиз
Пролактин	бп	Аденогипофиз
Тиреотропин (ТТГ)	бп	Аденогипофиз
Кортикотропин (АКТГ)	бп	Аденогипофиз
Вазопрессин (ВП)	бп	Нейрогипофиз
Окситоцин	бп	Нейрогипофиз
Трийодтиронин (Т ₃)	п	Щитовидная железа
Тироксин (Т ₄)	п	Щитовидная железа
Кальцитонин	бп	Щитовидная железа
Паратгормон (ПТГ)	бп	Околощитовидные железы
Норадреналин (НА)	п	Мозговой слой надпочечников
Адреналин (А)	п	Мозговой слой надпочечников
Альдостерон	с	Кора надпочечников
Кортизол	с	Кора надпочечников
17β-Эстрадиол	с	Гонады, плацента (кора надпочечников)
Прогестерон	с	Гонады, плацента (кора надпочечников)
Тестостерон	с	Гонады (кора надпочечников)
Инсулин	бп	Островки поджелудочной железы
Глюкагон	бп	Островки поджелудочной железы
Гастрин	бп	Желудок
Секретин	бп	Тонкий кишечник
Холецистокинин/Панкреозимин	бп	Тонкий кишечник
Предсердный натрийуретический пептид (ПНП)	бп	Сердце, головной мозг
Мелатонин	п	Эпифиз
1,25-Диоксिवитамин D ₃ [1,25(ОН) ₂ D ₃]	с	Почки
Соматомедины (ИФР-1, ИФР-2)	бп	Печень

* бп — белки и полипептиды; с — стероиды; п — прочие.

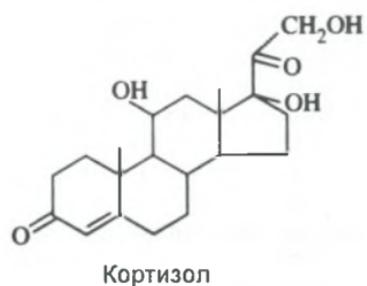
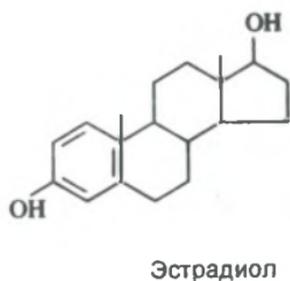
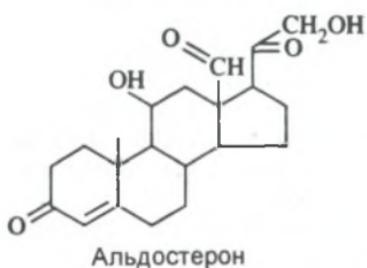
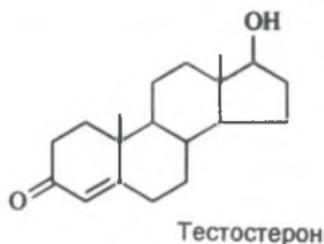
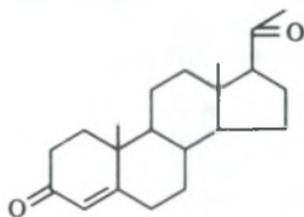
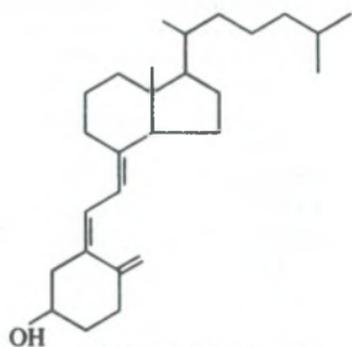
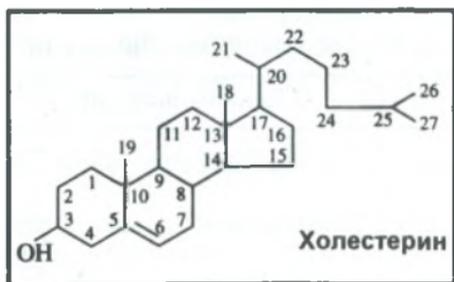


Рис. 1.1. Содержащая цикlopentanпергидрофенантреновое ядро молекула холестерина, лежащая в основе строения важнейших стероидных гормонов.

рола). Все они являются производными холестерина и поэтому содержат цикlopentanпергидрофенантреновое ядро с различными боковыми цепями и группами, которые придают специфичность молекулам разных гормонов (рис. 1.1).

Смешанная группа гормонов

К смешанной группе гормонов можно отнести различные гормоны. Некоторые из них являются производными аминокислот и могли бы, вероятно, быть причислены к белковой и полипептидной группе. Другие растворимы в жире и поэтому могли бы быть отнесены в группу стероидных гормонов. Однако эти гормоны обычно обладают целым рядом свойств, характерных для двух первых групп, и потому их удобнее рассматривать отдельно. Производными аминокислот являются йодированные тиронины щитовидной железы, катехоламины мозгового слоя надпочечников и мелатонин, особенно высокая концентрация которого обнаруживается в эпифизе. Простагландины и их производные (тромбоксаны), состоящие из длинноцепочечных жирных кислот, растворимы в жире и присутствуют во всех тканях организма; эти молекулы можно считать типичными представителями смешан-

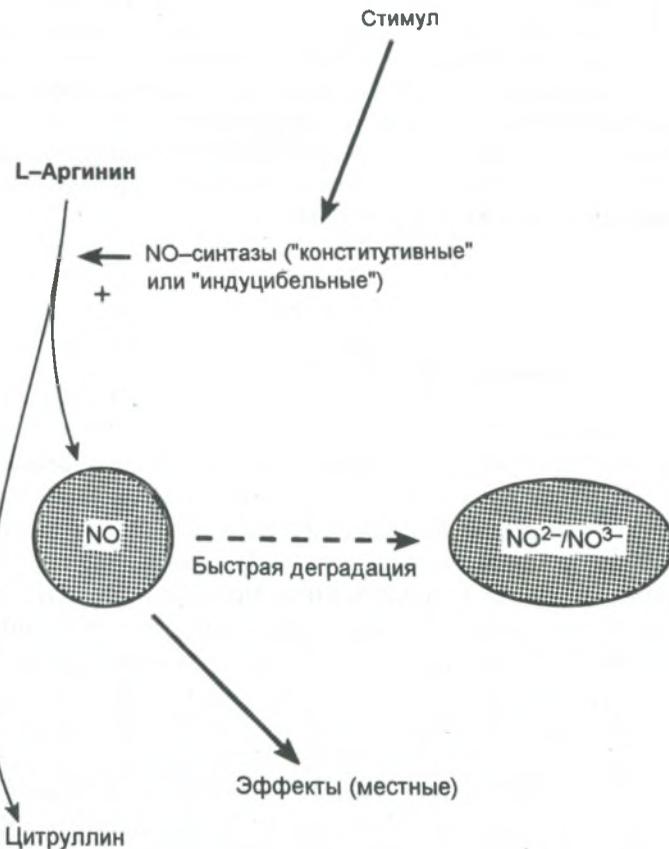


Рис. 1.2. Схема образования окиси азота (NO) из L-аргинина и ее превращения в нитрит (NO²⁻) и нитрат (NO³⁻).

ной группы, хотя сама их принадлежность к гормонам может вызывать сомнения.

В эту же группу можно включить и другие молекулы, выступающие в роли химических посредников, такие как окись азота (NO). Эта интереснейшая газообразная молекула (период полужизни которой в организме, $t_{1/2}$, исчисляется секундами) поистине вездесуща; она присутствует во многих тканях, включая головной мозг, эндотелий сосудов и такие клетки иммунной системы, как нейтрофилы и макрофаги. NO синтезируется из L-аргинина под действием ферментов (синтазы окиси азота), которые могут быть как «конститутивными» (т. е. исходно присутствующими в клетке), так и «индуцибельными» (т. е. образующимися под влиянием определенных стимулов) (рис. 1.2). L-аргинин превращается в цитруллин с одновременным выделением окиси азота, которая быстро инактивируется, преобразуясь в нитрит и нитрат. Разнообразные эффекты NO включают расслабление гладкой мускулатуры сосудов, которое наступает после выделения этой молекулы из эндотелия (установлено, что именно она является эндотелиальным фактором расслабления — ЭФР), угнетение агрегации тромбоцитов, а также различные сдвиги в центральной нервной системе (в том числе изменение секреции гипоталамических гормонов). Окись азота оказывает и цитотоксическое действие на многие микробы, несомненно, являясь важным компонентом защитной системы организма.

СИНТЕЗ

Белковые и полипептидные гормоны

Молекулы многих полипептидных гормонов весьма малы: например, тиреотропин-релизинг гормон (ТРГ) состоит всего из трех аминокислот. Все эти небольшие полипептидные гормоны всегда синтезируются вначале в составе гораздо более крупных белков, которые подвергаются последовательному расщеплению и служат источником активной молекулы (или молекул). Исходный белок-предшественник называют прогормоном. Так, прогормон для кортикотропина (называемый проопиомеланокортином, ПОМК) состоит из 241 аминокислоты. В ходе процессинга в кортикотрофных клетках аденогипофиза (передней доле гипофиза) из него образуется не только 39-членный полипептидный гормон кортикотропин, но и крупный белок, называемый β -липотропином (β -ЛПГ), соединительный полипептид и добавочный N-концевой белок (рис. 1.3). Точнее говоря, вначале синтезируется еще более длинная цепь аминокислот, чем та, из которой состоит

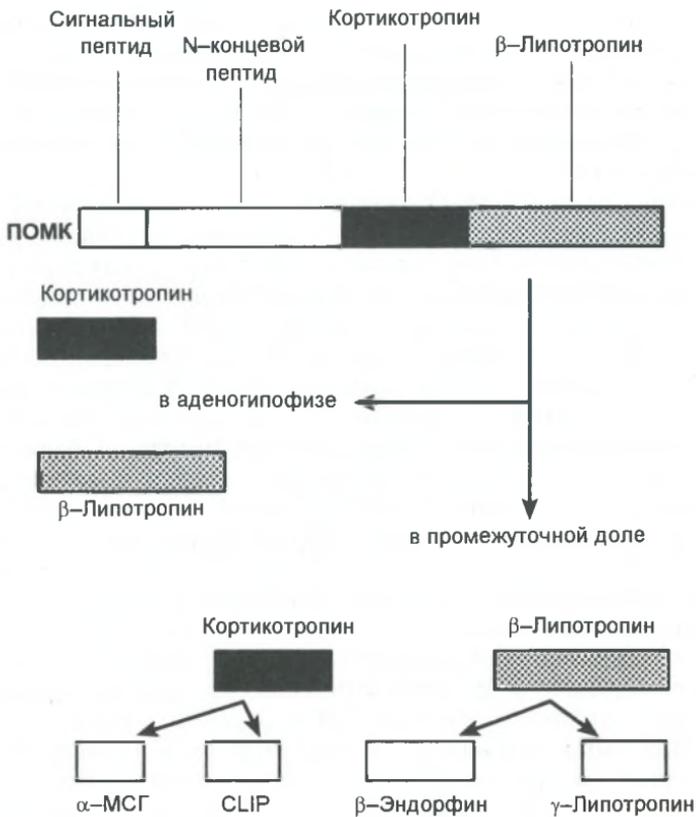


Рис. 1.3. Предшественник кортикотропина проопиомеланокортин (ПОМК) и его физиологически активные пептидные производные в аденогипофизе, а также продукты распада ПОМК, которые, возможно, образуются в промежуточной доле.

прогормон, поскольку на amino-конце, по-видимому, находится сигнальный (или лидерный) пептид. Такой предшественник прогормона называют пре-прогормоном. Короткая аминокислотная последовательность сигнального пептида «распознает» компоненты внутриклеточных мембран секреторного пути. Этот процесс распознавания необходим для правильного прохождения прогормона через мембраны шероховатой сети, после чего прогормон включается в секреторные гранулы, которые в конце концов выводят гормон из эндокринной клетки наружу. Процессинг прогормона, как видно на примере ПОМК, может быть ткане- и видоспецифичным. Из аденогипофиза в кровь поступают кортикотропин и β-ЛПГ, а в промежуточной доле гипофиза (которая функционирует, по-видимому, только у плода и во

время беременности, а у взрослых практически исчезает) β -ЛПГ подвергается дальнейшему расщеплению с образованием β -эндорфина, а кортикотропин расщепляется, образуя α -меланоцитстимулирующий гормон α -МСГ) и полипептид, называемый кортикотропиноподобным полипептидом промежуточной доли (CLIP).

Синтез пре-прогормона начинается в ядре эндокринной клетки. На отдельных генах хромосом, где соответствующие участки дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) выступают в роли матриц, собираются молекулы информационной (мессенджер) и транспортных рибонуклеиновых кислот (мРНК и тРНК). Этот начальный этап, на котором происходит перенос нужной информации о строении будущей молекуды белка от матрицы ядерной ДНК на молекулы РНК, называется транскрипцией. В настоящее время клонированы гены более 200 регуляторных белковых и полипептидных гормонов. Кодирующая последовательность гена—предшественника полипептидного гормона состоит из промоторного участка и собственно транскрибируемой области. Промоторный участок содержит ряд коротких регуляторных последовательностей ДНК, которые способны взаимодействовать со специфическими ДНК-связывающими белками. Эти белки могут действовать как усилители (энхансеры) или как «глушители» (сайленсоры), соответственно запуская или ослабляя процесс транскрипции. Транскрибируемая область ДНК содержит значимые участки (называемые экзонами), разделенные «немыми» последовательностями (интронами), и все это транскрибируется в предшественник мРНК. Затем происходит вырезание (сплайсинг) транскрибированных продуктов интронов из предшественника мРНК, а продукты экзонов соединяются. Роль интронов все еще остается неясной.

Образующаяся таким образом мРНК связывается рибосомами, располагающимися в шероховатой эндоплазматической сети цитоплазмы. Молекулы тРНК также поступают в цитоплазму, где связываются с отдельными аминокислотами, перенося их к рибосомам, на которых они выстраиваются в последовательность, закодированную в нуклеотидной последовательности мРНК. Затем аминокислоты образуют друг с другом пептидные связи, превращаясь в белковые или полипептидные молекулы. Этот второй этап синтеза белка носит название трансляции.

По завершении синтеза молекула пре-прогормона проникает через мембрану шероховатой эндоплазматической сети, теряя по ходу этого процесса свой сигнальный пептид. Затем прогормон поступает в комплекс Гольджи, где включается в окруженные мембраной пузырьки (везикулы, или гранулы), которые отсоединяются от аппарата Гольджи и перемещаются по цитоплазме к клеточной мембране (рис. 1.4). Специфические протеолитичес-

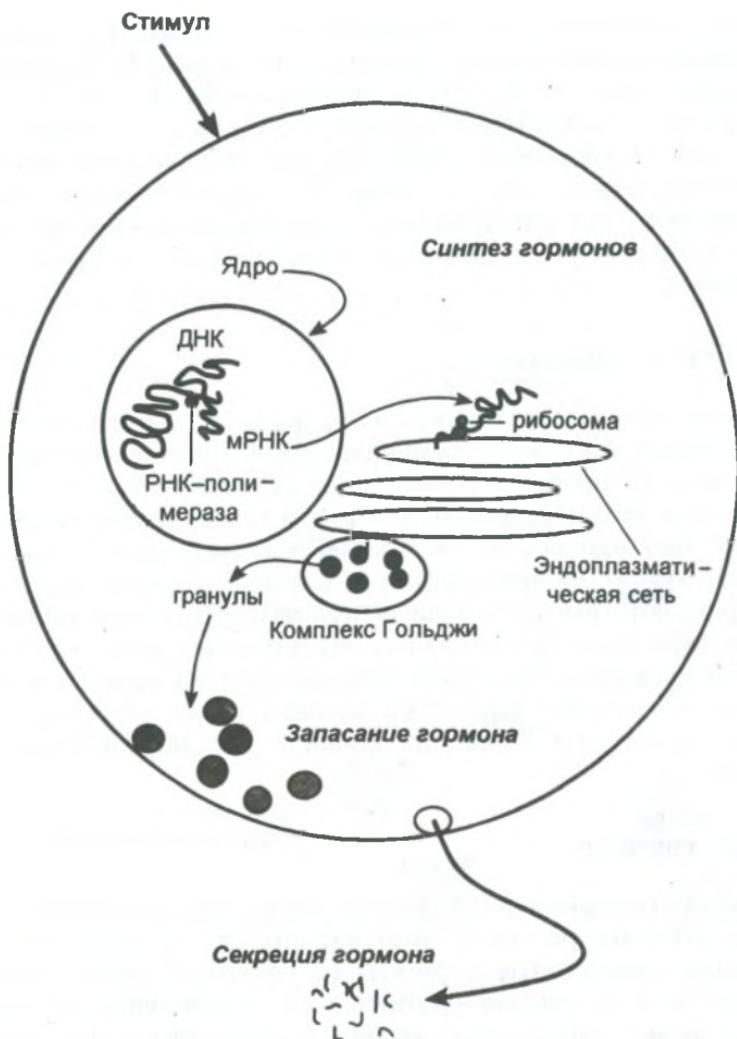


Рис. 1.4. Синтез белковых/полипептидных гормонов при стимуляции эндокринной клетки. Вначале в ядре происходит транскрипция ДНК, после чего на рибосомах, ассоциированных с эндоплазматической сетью, синтезируется предшественник гормона. В комплексе Гольджи гормон включается в гранулы, которые служат местом его внутриклеточного запасаения, откуда он путем экзоцитоза может выходить из клетки. В цитоплазме может присутствовать и какое-то количество свободного гормона (вероятно, в комплексе с другими внутриклеточными молекулами, например с цинком).

кие ферменты внутри гранул расщепляют прогормон на составные части.

Однако описанный выше процессинг прогормона (т. е. его химическое изменение, или расщепление, с образованием активного гормона) не всегда происходит в секреторных гранулах.

Например, октапептидный гормон ангиотензин II отщепляется от предшественника декапептида (ангиотензина I). Поэтому ангиотензин I мог бы считаться прогормоном. Однако этот промежуточный декапептид в клетках отсутствует. Он образуется в крови при расщеплении белка плазмы, называемого ангиотензиногеном, под действием фермента ренина. Таким образом, прогормоном для ангиотензина I и, вероятно, пре-прогормоном для ангиотензина II можно было бы считать белок ангиотензиноген.

Стероидные гормоны

Стероидные гормоны растворимы в жире и поэтому легко проникают через клеточные мембраны. Они могут синтезироваться из различных предшественников в результате специфических ферментных реакций, главным образом прямо в цитоплазме клеток. Поэтому процесс их синтеза зависит от определенных влияний (стимулов) на эндокринную клетку, которые активируют специфический фермент (или ферменты). Исходной молекулой-предшественником для стероидных гормонов служит холестерин, какие-то количества которого присутствуют во всех клетках. Холестерин может синтезироваться эндокринными клетками из ацетата или поступать в них из крови в составе липопротеинов (рис. 1.5).

Прочие гормоны

Многие из гормонов этой группы также синтезируются в ходе ферментативных реакций, протекающих в цитоплазме клеток. Например, тиреоидные гормоны (тироксин и трийодтиронин) образуются в результате йодирования тирозильных остатков в главном белке щитовидной железы — тиреоглобулине. Процесс йодирования катализируется ферментами, присутствующими в цитоплазме или расположенными на клеточной мембране. Другим примером превращения молекулы предшественника (L-аргинина) в продукт под действием цитоплазматических ферментов служит синтез окиси азота.

ЗАПАСАНИЕ

Белковые и полипептидные гормоны

Эти гормоны хранятся, вероятно, исключительно в цитоплазматических секреторных гранулах соответствующих эндокринных клеток. Не исключено, однако, что какое-то количество гормо-



Рис. 1.5. Синтез стероидных гормонов. Быстрый синтез происходит при активации специфических цитоплазматических ферментов, действующих на молекулы предшественников, таких, как холестерин. Долговременная регуляция осуществляется путем усиления синтеза ферментов и предшественников. После выхода гормона из клетки (путем диффузии) он транспортируется кровью главным образом в связанной с белками плазмы форме; несвязанной остается лишь очень небольшая его доля.

на всегда присутствует в цитоплазме и в «свободном» виде, но без защиты от действия протеолитических ферментов эта доля гормона не может быть стабильной. Запасание гормона в гранулах является, по-видимому, основным способом его защиты от внутриклеточной деградации; другим способом могло бы быть связывание гормона с другой молекулой или химическим элементом (например, инсулина с цинком). В таком комплексе он мог бы присутствовать в цитоплазме.

Стероидные гормоны

Считается, что в эндокринной клетке отсутствуют сколько-нибудь значительные запасы стероидных гормонов. Под влиянием того или иного стимула в этих клетках начинается синтез гормона, который, вероятно, сразу же поступает в кровь. Однако небольшое количество жирорастворимых стероидных гормонов все же может некоторое время сохраняться в мембранах эндокринных клеток (например, в виде эфиров).

Прочие гормоны

Запасание гормонов этой группы имеет различные формы. Например, гормон щитовидной железы тироксин хранится в фолликулах в виде йодированных компонентов белка тиреоглобулина, тогда как катехоламины мозгового слоя надпочечников запасаются в цитоплазматических секреторных гранулах. Следует отметить, что некоторые гормоны могут «запасаться» в виде циркулирующих в крови предшественников. Так, можно считать, что ангиотензин II находится в крови в «запасенной» форме (в виде предшественника ангиотензина I — ангиотензиногена), а формой запасания стероида дигидротестостерона (по крайней мере на короткое время) служит циркулирующий в крови тестостерон.

СЕКРЕЦИЯ

Белковые и полипептидные гормоны

Процесс выделения белковых и полипептидных гормонов (хранящихся в секреторных гранулах) в кровь называется экзоцитозом. Детали этого сложного процесса еще не полностью выяснены, но в любом случае он включает слияние гранулы с клеточной мембраной, после чего содержимое гранулы поступает в кровотоки (см. рис. 1.4).

Выделение гормона связано с действием определенных стимулов на эндокринную клетку (так называемое сопряжение между возбуждением и секрецией). Этот процесс во многом сходен с процессом выделения нейротрансмиттеров из нервных окончаний (например, ацетилхолина). Так, оба процесса требуют, как правило, присутствия ионов кальция; приток этих катионов в клетку является важной стадией экзоцитоза. Сходство между секрецией эндокринных клеток и выделением нейротрансмиттеров нервными окончаниями может быть еще более близким: например, секреция инсулина эндокринной клеткой связана с деполаризацией клеточной мембраны.

В эндокринных клетках, содержащих секреторные гранулы, присутствуют микротрубочки, состоящие из полимеров белка тубулина. Дезорганизация микротрубочек (например, под действием колхицина) нарушает процесс экзоцитоза, что позволяет считать микротрубочки необходимым компонентом механизма секреции.

Стероидные гормоны

Поскольку стероидные гормоны синтезируются, как правило, только в стимулированной клетке, эти жирорастворимые молекулы, вероятно, сразу же диффундируют через клеточную мембрану в кровоток.

Прочие гормоны

Секреция гормонов этой группы осуществляется посредством множества самых разных механизмов — в зависимости от химических свойств гормона и формы его запасания в клетке. Некоторые гормоны (например, катехоламины) высвобождаются из секреторных гранул путем экзоцитоза, тогда как другие диффундируют через клеточную мембрану сразу же после своего образования или выщелпления из молекулы предшественника (например, тироксин из тиреоглобулина).

ТРАНСПОРТ

Некоторые гормоны (в частности, стероиды и йодтиронины), попадая в кровь, связываются с белками плазмы. Такое связывание преследует, вероятно, две цели: во-первых, гормон в какой-то степени «защищается» от присутствующих в крови инактивирующих систем и, во-вторых, он «запасается» в крови, так что при необходимости оказывается легкодоступным для своих тканей-мишеней. Некоторые белки плазмы обладают особенно высоким сродством к определенным гормонам, причем степень сродства служит мерой интенсивности связывания данного гормона («avidности» по отношению к нему). Эти белки обычно являются глобулинами. К ним относятся тиронинсвязывающий глобулин (ТСГ), который взаимодействует с тироксином и трийодтиронином; транскортин, связывающий такие стероидные гормоны, как кортизол; и секс-гормонсвязывающий глобулин (СГСГ), который связывает всевозможные половые гормоны. Другие белки плазмы (в частности, альбумин) обладают низким сродством к гормонам, но высокой емкостью связывания, что обусловлено их повышенной концентрацией в крови. Различие связывающих свойств белков плазмы по отношению к данному

гормону видно на примере транспорта тироксина в крови. Основное количество присутствующего в ней тироксина связано с обладающим высоким сродством, но низкой емкостью ТСГ, а меньшая часть транспортируется преальбуминовой фракцией, обладающей средним сродством и средней емкостью. С альбумином тироксин в нормальных условиях практически не связан, поскольку этот белок, несмотря на свою высокую емкость, проявляет крайне низкое сродство к гормону.

Свободный (несвязанный) гормон, белок плазмы и комплекс гормон — белок находятся в динамическом равновесии, которое может быть выражено следующим уравнением:



где [Г], [Б] и [ГБ] означают соответственно концентрации свободного гормона, белка-переносчика и комплекса гормон — белок.

$$[Г] \times [Б]/[ГБ] = K,$$

где K — константа диссоциации для данного уравнения.

Указанное состояние равновесия означает, что в любой момент какое-то количество гормона должно присутствовать в свободной (несвязанной) форме и именно эта его часть является биологически активной как по отношению к клеткам-мишеням, так и по отношению к источнику собственной продукции. Действуя по механизму обратной связи, свободный гормон может контролировать собственную продукцию эндокринными клетками (рис. 1.6). Когда клетки-мишени используют большее количество свободного гормона, равновесие временно сдвигается: происходит диссоциация большего числа комплексов гормон — белок и концентрация свободного гормона в непосредственном окружении клеток-мишеней восстанавливается. Константа диссоциации остается постоянной. Дальнейшее снижение концентрации свободного гормона в крови приводит к усилению его секреции эндокринной железой, что опять-таки восстанавливает его исходный уровень.

С другой стороны, при увеличении концентрации белка-переносчика доля свободного гормона вначале снижается. Это должно приводить к повышению продукции гормона эндокринной железой, пока не восстановится нормальный уровень свободного гормона. В такой ситуации общее содержание гормона в крови может возрастать, но уровень активного свободного гормона остается нормальным. Примером служит увеличение концентрации белков плазмы во время беременности. В этом случае общее содержание гормона в крови может быть повышенным, но уровень свободного гормона не меняется и клинические симптомы его избытка отсутствуют.

Клетки эндокринной железы

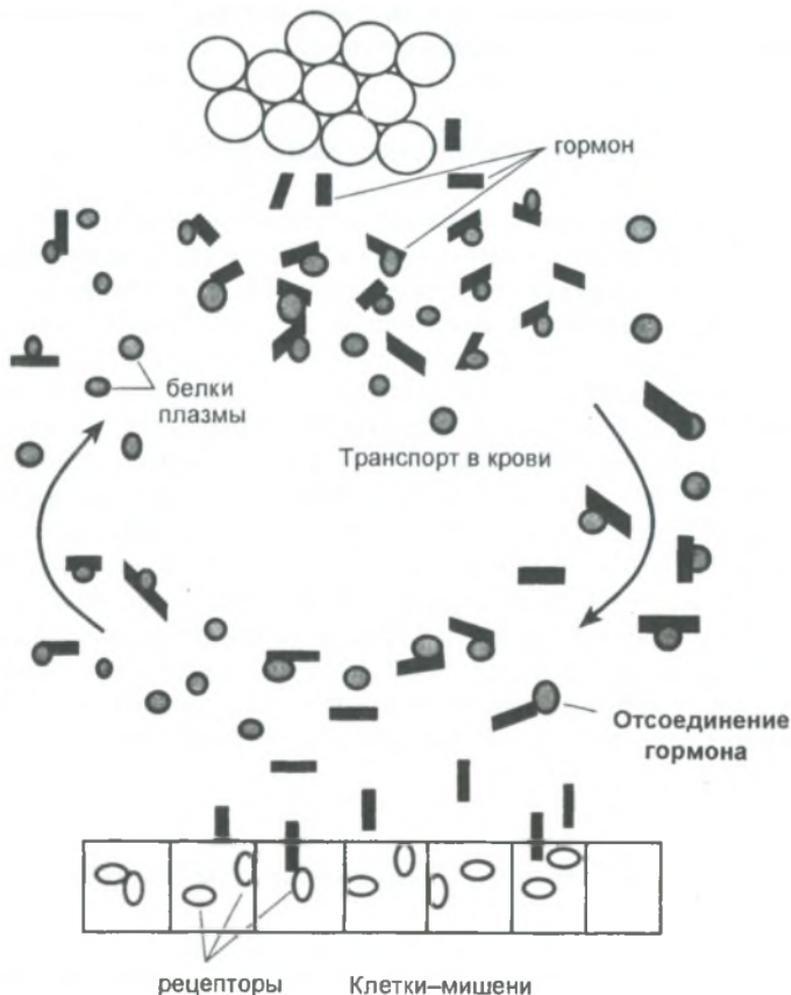


Рис. 1.6. Связывание гормона с белками плазмы в крови и его «отсоединение» вблизи клеток-мишеней (где находятся его рецепторы).

Некоторые гормоны присутствуют в крови не только в виде мономеров, но и в виде димеров и даже полимеров. Так, в крови обнаруживается и мономер, и димер соматотропина; мономер, вероятно, образуется при расщеплении димерной молекулы. Мономер соматотропного гормона обладает гораздо большей биологической активностью, чем его димерный «прогормон». Такие различия в строении и относительной биологической активности гормонов, вероятно, и обуславливают расхождение результатов определения их концентрации в крови при использовании разных методов анализа. С помощью радиоиммунных методов, например, можно определять общую концентрацию того участка молекулы,

который присутствует не только в гормоне, но и в его прогормоне, тогда как с помощью биологических методов оценивают суммарную биологическую активность пробы.

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ КОНВЕРСИЯ

Некоторые биологически активные гормоны в результате конверсии в периферических тканях (таких, как печень, молочные железы, жировая ткань и головной мозг) могут превращаться в соединения, обладающие либо той же, либо большей или меньшей активностью. Термин «периферическая конверсия» применяется по отношению к превращениям гормона в любой ткани, отдаленной от эндокринной железы. Например, андроген тестостерон, секретлируемый яичками, в других тканях превращается в дигидротестостерон. Поскольку биологической активностью обладают оба соединения, тестостерон нельзя рассматривать просто как прогормон, который для своей активации нуждается в действии периферических ферментов. Другим примером периферической конверсии, имеющей физиологическое значение, служит дейодирование тироксина (T_4), приводящее к образованию либо более активного трийодтиронина (T_3), либо биологически неактивного соединения, называемого реверсивным трийодтиронином (rT_3).

ЭКТОПИЧЕСКАЯ ПРОДУКЦИЯ ГОРМОНОВ

Давно известно, что при появлении опухоли в организме могут иметь место эндокринные сдвиги. Например, причиной болезни Кушинга является избыточная продукция кортикотропина (АКТГ) опухолью гипофиза. Аномальный рост эндокринной секреторной ткани называют аденомой. Аденома в зависимости от вида пораженной эндокринной ткани вполне может продуцировать либо пептидные, либо стероидные гормоны. Так, избыток глюкокортикоидов может обуславливаться либо усиленной стимуляцией коры надпочечников избыточными количествами гипофизарного кортикотропина (что, как отмечено выше, приводит к болезни Кушинга), либо усиленной продукцией глюкокортикоидов аденомой надпочечника (что приводит к синдрому Кушинга). Однако совсем недавно выяснилось, что продуцировать соединения, обладающие биологической активностью известных гормонов, могут и неэндокринные ткани. В большинстве случаев такие соединения полностью идентичны гормонам, эффект которых они имитируют. Продукция гормонов неэндокринными тканями и называется эктопической продукцией. Ее про-

изводят измененные (опухолевые) клетки. Одним из первых примеров таких наблюдений явилась продукция вазопрессина овсяноклеточным раком легкого. В дальнейшем были идентифицированы различные гормоны, продуцируемые опухолями, и во всех случаях они имели полипептидную природу. Возможно, в раковых клетках происходит дерепрессия генов и в результате начинается транскрипция информационных РНК полипептидных гормонов. Эктопическая продукция стероидных гормонов менее вероятна, поскольку синтез любого стероидного гормона, как правило, требует активации целого ряда внутриклеточных ферментов.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Bredt D. S., and Snyder S. H.* (1994). Nitric oxide: a physiologic messenger molecule. *Annual Review of Biochemistry*, **63**, 175—196.
- Getzenberg, R. H., Pienta, K. J., and Coffey, D. S.* (1990). The tissue matrix: cell dynamics and hormone action. *Endocrine Review*, **11**, 399—417.
- Lieberman, S., and Prasad, V. V. K.* (1990)/ Heterodox notions on pathways of steroidogenesis. *Endocrine Reviews*, **11**, 469—93.
- Pryer, N. K., Wuestehube, L. J., and Schekman, R.* (1992). Vesicle-mediated protein sorting. *Annual Review of Biochemistry*, **61**, 471—516.

Механизмы действия гормонов

ВВЕДЕНИЕ

Механизмы, посредством которых различные гормоны оказывают специфическое действие на свои клетки-мишени, пока не до конца расшифрованы. Раньше полагали, что каждый гормон имеет свой собственный механизм действия. Так, резорбция костей под влиянием паратгормона, казалось бы, опосредуется совершенно иным механизмом, нежели распад гликогена в печени под действием адреналина. В настоящее же время выяснилось, что механизмы действия разных гормонов имеют ряд общих этапов, но первая стадия, на которой происходит «узнавание» гормоном своих клеток-мишеней, все же совершенно специфична и обуславливается присутствием в клетках гормональных рецепторов. Поэтому вначале необходимо рассмотреть процесс взаимодействия гормона с рецептором.

РЕЦЕПТОРЫ КЛЕТОК-МИШЕНЕЙ

Специфические эффекты гормона зависят от распознавания им своей клетки-мишени. Процесс распознавания определяется присутствием рецепторных молекул в клетке-мишени. Рецепторы — это белки, содержащие специфические участки, которые способны связывать гормоны. С одними и теми же рецепторами могут связываться и другие вещества (например, агонисты и антагонисты гормонов). Все связывающиеся с данным рецептором соединения называются его лигандами. Процесс распознавания гормоном своего рецептора можно упрощенно уподобить взаимодействию ключа с замком. Для любого замка существует только один точно подходящий к нему ключ, хотя, если применить усилие, замок иногда удается открыть и другими ключами. Распознавание клетками гормональных молекул может происходить либо на поверхности клеточной мембраны, либо во внутренней среде клетки.

Для белковых и полипептидных гормонов клеточная мембрана, как правило, непроницаема; поэтому, чтобы повлиять на внутриклеточные процессы, такие гормоны должны прежде всего вступить в контакт с рецепторами плазматической мембраны. Механизмы, посредством которых такие гормоны влияют на

внутриклеточные процессы своих клеток-мишеней, можно объяснить на основе теории «вторых посредников», которая рассматривается ниже. В то же время становится все более ясно, что некоторые полипептидные гормоны (обычно в комплексе со своими рецепторами) способны «интернализироваться», т. е. проникать внутрь клеток-мишеней путем эндоцитоза. Такая интернализация может быть одной из стадий инактивации гормона.

Жирорастворимые молекулы (например, стероиды) относительно легко проходят через плазматические мембраны своих клеток-мишеней путем простой диффузии через липидный слой мембраны. Если бы стероиды каким-то образом не удерживались внутри этих клеток, они могли бы диффундировать обратно в интерстициальную жидкость. Однако внутри клеток происходит распознавание (связывание) таких гормонов и специфичность их действия определяется присутствием в клетках цитоплазматических и/или ядерных рецепторов, обладающих высоким сродством к соответствующему гормону. Таким образом, рецепторы «удерживают» свой специфический гормон внутри клеток-мишеней.

Рецепторы клеточной мембраны

Гормональные рецепторы плазматических мембран — это просто один из видов многочисленных мембранных молекул, крайне сложно взаимодействующих друг с другом. Гормональные рецепторы образуют различные семейства. Например, β -рецепторы катехоламинов (представленные по меньшей мере двумя видами) принадлежат к семейству, члены которого имеют по семь внутримембранных доменов, а также внеклеточный гормонсвязывающий и внутриклеточный белоксвязывающий домены (рис. 2.1). Недавно обнаружен рецептор, содержащий участки связывания для двух разных полипептидных гормонов (вазопрессина и ангиотензина II). Таким образом, взаимодействия гормонов и рецепторов могут оказаться более сложными, чем полагали до сих пор.

Вначале гормон образует со своим рецептором комплекс, который впоследствии взаимодействует с так называемыми G-белками (белками, связывающими гуаниловые нуклеотиды) клеточной мембраны. Хотя все детали этого процесса еще предстоит выяснить, считается, что комплекс гормон — рецептор подвергается конформационным изменениям, которые и придают ему способность взаимодействовать с этими белками. Одни из них стимулируют, а другие ингибируют превращение гуанозинтрифосфата в гуанозиндифосфат и называются соответственно G_c - и G_n -белками. Каждый G-белок состоит из трех субъединиц — α , β и γ . При активации эти субъединицы диссоциируют, причем α -субъединица (в зависимости от того, образовалась ли она из G_c - или G_n -белка) соответственно либо стимулирует, либо

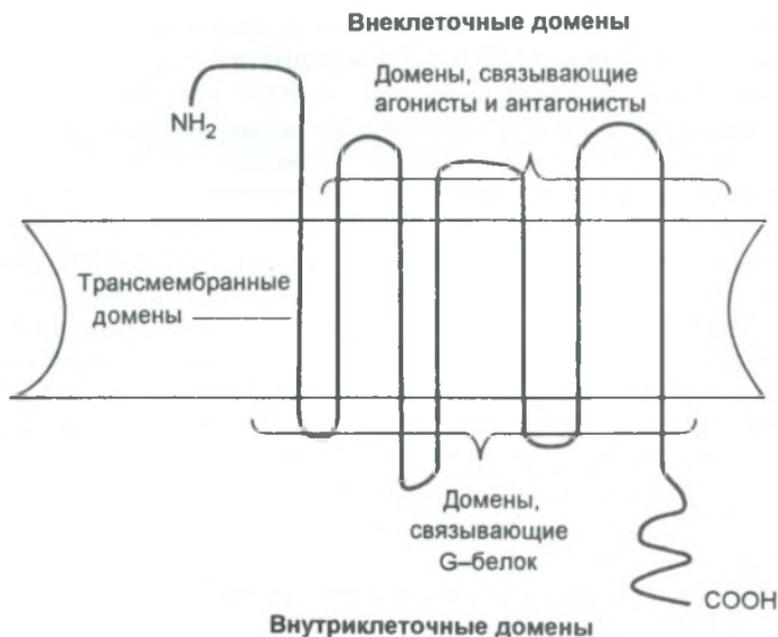


Рис. 2.1. Типичный мембранный рецептор с его трансмембранными, внеклеточными и внутриклеточными доменами, которые обладают специфическими связывающими особенностями.

ингибирует каталитическую единицу. Каталитические единицы представляют собой ферменты, такие как аденилциклаза, гуанилциклаза, фосфолипаза С или различные протеинкиназы (рис. 2.2).

Внутриклеточные гормональные рецепторы

Рецепторы тех гормонов, которые проникают в клетку путем диффузии (как стероиды) или другими способами (например, путем эндоцитоза или с помощью специфических молекул-переносчиков), локализуются внутри клеток. Стероидные рецепторы (по крайней мере их комплексы с лигандами), как правило, расположены в ядре. Подобно мембранным рецепторам, ядерные рецепторы образуют семейства близких белков, функция которых связана с консервативными аминокислотными последовательностями. Так, рецепторы минералокортикоидов, глюкокортикоидов, андрогенов, эстрогенов, прогестерона, йодтиронинов щитовидной железы, метаболитов витамина D и ретиноевых кислот входят в одно суперсемейство регуляторных белков. Клонирование ядерных рецепторов позволило обнаружить не только рецепторы известных гормонов, но и принадлежащие к тому же семейству рецепторы, для которых лиганды пока неизвестны. Поэтому их назвали орфан-рецепторами («сиротами»).

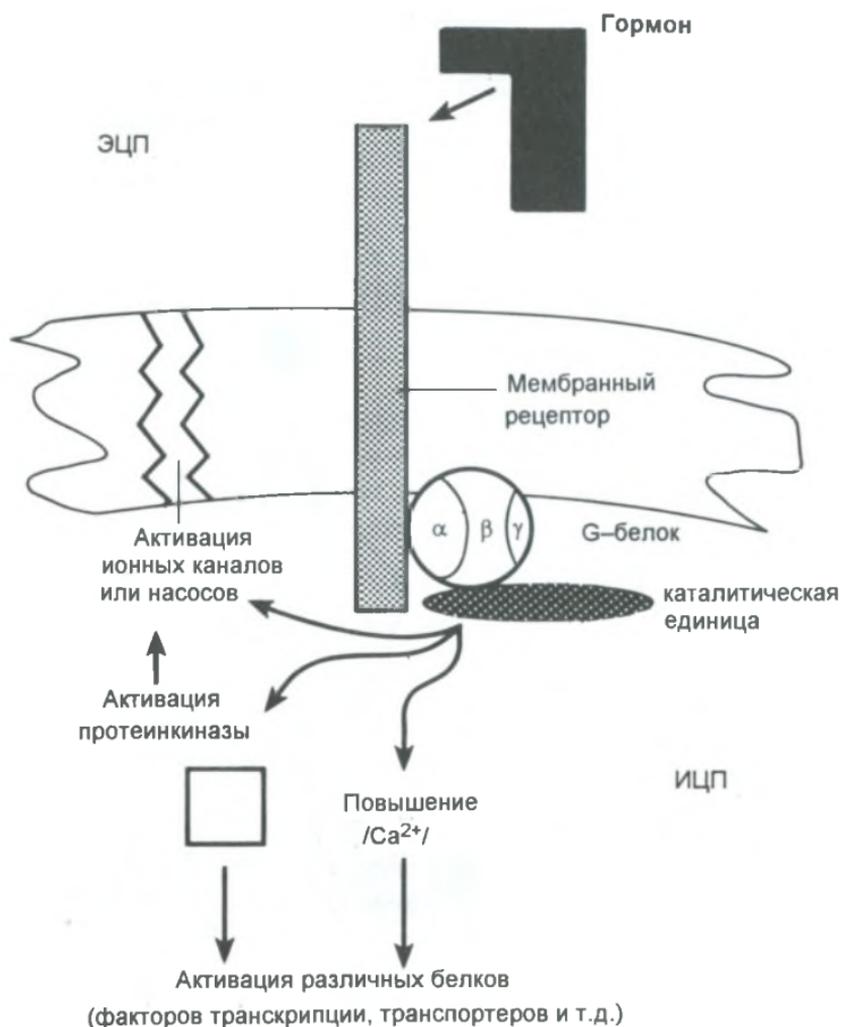


Рис. 2.2. Связывание гормона с его мембранным рецептором. Внутриклеточный домен рецептора сцеплен с G-белком (состоящим из α -, β - и γ -субъединиц) и его каталитической единицей, через которую активируются различные внутриклеточные процессы (см. текст). (ЭЦП и ИЦП — соответственно экстракеллюлярное и интракеллюлярное пространство.)

Любой ядерный рецептор включает ряд компонентов. Области А/В содержат компоненты, специфически активирующие транскрипцию. Область С высококонсервативна и соответствует ДНК-связывающему домену, содержащему два «цинковых пальца», каждый из которых состоит из иона цинка, связанного с цистеин-гистидиновыми структурами. Область D, функция которой неясна, примыкает к области Е (также высококонсервативной и присутствующей во всех рецепторах). Эта область обладает

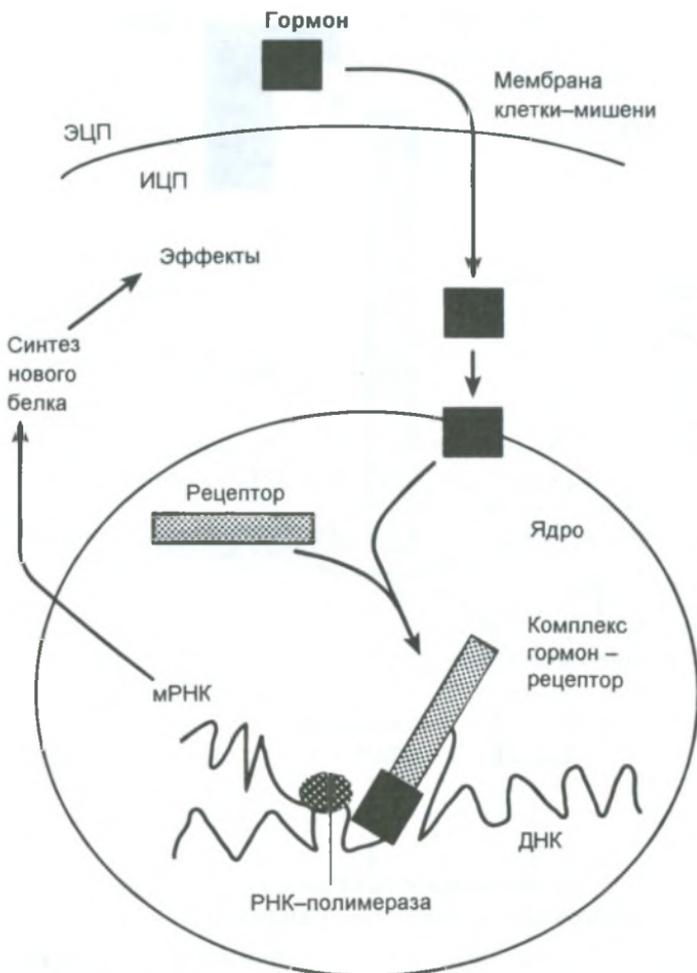


Рис. 2.3. Геномный механизм действия гормонов. Связывание гормона с рецептором обычно происходит в ядре, хотя частично может иметь место и в цитоплазме, откуда комплекс гормон-рецептор перемещается в ядро. (ЭЦП и ИЦП — соответственно экстра- и интрацеллюлярное пространство.)

множеством функций; помимо активаторов транскрипции, здесь находится и гормонсвязывающий домен. Последняя область (F), функция которой также неясна, присутствует не во всех рецепторах (например, ее нет в рецепторе прогестерона).

Таким образом, ядерные рецепторы стероидов связывают свои гормоны (часто в виде димеров), а затем сами связываются гормончувствительными элементами ДНК своих генов-мишеней, что приводит к активации транскрипции (рис. 2.3).

Регуляция рецепторов

Регуляция гормональных рецепторов является важной стороной деятельности любой эндокринной системы, поскольку это может влиять на величину и продолжительность гормональных эффектов. Такая регуляция осуществляется путем изменения либо числа рецепторов, которое может возрасти или уменьшиться (соответственно «повышающая» и «снижающая» регуляция), либо их сродства к гормону. Механизмы этих процессов изучены недостаточно.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

Специфические гормональные эффекты в клетках-мишенях могут опосредоваться тремя основными механизмами, а именно:

- (1) прямым влиянием на мембранные процессы;
- (2) системами внутриклеточных «вторых посредников»; и
- (3) действием на ядро клетки.

Хотя классифицировать гормоны на основании механизмов их действия и удобно, следует подчеркнуть, что эффекты гормона могут опосредоваться любой комбинацией этих механизмов. Кроме того, механизмы действия ряда гормонов все еще не выяснены, поэтому нельзя исключить существование и других способов их влияния на клетку.

Прямые мембранные эффекты

Гормоны могут оказывать непосредственное влияние на плазматические мембраны клеток, изменяя, например, их проницаемость по отношению к ионам или транспорт тех или иных соединений. Взаимодействие гормона и специфического мембранного рецептора может изменять саму структуру мембраны (например, в ней будут открываться поры). В другом случае может изменяться активность переносчиков (например, изменение их конформации способно увеличивать их сродство к транспортируемым через мембрану веществам). Некоторые гормоны стимулируют образование и транспорт в мембрану специфических «пор», или «каналов». Вазопрессин, например, стимулирует перемещение гормончувствительных водных каналов в мембраны почечных клеток-мишеней (см. главу 4). Другой возможный механизм заключается в активации специфических мембранных «насосов», или «помп», например йодидного насоса в фолликулярных клетках щитовидной железы (см. главу 9).

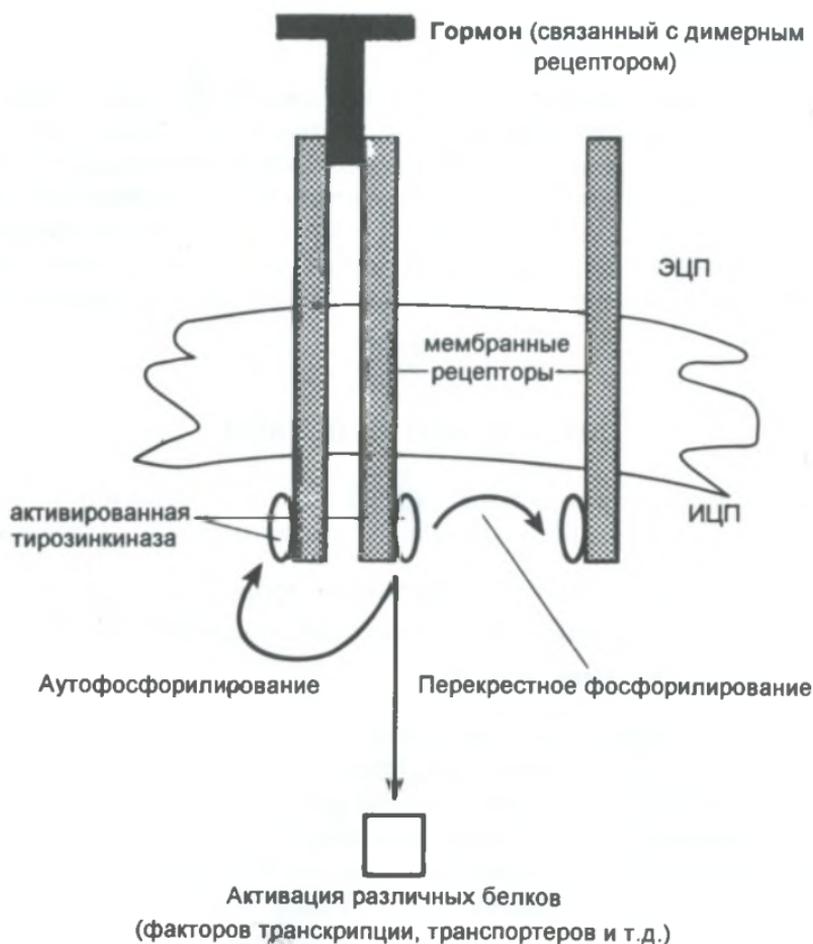


Рис. 2.4. Связывание гормона с его мембранным рецептором сопряжено с активацией тирозинкиназы, что приводит к фосфорилированию как этого (аутофосфорилирование), так и соседних (перекрестное фосфорилирование) рецепторов (в результате первоначальный сигнал усиливается), а также к активации различных внутриклеточных белков. (ЭЦП и ИЦП — соответственно экстра- и интрацеллюлярное пространство.)

Тирозинкиназная активность рецепторов

Некоторым мембранным рецепторам присуща ферментативная (например, тирозинкиназная) активность. Когда соответствующий гормон связывается с таким рецептором, происходит фосфорилирование специфических цитоплазматических белков. Активация тирозинкиназы является необходимым этапом механизма опосредования действия многих гормонов, в том числе гормона поджелудочной железы — инсулина. Наши знания относительно внутриклеточных белков, подвергающихся фосфорилированию

под влиянием тирозинкиназы, все еще ограничены, и предстоит выяснить многие из последующих этапов действия гормонов. Интересно, что один эффект, всегда связанный с активацией тирозинкиназы, — это фосфорилирование самого рецептора. Такое аутофосфорилирование может иметь регуляторное значение, повышая или снижая присущую рецептору тирозинкиназную активность. Способны фосфорилироваться и соседние рецепторы. Наконец, рецепторная тирозинкиназа может фосфорилировать другие протеинкиназы, опосредуя иные эффекты того же гормона (рис. 2.4).

Активация внутриклеточных вторых посредников

Внутриклеточные эффекты тех гормонов («первичных посредников»), которые связываются с рецепторами плазматической мембраны, реализуются через активацию внутриклеточных систем «вторых посредников». Такие системы опосредуют разнообразные внутриклеточные эффекты данного гормона, либо прямо изменяя активность или синтез клеточных ферментов, либо активируя другие внутриклеточные посредники. Даже некоторые мембранные эффекты гормонов могут быть следствием активации систем внутриклеточных посредников, которые усиливают синтез ферментов, влияющих на состояние клеточной мембраны.

Известные внутриклеточные вторые посредники включают циклические нуклеотиды — циклический аденозин-3',5'-монофосфат (цАМФ) и циклический гуанозин-3',5'-монофосфат (цГМФ), инозитолтрифосфат, диацилглицерин, ионы кальция и эйкозаноиды.

Циклический АМФ (цАМФ)

Этот циклический нуклеотид образуется из АТФ в присутствии ионов магния или марганца под действием фермента, называемого аденилциклазой. В клетках млекопитающих аденилциклаза представляет собой связанную с мембраной каталитическую единицу, ассоциированную с комплексом рецептор — G-белок. Циклический АМФ способен активизировать специфические цитоплазматические протеинкиназы, катализируя перенос терминального фосфата АТФ на них. Каждая молекула протеинкиназы состоит из двух регуляторных и двух каталитических субъединиц. Циклический АМФ вызывает диссоциацию субъединиц протеинкиназ, причем свободные каталитические субъединицы получают возможность фосфорилировать специфические белковые субстраты. Именно таким образом активированные белки (например, протеинкиназа А) индуцируют внутриклеточные эффекты, свойственные различным гормонам. Под действием фермента фосфо-

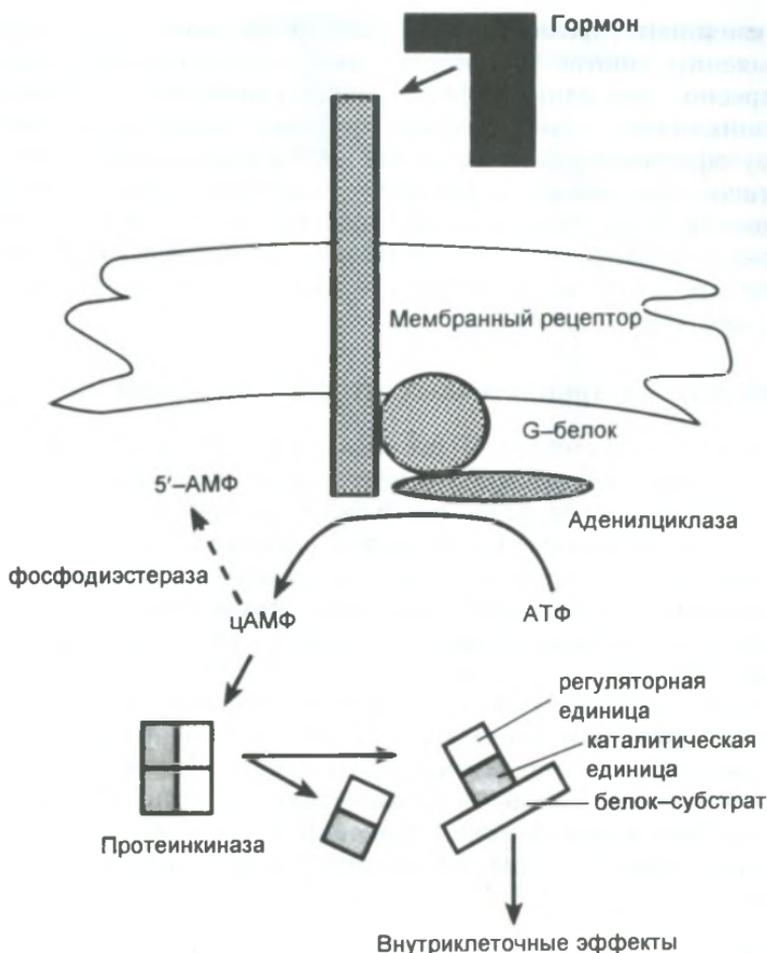


Рис. 2.5. Связывание гормона с его мембранным рецептором может приводить к активации каталитической единицы (в данном случае — аденилциклазы). Второй посредник — циклический АМФ (цАМФ) — затем активирует специфические внутриклеточные протеинкиназы (см. текст).

диэстеразы цАМФ гидролизует и превращается в 5'-аденозинмонофосфат (5'-АМФ) (рис. 2.5).

Роль цАМФ в качестве внутриклеточного посредника действия гормонов впервые была установлена Сазерлендом и Роллом в 1958 г. Эксперименты этих исследователей показали, что образование цАМФ является промежуточным этапом на пути гликогенолитического действия гормона адреналина в печеночной ткани. Циклический АМФ активирует протеинкиназу, что приводит к последующей активации фосфорилазы (фермента, участвующего в расщеплении гликогена до глюкозо-1-фосфа-

Таблица 2.1. Некоторые гормоны, действие которых на ткани-мишени опосредуется цАМФ

Гормон	Ткань-мишень
Тиреотропин-рилизинг гормон (ТРГ)	Аденогипофиз
Гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ)	Аденогипофиз
Тиреотропин	Щитовидная железа
Лютеинизирующий гормон (ЛГ)	Яичники, яички
Адреналин	Печень, жировая ткань
Вазопрессин	Почки
Глюкагон	Печень, жировая ткань
Паратгормон (ПТГ)	Почки, костная ткань

та) и в конце концов — к повышению уровня глюкозы в плазме.

С увеличением внутриклеточной концентрации цАМФ связан ряд эффектов не только адреналина, но и многих других гормонов, и введение этого нуклеотида часто воспроизводит их действие. В табл. 2.1 перечислены гормоны, в опосредовании эффектов которых (по крайней мере одного из них) принимает участие цАМФ.

Циклический ГМФ (цГМФ)

Этот циклический нуклеотид сходен с цАМФ. Он образуется вследствие активации мембранной каталитической единицы, в данном случае — гуанилциклазы. Однако если аденилциклаза связана с гормональным рецептором G-белками, то гуанилциклаза напоминает рецепторную тирозинкиназу, поскольку она одновременно выполняет функции рецептора и каталитической единицы. Примерами гормонов, прямо взаимодействующих с мембранной гуанилциклазой и опосредующих свои эффекты через цГМФ, могут служить предсердные натрийуретические пептиды и окись азота.

Фосфоинозитиды

Связывание гормона с мембранным рецептором может активировать и другую важную систему вторых посредников — соединений, образующихся из мембранных фосфолипидов. Рецептор в таких случаях обычно находится в комплексе с G-белком и при взаимодействии рецептора с гормоном активируется мембранный фермент (фосфолипаза С). Действуя на мембранные фосфолипиды, а именно на фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат (ФИФ₂), этот фермент приводит к образованию инозитолтрифосфата (ИФ₃) и диацилглицерина (ДАГ). Эти-то соединения и выступа-

ют затем в роли вторых посредников, влияя на внутриклеточный уровень кальция. ИФ_3 стимулирует высвобождение ионов кальция из внутриклеточных запасов. Кальций, который мобилизован из запасов, чувствительных к ИФ_3 , по-видимому, уже сам стимулирует свое дальнейшее высвобождение из других (нечувствительных к ИФ_3) внутриклеточных запасов, в результате чего по цитоплазме быстро распространяется «волна» этого иона. Увеличение уровня кальция в цитоплазме по существу означает появление еще одного внутриклеточного посредника, так как ионы кальция оказывают многочисленные влияния на метаболические процессы (см. ниже). Из ИФ_3 образуются различные другие фосфорилированные формы инозитола, большинство из которых не обладают активностью, хотя некоторые из них могут усиливать внутриклеточные эффекты ИФ_3 .

Другим веществом, образующимся из ФИФ_2 , является диацилглицерин (ДАГ), который активирует мембранный фермент протеинкиназу С (ПКС). Этот фермент фосфорилирует внутриклеточные белки, способные затем влиять на разнообразные метаболические процессы (как в цитоплазме, так и в ядре), обуславливая проявление гормональных эффектов. Активация ПКС под действием ДАГ может также усиливать работу кальциевого насоса клеточной мембраны, что является частью механизма восстановления исходного уровня ионов кальция в цитоплазме.

Ионы кальция (Ca^{2+})

Мобилизация ионов кальция — важный механизм регуляции многочисленных метаболических процессов в клетке. Поэтому роль этих ионов в качестве вторых посредников не вызывает сомнений. Концентрация Ca^{2+} в цитоплазме составляет примерно 10^{-7} М при внеклеточной его концентрации порядка 10^{-3} М. Такой градиент поддерживается работой многих кальциевых каналов, насосов и транспортеров, что в ряде случаев сопряжено с транспортом других ионов (например, натрия). Концентрация Ca^{2+} в цитоплазме может возрасти либо за счет его поступления в клетку из внеклеточной жидкости (что регулируется количеством кальциевых каналов или стимуляцией/ингибированием насосов), либо за счет его мобилизации из внутриклеточных органелл (таких, как эндоплазматическая сеть, митохондрии и микросомы). Как уже отмечалось, связывание некоторых гормонов с их мембранными рецепторами приводит к активации фосфолипазы С с последующим образованием ИФ_3 из фосфолипидных предшественников, а ИФ_3 мобилизует Ca^{2+} из его внутриклеточных запасов. Не исключено, что возрастание цитоплазматической концентрации Ca^{2+} при этом происходит и за счет внеклеточного кальция.

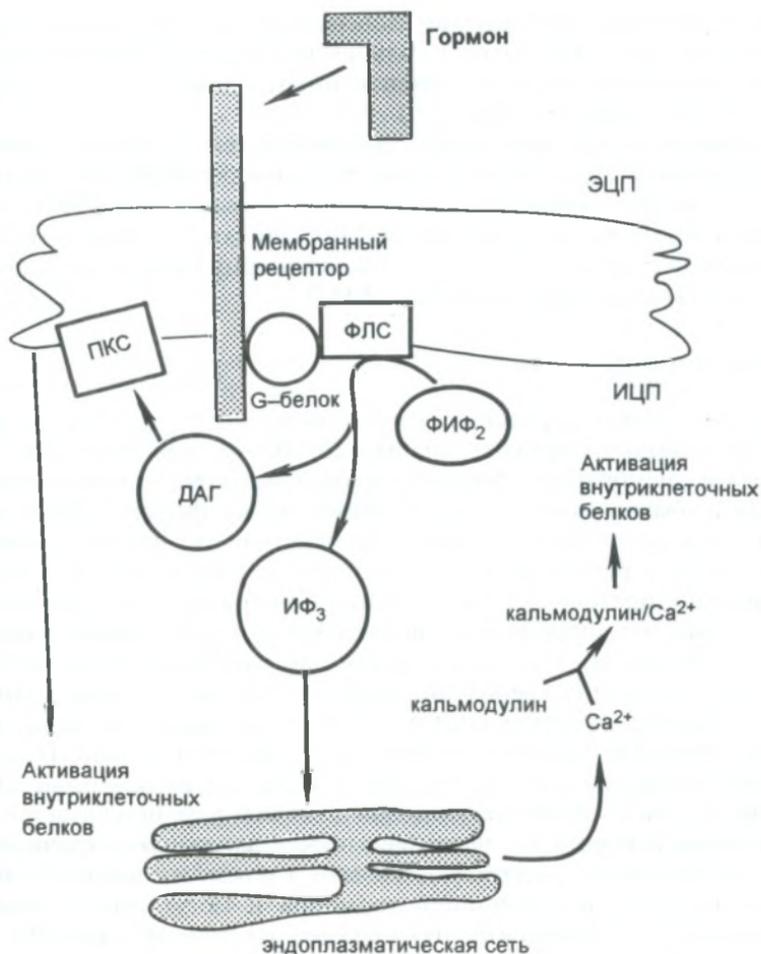


Рис. 2.6. Связывание гормона с его мембранным рецептором может приводить к активации мембранной фосфолипазы С (ФЛС), под действием которой из фосфатидилинозитолдифосфата (ФИФ₂) образуются инозитолтрифосфат (ИФ₃) и диацилглицерин (ДАГ). ИФ₃ усиливает перемещение ионов кальция из внутриклеточных запасов в цитоплазму, а ДАГ активирует протеинкиназу С (ПКС).

Важнейшая роль Ca^{2+} заключается в регуляции активности различных протеинкиназ, но в некоторых случаях он прежде всего взаимодействует с внутриклеточными связывающими белками. Главные кальцийсвязывающие белки — это тропонин в мышечных и кальмодулин во всех других клетках. Активный комплекс кальций — кальмодулин способен взаимодействовать со многими белками, включая различные протеинкиназы, среди которых могут быть и цАМФ-зависимые. Этот комплекс может так-

же активировать кальциевые насосы, приводя тем самым к увеличению, например, захвата кальция внутриклеточными органеллами, вследствие чего исходная концентрация Ca^{2+} в цитоплазме восстанавливается (рис. 2.6).

Сложность внутриклеточных взаимодействий и механизмов обратной связи лучше всего видна на примере обратного соотношения между концентрациями ионов кальция и цАМФ. Так, повышение уровня цАМФ может увеличивать цитоплазматическую концентрацию Ca^{2+} , а это по механизму отрицательной обратной связи снижает уровень цАМФ.

Эйкозаноиды

Взаимодействие гормона с рецептором может активировать и фосфолипазные ферменты (например, ФЛА₂), под действием которых из мембранных фосфолипидов образуются дигомо- γ -линолевая и арахидоновая кислоты. Мембранный фермент ФЛА₂ может стимулироваться как прямо (вследствие активации ассоциированного с рецептором G-белка), так и опосредованно (после активации протеинкиназы С диацилглицерином). Из дигомо- γ -линолевой и арахидоновой кислот образуются различные соединения, принадлежащие к семейству эйкозаноидов. Наиболее известны среди них, вероятно, простагландины — производные ненасыщенной жирной кислоты с 20 углеродными атомами, которые содержат циклопентановое (5-углеродное) кольцо. Первые простагландины были обнаружены в экстракте из семенной жидкости человека. Хотя предстательная железа уже не считается их основным источником, название «простагландины» сохранилось. Эти соединения присутствуют во всех клетках и, поскольку они синтезируются под действием гормонов и могут стимулировать образование циклических нуклеотидов (например, цАМФ), их вполне можно считать внутриклеточными вторыми посредниками. Различные простагландины в зависимости от вида кольцевой структуры обозначаются латинскими буквами (например, А, В, С, D, Е и F), в зависимости от числа двойных связей в молекуле — подстрочными цифрами (например, 1 или 2), а в зависимости от стереоизомерной формы — подстрочными греческими буквами (α или β).

Синтез простагландинов (ПГ) проходит через образование крайне нестабильных промежуточных продуктов — эндоперексидей, которые служат предшественниками других биологически активных (хотя столь же нестабильных) соединений, называемых тромбоксанами. Тромбоксаны быстро превращаются в стабильные производные тромбоксана В. Из эндоперексидей различными путями образуется и другая активная молекула, получившая название простациклина (ПГ₂). Арахидоновая кислота является также

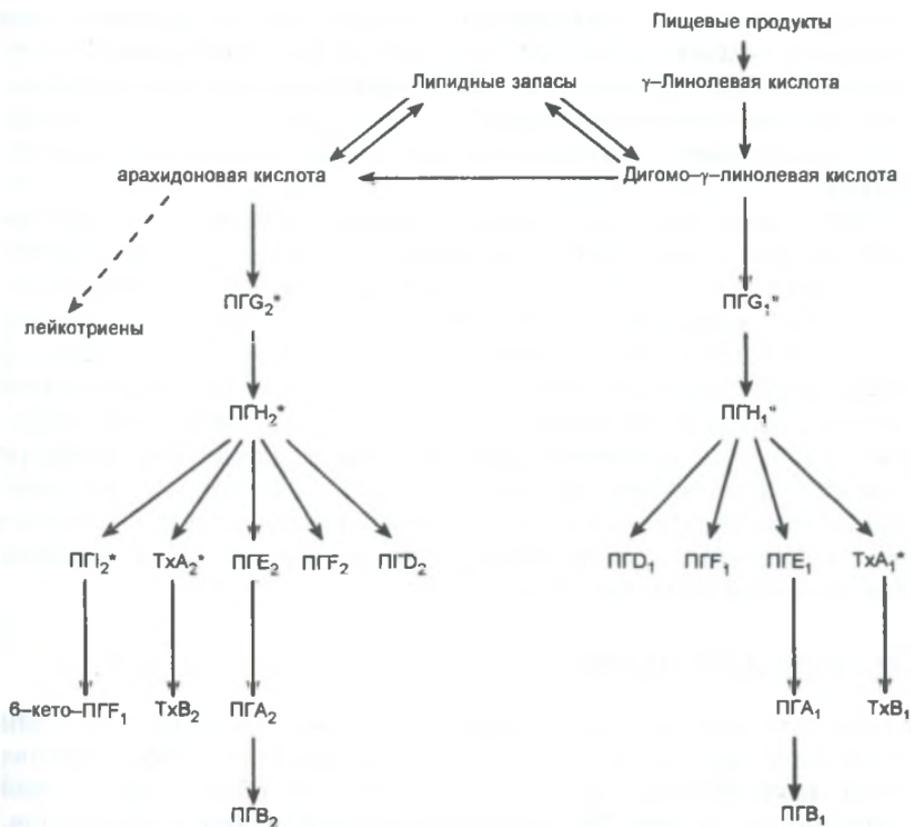


Рис. 2.7. Пути синтеза различных простагландинов (ПГ) и тромбосанов (Тх), предшественниками которых являются арахидоновая и дигомо- γ -линолевая кислоты. Интермедиаты, помеченные звездочкой, крайне нестабильны и существуют очень короткое время.

предшественником другой группы активных соединений, называемых лейкотриенами, которые синтезируются в лейкоцитах крови. В отличие от простагландинов и тромбосанов, действующих главным образом как внутриклеточные посредники, лейкотриены и простаглицлин выделяются из клеток в кровь и могут считаться гормонами (рис. 2.7).

Внутриклеточное действие гормонов на синтез белка

Разнообразные метаболические процессы, лежащие в основе функции клетки, контролируются ферментами. Эти белки состоят из генетически детерминированной последовательности аминокислот, код которой записан в генах ядерных хромосом. Помимо ферментов, в клетке синтезируются и другие белки, предназначенные «на экспорт». Как отмечалось выше, некоторые гор-

моны (в частности, стероиды) проходят через плазматическую мембрану и взаимодействуют со своими специфическими внутриклеточными рецепторами. Часть образующихся при этом комплексов, очевидно, влияет на ядерные процессы синтеза белка, т. е. активирует отдельные нуклеотидные последовательности (гены).

Пептидные гормоны, которые взаимодействуют не с внутриклеточными, а с мембранными рецепторами своих клеток-мишеней, также могут влиять на транскрипцию генов. Не исключено, что после своей «интернализации» в клетку они прямо влияют на этот процесс. Однако такие эффекты, конечно, могут быть и опосредованными: специфические протеинкиназы, активируемые гормон-рецепторным взаимодействием, могут либо сами содержать элементы, распознающие отдельные последовательности генома, либо активировать другие внутриклеточные факторы транскрипции, такие как STAT (signal transducers and activators of transcription — сигнальные преобразователи и активаторы транскрипции) (см. рис. 2.2).

Транскрипция генов

Стимулируемой гормонами (особенно стероидами) транскрипции генов посвящено огромное число исследований. Для большинства генов, регулируемых гормонами, характерна общая структурная особенность — присутствие последовательностей нуклеотидов, выполняющих роль гормончувствительных (или гормонсвязывающих) элементов (ГЧЭ). Они сходны с энхансерными последовательностями ДНК и способны связывать комплексы гормон — рецептор, которые формируют важную группу факторов транскрипции. В составе рецепторов стероидных гормонов имеются не только гормонсвязывающие (D) домены, но и ДНК-связывающие (C) домены, а также домены, выполняющие функцию активаторов транскрипции. ДНК-связывающие домены содержат по два «цинковых пальца», необходимых для распознавания и связывания чувствительных к стероидным гормонам элементов ДНК. В результате связывания гормонрецепторного комплекса с ГЧЭ на ДНК-мишени меняется процесс транскрипции и в конечном счете синтезируется молекула нужного белка. Репрессия транскрипции может осуществляться путем непосредственного связывания репрессорных белков с ДНК или связывания (блокады) активатора транскрипции перед его взаимодействием с ДНК.

В процессе синтеза белка существуют две стадии, на которые могут влиять гормоны: (1) транскрипция кода с ДНК на РНК; и (2) трансляция кода мРНК при синтезе белка на рибосомах. Такие стероидные гормоны, как кортизол и эстрогены, стимулируют синтез белка главным образом на стадии транскрипции,

так как их эффекты можно предотвратить актиномицином D, который необратимо связывается с ДНК. Эффекты других гормонов, стимулирующих синтез белка в клетке, блокируются пурамицином, который ингибирует стадию трансляции. Поэтому считается, что эти гормоны стимулируют именно процесс трансляции, причем, возможно, за счет ускорения связывания аминокислот молекулами тРНК.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Carson-Jurica, M. A., Schrader, W. T., and O'Malley, B. W.* (1990). Steroid receptor family: structure and function. *Endocrine Reviews*, **11**, 201–20.
- Fantyl, W. J., Johnson, D. E., and Williams, L. T.* (1993). Signalling by receptor tyrosine kinases. *Annual Review of Biochemistry*, **62**, 453–82.
- Gordeladze, J.O., Johansen, P. W., Paulssen, R. H., Paulssen, E. J., and Gautvik, K. M.* (1994). G-proteins: implications for pathophysiology and disease. *European Journal of Endocrinology*, **131**, 555–74.
- Kolb, A., Busby, S., Buc, H., Garges, S., and Adhya, S.* (1993). Transcriptional regulation by cAMP and its receptor protein. *Annual Review of Biochemistry*, **62**, 749–96.
- Majerus, P. W.* (1992). Inositol phosphate biochemistry. *Annual Review of Biochemistry*, **61**, 225–50.
- Tsai, M-J. and O'Malley, B. W.* (1994). Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. *Annual Review of Biochemistry*, **63**, 451–86.
- Wilson, J. D. and Foster, D. W.* (1992). *Williams textbook of endocrinology*. Eighth edition. См. главы 3 и 4. W. B. Saunders Co.

Регуляция эндокринной системы

ВВЕДЕНИЕ

При возрастании потребности клеток в том или ином гормоне соответствующая эндокринная железа начинает вырабатывать его в повышенных количествах. Как только специфическое действие гормона на клетки-мишени удовлетворит эту потребность, нужда в его повышенной продукции отпадает. Действительно, весьма важно, чтобы, выполнив свою задачу, (а) биологически активный гормон был удален из крови; и (б) эндокринная железа получила бы известие о возможности вернуться в нормальное исходное состояние. Последнее предполагает существование механизма обратной связи, который будет рассмотрен в данной главе ниже. Вначале коснемся путей удаления гормона из крови.

ЭНДОЦИТОЗ ГОРМОН-РЕЦЕПТОРНЫХ КОМПЛЕКСОВ

Связавшись со своими рецепторами на мембране клеток-мишени и оказав специфическое воздействие, некоторые пептидно-белковые гормоны в комплексе с рецепторами подвергаются эндоцитозу, т. е. поступают внутрь клетки. Этот процесс отличается от других форм интернализации (например, от пиноцитоза) тем, что в данном случае рецепторы и их лиганды (а также другие мембранные белки) предварительно накапливаются в особых «ямках» клеточной мембраны. Такие ямки, выстланные длинным белком кларитином, ассоциированным с другими белками, как бы захватывают рецепторы или гормон-рецепторные комплексы. Одни рецепторы, по-видимому, захватываются такими ямками в свободном виде, а другие (например, рецепторы инсулина) подвергаются интернализации лишь будучи связанные с гормонами. Некоторые гормон-рецепторные комплексы перед их попаданием в ямки «кластеризуются», т. е. собираются вместе. После интернализации гормон-рецепторные комплексы быстро появляются в везикулах, лишенных кларитиновой выстилки (эндосомах), где гормоны отделяются от рецепторов, причем последние направляются либо в лизосомы (в которых разрушают-

ся), либо обратно к клеточной мембране, вступая в повторный цикл (рис. 3.1).

Такой эндоцитоз играет, вероятно, важную роль в распаде гормон-рецепторных комплексов и деградации самих гормонов. Кроме того, этот процесс может лежать в основе изменения чувствительности тканей-мишеней к гормонам, поскольку на поверхности клеток изменяется число рецепторов, способных взаимодействовать с гормоном.

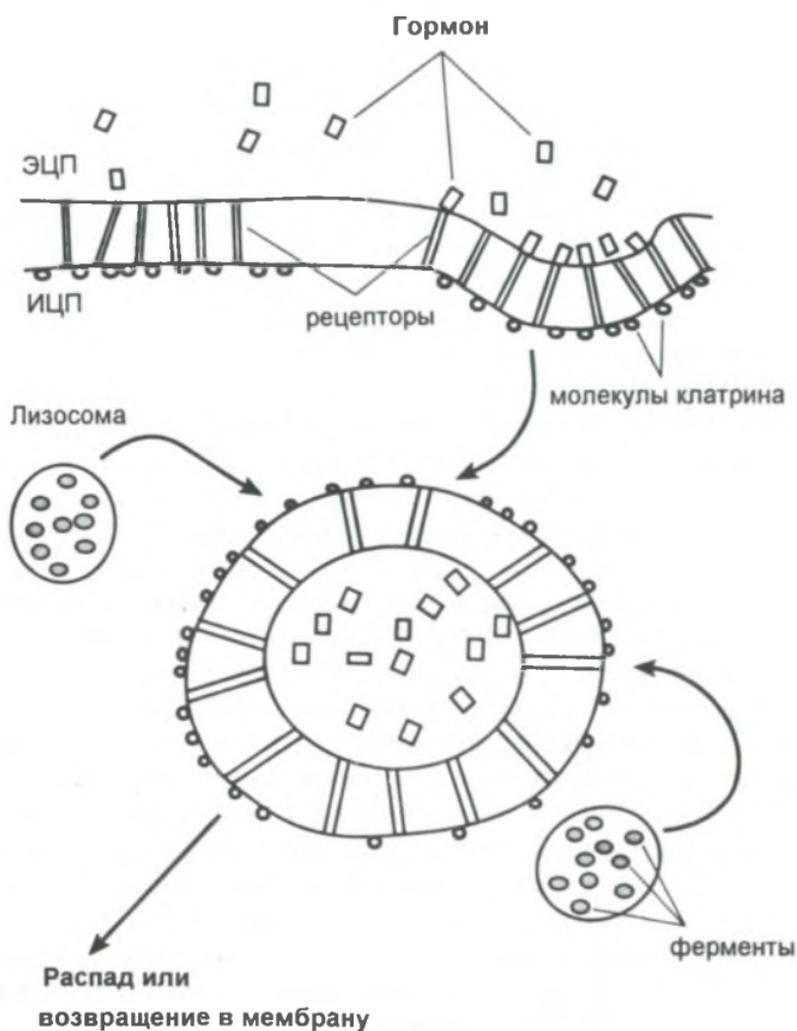


Рис. 3.1. Эндоцитоз гормон-рецепторных комплексов. После «интернализации» молекулы гормона под влиянием лизосомных ферментов могут разрушаться, а рецепторы — либо разрушаться, либо возвращаться обратно в мембрану.

ИНАКТИВАЦИЯ И ВЫВЕДЕНИЕ ГОРМОНОВ ИЗ ОРГАНИЗМА

Удаление гормона из крови часто происходит в два этапа: (1) инактивация (или распад) гормональной молекулы; (2) выведение неактивных метаболитов из организма.

Белковые и полипептидные гормоны инактивируются под влиянием протеолитических ферментов, которые расщепляют крупные молекулы на осколки, воздействуя на отдельные пептидные связи. Например, карбоксипептидазы и аминопептидазы отщепляют от молекулы белка соответственно С- и N-концевые аминокислоты. Другие ферменты влияют на другие участки молекулы гормона. Так, дейодиназа отщепляет атомы йода от йодтирониновых гормонов. Стероидные гормоны могут превращаться в неактивные соединения путем конъюгирования, которое придает им водорастворимость и, следовательно, облегчает возможность их экскреции из организма.

Многие гормоны инактивируются в самих тканях-мишенях (см. выше раздел «Эндоцитоз гормон-рецепторных комплексов»). В инактивации и экскреции окситоцина принимает участие лактирующая молочная железа; этот гормон обнаружен в молоке некоторых млекопитающих, таких как козы и коровы. Кроме того, окситоцин инактивируется присутствующим в крови беременных женщин ферментом (окситоциназа).

Однако основными органами, в которых происходят инактивация и экскреция гормонов и их метаболитов, являются печень и почки. Наиболее важная в этом отношении роль принадлежит, вероятно, печени, в которой происходит метаболизм многих гормонов, например, путем их конъюгирования с глюкуроновой или серной кислотой. Такие водорастворимые конъюгаты могут затем либо секретироваться в желчь и выводиться с калом (или реабсорбироваться через систему воротной вены), либо поступать в кровь с последующей экскрецией почками. Важно помнить, что печень и почки не только превращают некоторые гормоны в неактивные формы, в которых они выводятся из организма, но и способны превращать ряд неактивных соединений (предшественников гормонов) в биологически активные вещества (гормоны). Примером может служить образование в печени ростовых факторов, носящих название соматомединов (инсулиноподобные факторы роста, ИФР), а также образование в почках очень активного метаболита витамина D — 1,25-дигидроксихолекальциферола из гораздо менее активного печеночного предшественника — 25-гидроксихолекальциферола.

Одни гормоны инактивируются не в тех тканях, где происходит их экскреция, другие разрушаются и выводятся из организма одним и тем же органом. Возможна также прямая экскреция гормонов в виде активных соединений. Так, почки не только

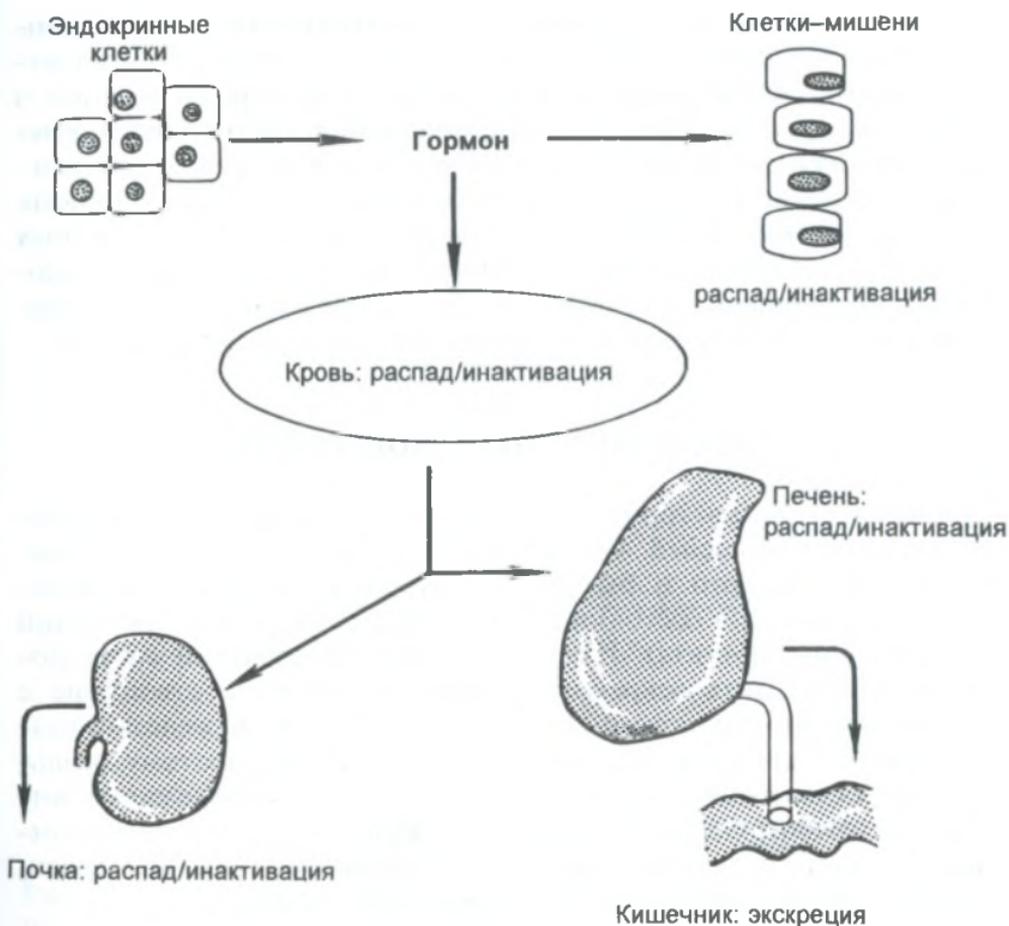


Рис. 3.2. Исчезновение гормона из крови может обуславливаться его разрушением и/или инактивацией ферментами в самой крови, в клетках-мишенях, в печени или почках. Какая-то часть гормона может выводиться из организма (например, почками) в неизмененном виде.

инактивируют некоторые гормоны, выводя из организма их неактивные метаболиты, но и прямо экскретируют в мочу ряд активных низкомолекулярных гормонов. Одним из примеров таких гормонов является вазопрессин, количество которого в моче прямо пропорционально его концентрации в плазме крови (рис. 3.2).

Инактивация гормонов, особенно в печени, происходит при обязательном участии ферментов, преимущественно микросомальной Р-450-ферментной системы. Очень многие лекарственные вещества индуцируют синтез этих ферментов, что обуславливает ряд побочных эффектов таких лекарственных средств в клинике.

Определение гормонов или их метаболитов в моче имеет важное значение, поскольку оно позволяет оценить суточную экс-

крецию гормонов и тем самым дает возможность (с определенными ограничениями) судить об их суточной секреции соответствующими эндокринными железами. Например, экскреция с мочой неактивного метаболита прогестерона прегнандиола имеет (пусть даже и ограниченное) значение для оценки гормонального состояния фетоплацентарного комплекса при беременности. Подобно этому, экскреция некоторых гормонов или конечных продуктов их метаболизма со слюной, по-видимому, пропорциональна их концентрации в плазме, и определение этих соединений в слюне может иметь определенное клиническое значение.

МЕХАНИЗМЫ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Основная функция гормона заключается в регуляции активности его клеток-мишеней. Осуществление этой функции невозможно без постоянного и быстрого получения эндокринной железой информации о состоянии клеток-мишеней (т. е. о состоянии регулируемого объекта). Именно механизмы обратной связи позволяют приводить секрецию гормона в точное соответствие с потребностями его тканей-мишеней. Эндокринная железа обычно получает сигналы из множества источников, поэтому реальная скорость синтеза и секреции ею гормона определяется интеграцией многочисленных сигналов. Известно, что в эндокринных системах действуют различные механизмы обратной связи, которые кратко рассмотрены в следующих разделах.

Непосредственная отрицательная обратная связь

Самой непосредственной отрицательной обратной связью является, вероятно, та, которая ставит скорость продукции гормона в зависимость от концентрации химических веществ или продуктов метаболических процессов, регулируемых этим гормоном. В результате сама реакция на гормон противодействует дальнейшей стимуляции эндокринной железы. Примером такого типа «метаболического» механизма отрицательной обратной связи служит зависимость секреции инсулина от уровня глюкозы в крови (основного регулируемого инсулином параметра). Действуя на свои клетки-мишени, инсулин в конечном счете снижает концентрацию глюкозы в крови, а это в свою очередь тормозит секрецию инсулина. И наоборот, повышение уровня глюкозы в крови является стимулом к ускорению секреции гормона, который, действуя на свои клетки-мишени, восстанавливает концентрацию глюкозы и тем самым ослабляет стимул к своей дальнейшей секреции (непосредственная отрицательная «метаболическая» обратная связь) (рис. 3.3).

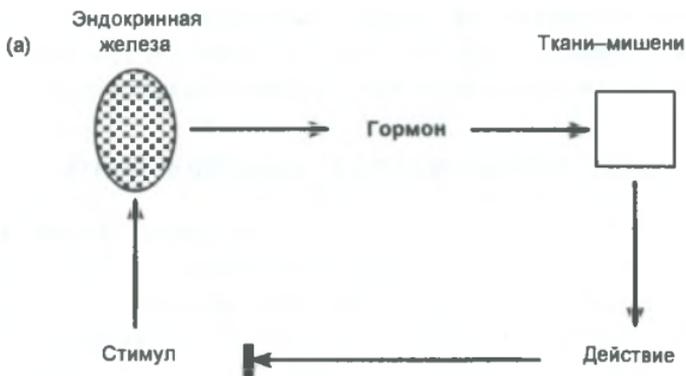


Рис. 3.3. Непосредственная отрицательная обратная связь: (а) основной принцип функционирования отрицательной обратной связи; (б) функционирование петли непосредственной отрицательной обратной связи на примере инсулина и его действия на концентрацию глюкозы в крови.

Некоторые гормоны аденогипофиза (передней доли гипофиза) регулируют главным образом секреторную активность других эндокринных желез. Скажем, какая-то эндокринная железа (например, щитовидная) под влиянием аденогипофизарного гормона А (тиреотропина) продуцирует гормон Б (в данном случае тироксин, T_4 и/или трийодтиронин, T_3). Повышение уровня гормона Б в плазме приводит к снижению его собственной секреции вследствие торможения секреции аденогипофизарного гормона А по механизму непосредственной отрицательной обратной связи. Таким образом, важный аспект действия гормона Б заключается в угнетении секреции гормона А посредством влияния на клетки, генерирующие эндокринный стимул к секреции А (рис. 3.4). Иными словами, уровень гормона Б в крови регулируется его действием по механизму отрицательной обратной связи на стимул, вызывающий его собственную секрецию. В данном

случае (как и в других системах непосредственной отрицательной обратной связи) сама реакция на гормон противодействует дальнейшей стимуляции продукции того же гормона.

Опосредованная отрицательная обратная связь

Этот термин используют в том случае, когда в регуляции секреции гормона эндокринной железой принимает участие центральная нервная система (в частности, гипоталамус), влияя на секрецию соответствующего аденогипофизарного гормона. На примере той же оси аденогипофиз — щитовидная железа видно, что гормон Б (трийодтиронин), продуцируемый железой-мишенью (щитовидной железой), по механизму отрицательной обратной

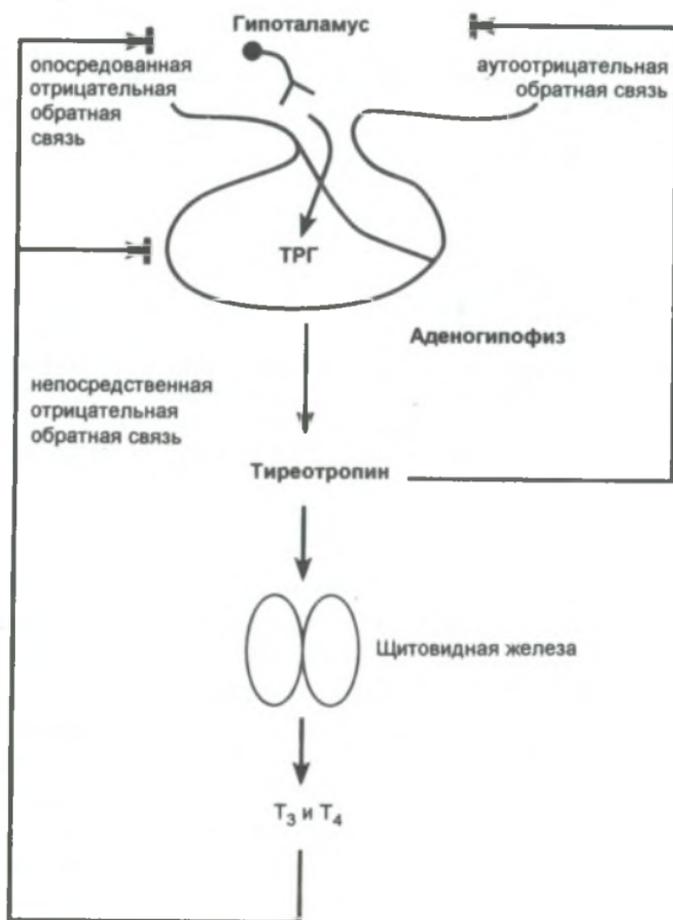


Рис. 3.4. Ауто-, непосредственная и опосредованная отрицательная обратная связь в регуляции активности эндокринной железы-мишени, аденогипофиза и гипоталамуса (на примере щитовидной железы и продуцируемых ею йодтиронинов — T₃ и T₄). (ТРГ — тиреотропин-релизинг гормон.) (См. также главу 9.)

связи тормозит секрецию аденогипофизарного гормона А (тиреотропина, см. выше) не только непосредственно, но и опосредованно, влияя на секрецию гипоталамического гормона В (тиреотропин-рилизинг гормона, ТРГ). Гипоталамус играет важнейшую роль в регуляции секреции не только тиреоидных гормонов (см. рис. 3.4), но и гормонов коры надпочечников и половых желез (см. соответствующие главы).

Ауто (короткая) петля отрицательной обратной связи

Как отмечалось выше, гипоталамус контролирует секрецию гормонов аденогипофиза, вырабатывая соответствующие либерины (рилизинг-гормоны) или статины (ингибирующие гормоны). Некоторые аденогипофизарные гормоны влияют на собственную секрецию, действуя по механизму обратной связи на гипоталамическую секрецию соответствующих либеринов или статинов. Такая форма обратной связи между гипофизом или гипоталамусом получила название аутообратной связи, или короткой петли обратной связи. Примером такой петли может служить тормозящее влияние соматотропина (гормона роста) на собственную секрецию путем стимуляции продукции соматостатина — гипоталамического соматотропинингибирующего гормона.

Опосредованная «метаболическая» отрицательная обратная связь

В ряде гормональных систем функционируют и другие петли отрицательной обратной связи, связанные с действием метаболитов на секрецию гипоталамических гормонов, а отсюда и на секрецию контролируемых ими аденогипофизарных гормонов. Примером такой обратной связи служит зависимость между концентрацией глюкозы в крови и секрецией соматотропина аденогипофизом. Снижение уровня глюкозы в крови стимулирует секрецию соматотропина, вероятно, за счет торможения секреции гипоталамического соматостатина. Соматотропин повышает уровень глюкозы в крови, что в свою очередь снижает секрецию этого гормона по механизму опосредованной «метаболической» отрицательной обратной связи.

Механизмы положительной обратной связи

В некоторых условиях гормон, как это ни удивительно, способен стимулировать собственную секрецию. В регуляции данного типа (положительная обратная связь) гормон выступает в роли стимула своей собственной продукции. Основные петли положи-

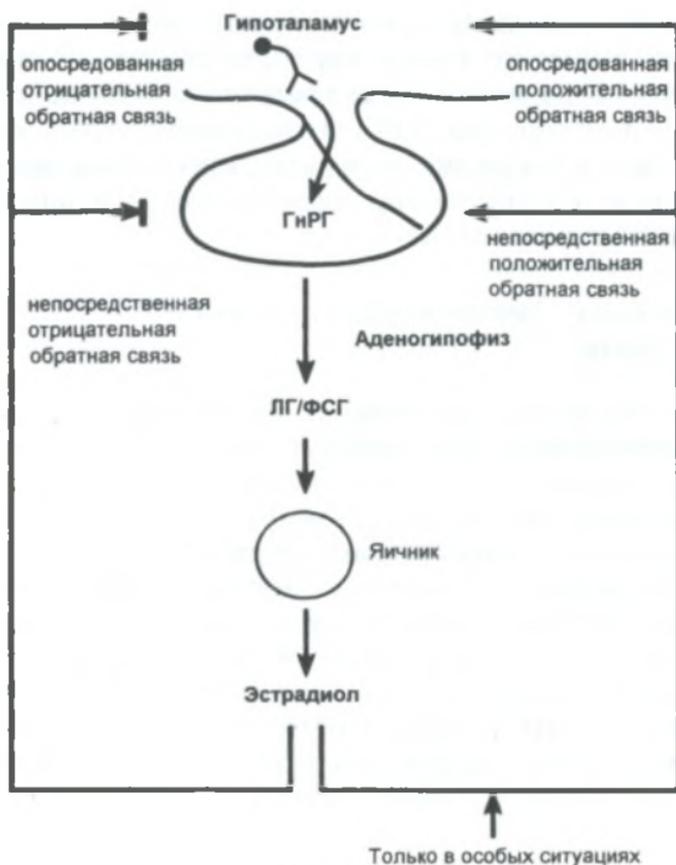


Рис. 3.5. Положительная обратная связь (непосредственная и опосредованная) между яичниковыми стероидами (в частности, эстрадиолом) и гипоталамо-аденогипофизарной осью, проявляющаяся лишь в определенных условиях. (ГнРГ — гонадотропин-рилизинг гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.) (См. также главу 8.)

тельной обратной связи, известные в настоящее время, существуют между яичниковым гормоном 17β -эстрадиолом и гормонами гипоталамо-гипофизарной оси. Стимулирующее действие высоких концентраций эстрогена на секрецию фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов аденогипофиза, а также гипоталамического гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), т. е. положительная обратная связь, проявляется лишь в некоторых особых обстоятельствах (подробно описанных в главе 8). Петлю положительной обратной связи, замыкающуюся в аденогипофизе, можно назвать непосредственной, а замыкающуюся в гипоталамусе — опосредованной положительной обратной связью (рис. 3.5).

Важно помнить, что любой положительной обратной связи присуща внутренняя нестабильность, поэтому такая связь про-

является крайне редко. Ускользание этих связей из-под нашего внимания объясняется существованием других механизмов обратной связи, удерживающих ситуацию под контролем. Например, хотя при определенном уровне гормона положительная обратная связь выступает достаточно отчетливо, при его критических уровнях включается механизм отрицательной обратной связи, противодействующий дальнейшему возрастанию концентрации гормона.

Более того, 17β -эстрадиол, секретируемый развивающимся фолликулом яичника, способен, по-видимому, и прямо стимулировать дальнейший рост этого фолликула, тем самым увеличивая собственную продукцию. Такая положительная обратная связь в действии эстрадиола обусловлена, вероятно, стимуляцией этим гормоном синтеза рецепторов, взаимодействующих с присутствующими в крови гонадотропинами. Благодаря этому эффекту яичник становится более чувствительным к гонадотропинам и в результате продуцирует повышенные количества эстрадиола.

Яичниковый фолликул может стимулировать собственный рост и развитие и благодаря местной продукции ростовых факторов. Такие факторы (например, инсулиноподобные факторы роста, ИФР-I и ИФР-II) играют, вероятно, важную роль и в повышении чувствительности органа к гонадотропинам.

Внутриклеточные механизмы обратной связи

Помимо «наружных» петель обратной связи, описанных в предыдущих разделах, существуют дополнительные механизмы обратной связи, функционирующие внутри клеток эндокринных желез («внутренние» петли). Примером таких систем являются торможение органическим йодидом синтеза йодтирониновых гормонов в щитовидной железе, угнетение 25-гидроксилирования холекальциферола в печени ранее синтезированным 25-гидроксихолекальциферолом, а также отрицательная обратная связь между цАМФ и внутриклеточной концентрацией ионов кальция. По всей вероятности, в клетке функционирует множество различных петель обратной связи, которые будут обнаруживаться по мере совершенствования методов экспериментальных исследований.

ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ

Любая эндокринная система включает источник гормона (эндокринную железу), кровь, доставляющую гормон к местам его действия (тканям-мишеням), места инактивации и выведения

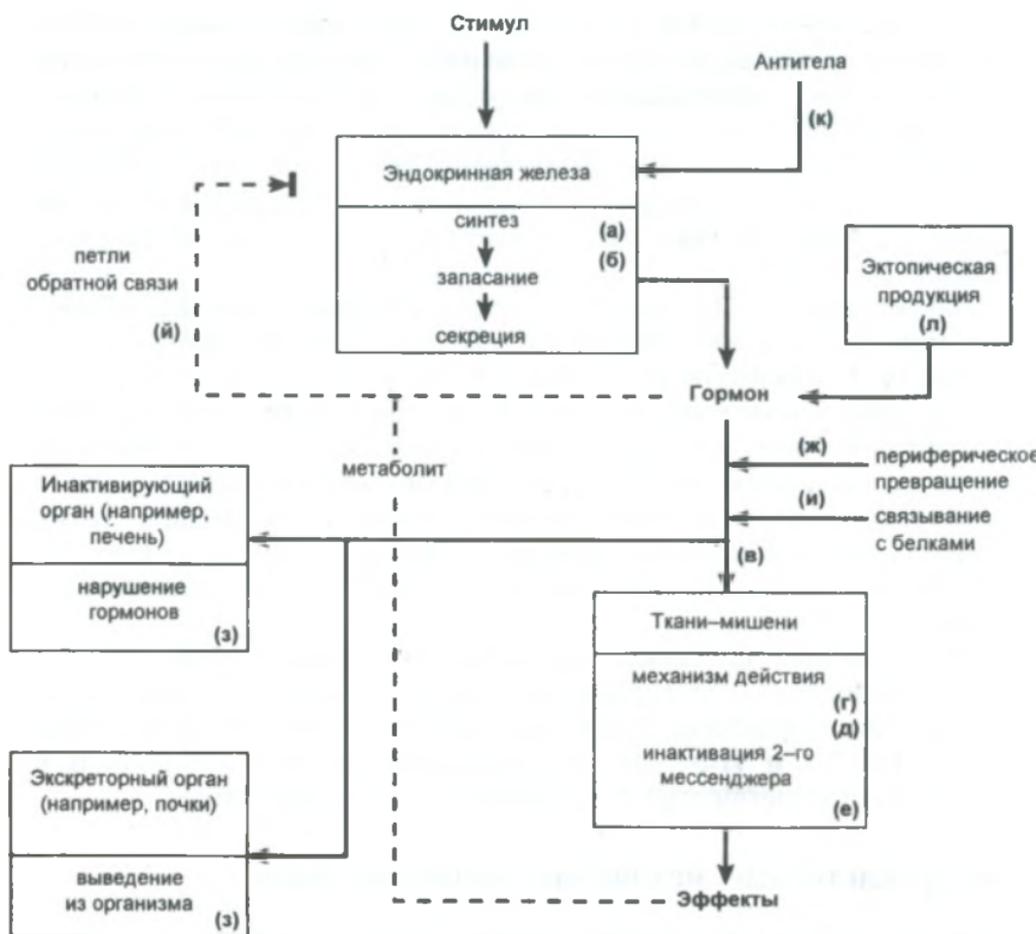


Рис. 3.6. Схема локализации основных нарушений в типичной эндокринной системе, которые могут иметь клинические проявления.

гормона из организма и, наконец, петли обратной связи между реакцией на гормон и эндокринной железой (рис. 3.6). В таких системах существует много возможностей «сбоя», приводящего к клиническим нарушениям. Они могут проявляться:

- (1) снижением или отсутствием определенной гормональной активности и
- (2) избыточной гормональной активностью. Например (см. также рис. 3.6);
- (а) Эндокринные клетки могут оказаться не в состоянии продуцировать гормон из-за недостаточности или полного отсутствия фермента, необходимого для его синтеза (пример — врожденная гиперплазия надпочечников).

- (б) Нарушение синтеза может быть результатом генетического дефекта, который обуславливает синтез аномального, биологически неактивного белка.
- (в) Эндокринная железа может функционировать вполне нормально и секретировать гормон в кровь, но он не будет стимулировать свои клетки-мишени из-за дефицита специфических рецепторов (пример — некоторые формы карликовости).
- (г) Возможно отсутствие какого-либо звена пострецепторного внутриклеточного механизма, опосредующего действие гормона на клетку-мишень (например, не образуется второй посредник, несмотря на нормальное связывание гормона с рецептором).
- (д) Возможна ситуация, в которой второй посредник образуется, но дефект локализуется на еще более поздней стадии внутриклеточного процесса.
- (е) Может иметь место чрезмерный (неконтролируемый) распад внутриклеточного посредника еще до того, как он запустит последующие метаболические процессы (одним из примеров такого дефекта служит чрезмерно быстрая инактивация цАМФ фосфодиэстеразой, лежащая в основе нефрогенного несахарного диабета у мышей).
- (ж) Важной причиной эндокринных нарушений может быть недостаточность или полное отсутствие ферментов периферической конверсии гормона. Особенно ярким примером такой ситуации является генетически обусловленное отсутствие фермента 5α -редуктазы у мальчиков. Тестостерон у них не превращается в более активный дигидротестостерон, поэтому такие мальчики в раннем возрасте обладают внешними признаками девочек. Интересно, что во время полового созревания, когда продукция слабого андрогена тестостерона резко возрастает, может происходить достаточная маскулинизация и внешний облик больного меняется с женского на мужской.
- (з) Причиной эндокринной патологии может быть и нарушение механизмов инактивации гормонов. Например, снижение инактивации вазопрессина (АДГ) в печени при циррозе может лежать в основе синдрома неадекватной секреции АДГ. Поэтому неудивительно, что печеночные и почечные заболевания часто сопровождаются вторичными изменениями эндокринных функций.
- (и) Заболевания печени могут сопровождаться нарушением синтеза белков плазмы крови. Так как многие из этих белков (например, специфические глобулины, ростовые факторы и

вещества-предшественники) входят в состав различных эндокринных систем, это может приводить к развитию вторичной эндокринной патологии.

- (й) К эндокринным расстройствам приводит и нарушение механизмов обратной связи; при этом дефект локализуется в самих эндокринных клетках. В некоторых случаях речь идет об изменении рецепторов; например, эстрогены усиливают реакцию тиреотропина на гипоталамический тиреотропин-рилизинг-гормон, не меняя содержание тиреотропина в аденогипофизе.
- (к) Причиной нарушения эндокринных функций могут быть аутоиммунные заболевания. Одним из примеров аутоиммунного процесса служит болезнь Грейвса, при которой в организме образуются антитела к компонентам клеток щитовидной железы, вызывающие избыточную продукцию тиреоидных гормонов. С другой стороны, аутоиммунные заболевания могут сопровождаться снижением продукции гормонов, как это имеет место при аутоиммунных тиреоидите и адреналите.
- (л) Наконец, эндокринные расстройства могут возникать вследствие избыточной продукции гормона не эндокринной железой, а другими нежелезистыми тканями, например опухолевыми (эктопическая секреция). Одним из примеров является продукция кортикотропина раком легкого.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Lutz W., Salisbury, J. L., and Kumar, R.* (1991). Vasopressin receptor-mediated endocytosis: current view/ *American Journal of Physiology*, **261**, F1—13.

Гипоталамо-гипофизарная ось

ФИЗИОЛОГИЯ

Гипоталамус и нейросекретция

Важнейшая роль гипоталамуса в деятельности эндокринной системы была правильно оценена лишь после классических экспериментов Гарриса в 50-х годах. В настоящее время эту область головного мозга рассматривают не только как центр регуляции функций автономной нервной системы и температуры тела, но и как «эндокринную железу». Эндокринная функция гипоталамуса тесно связана с деятельностью гипофиза (нижнего мозгового придатка) и осуществляется посредством выделения гипоталамическими нейронами различных соединений, которые поступают либо в особую портальную кровеносную систему, связывающую гипоталамус с аденогипофизом (передней долей гипофиза), либо в капиллярную сеть нейрогипофиза (задней доли гипофиза).

Анатомия

Гипоталамус состоит из нервной ткани, расположенной под серым бугром головного мозга. Он практически окружает часть третьего желудочка, будучи связан афферентными и эфферентными волокнами с другими отделами центральной нервной системы. В нем содержится большое число отдельных групп нервных клеток (гипоталамические ядра), причем точная функция многих из них остается неизвестной. Некоторые ядра, имеющие отношение к эндокринной функции, показаны на рис. 4.1. Нижняя часть гипоталамуса (срединное возвышение) соединяется с гипофизом.

Гипоталамус снабжается кровью из сосудов виллизиева круга, а венозная кровь оттекает в основном в галенову вену. Кровь верхних гипофизарных артерий (ветвей внутренних сонных артерий) через капиллярное сплетение срединного возвышения поступает в синусоидальную сеть ножки гипофиза (воронки). Из синусов она попадает во второе капиллярное сплетение, расположенное уже в передней доле гипофиза (аденогипофизе). Такая система является примером венозного портального кровообращения, связывающего две капиллярные сети, и носит название гипоталамо-гипофизарной портальной системы (рис. 4.2).

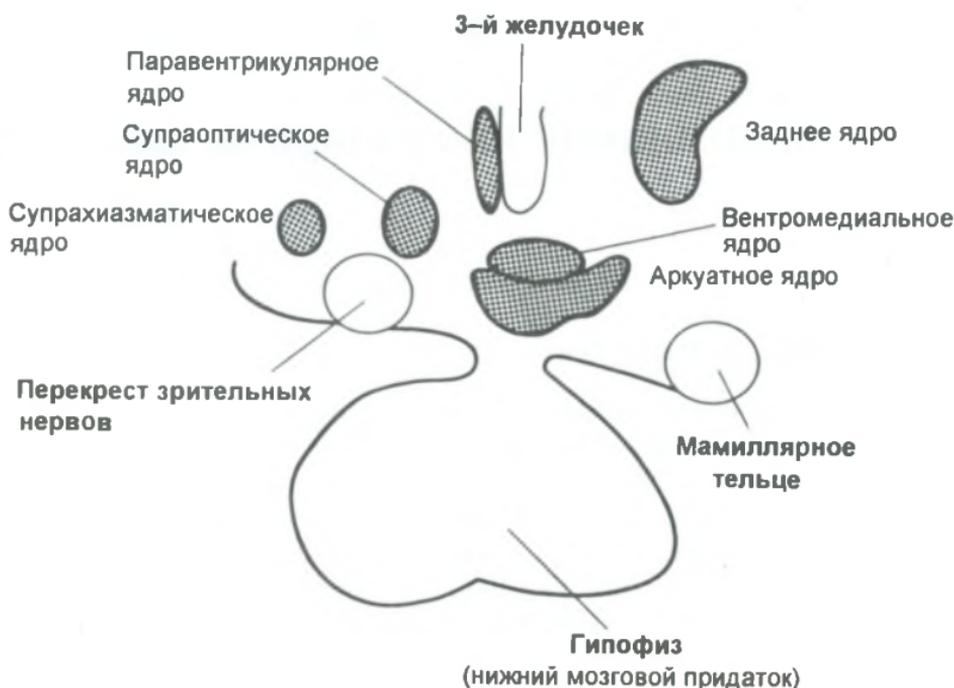


Рис. 4.1. Схематическое изображение основных гипоталамических ядер, продуцирующих гормоны. Эти ядра состоят из множества нейронов, в которых происходит синтез специфических гормонов, выделяющихся из нервных окончаний в срединном возвышении или задней доле гипофиза (нейрогипофизе).

Гипоталамическая нейросекреция

Некоторые гипоталамические ядра содержат тела нервных клеток, аксоны которых достигают срединного возвышения, где они либо оканчиваются в непосредственной близости от капиллярной сети гипофиза, либо проходят прямо через ножку гипофиза в его заднюю долю (нейрогипофиз). В настоящее время обнаружено, что многие вещества, высвобождаемые гипоталамическими нейронами, представляют собой пептиды. Поэтому сеть нейронов, в которых происходят синтез, запасание и высвобождение этих нейропептидов, называют пептидергической системой нейронов. Многие из этих нейропептидов выполняют функцию гормонов: выделяясь из нервных окончаний, расположенных в непосредственной близости от капилляров, они поступают в кровь, которая доставляет их к клеткам-мишеням в аденогипофизе. Выделение пептидов из нервных окончаний в кровь называется нейросекрецией. Эти пептиды синтезируются вначале в виде гораздо более крупных пре-прогормонов, отражающих специфические генные последовательности. После транскрипции и трансляции в эндоплазматической сети они переносятся в ком-

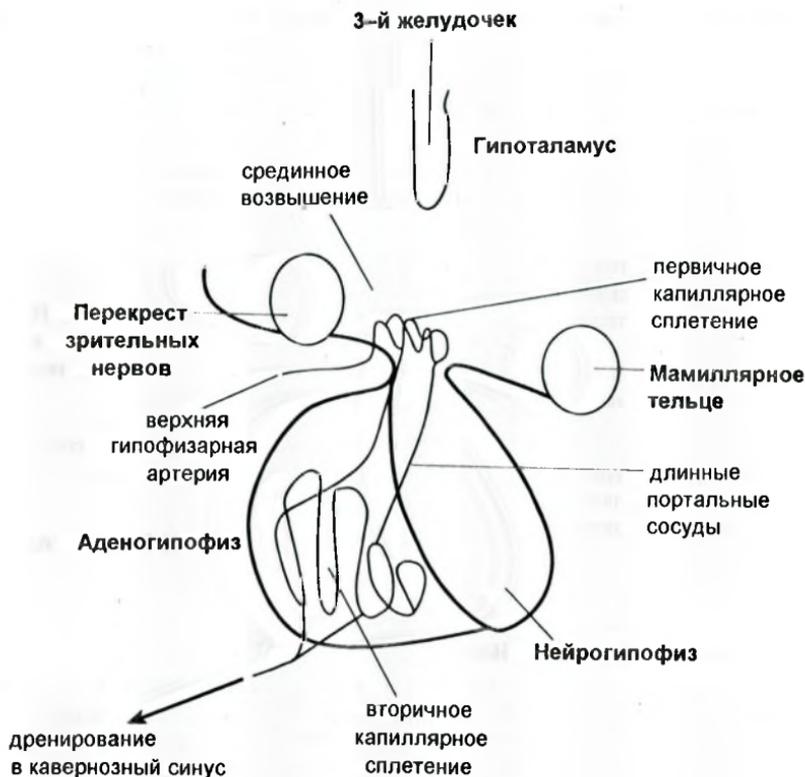


Рис. 4.2. Схематическое изображение первичного капиллярного сплетения в срединном возвышении гипоталамуса, нисходящих длинных портальных сосудов и второго капиллярного сплетения в аденогипофизе (передней доле гипофиза). Эта система носит название гипоталамо-гипофизарной портальной системы.

плекс Гольджи, где конечные продукты действия ферментов упаковываются в гранулы. Последние мигрируют вдоль аксонов, и их содержимое попадает наружу путем экзоцитоза, сопровождающего деполяризацию мембран нервных окончаний. Таким образом, эти пептидергические нейроны по своим свойствам практически не отличаются от других нейронов.

На нейросекреторных клетках различных ядер гипоталамуса располагается множество окончаний нейронов, берущих начало в других отделах центральной нервной системы. Поэтому общая активность этих ядер в огромной степени зависит от сигналов, получаемых из других частей головного мозга, причем такие сигналы бывают и стимулирующими, и ингибиторными. На активность различных нейросекреторных клеток влияют многие нейротрансмиттеры, включая норадреналин, дофамин, ацетилхо-

лин, серотонин, опиоиды и ГАМК (γ -аминомасляная кислота). Таким образом, центральная нервная система способна оказывать мощное регуляторное воздействие на многочисленные метаболические и другие функции организма, изменяя синтез и/или секрецию гипоталамических нейропептидов (гипоталамических гормонов). Последние, действуя в свою очередь на соответствующие клетки-мишени аденогипофиза, контролируют секрецию аденогипофизарных гормонов. Этим-то, вероятно, и объясняется отчетливое влияние внешних раздражителей (изменений окружающей среды, эмоций и стресса) на функцию аденогипофиза.

Гипоталамо-аденогипофизарная система

Многие нейросекреторные продукты гипоталамуса выделяются в первичную капиллярную сеть срединного возвышения, попадая тем самым в гипоталамо-гипофизарную портальную систему кровообращения. Отсюда они доставляются к своим клеткам-мишеням в аденогипофизе, стимулируя или ингибируя их активность. Аденогипофизарные клетки также продуцируют гормоны, поэтому секреция последних находится под контролем гормонов гипоталамуса. К настоящему времени выделены и охарактеризованы различные гипоталамические гормоны, которые в зависимости от своего эффекта носят название рилизинг (высвобождающих) или ингибирующих гормонов (соответственно либеринов или статинов). К ним относятся следующие:

- (1) тиреотропин-рилизинг гормон (ТРГ) — трипептид, стимулирующий секрецию тиреотропина и пролактина;
- (2) гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ) — декапептид, стимулирующий секрецию фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов;
- (3) кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ), называемый также кортиколиберином, — полипептид, состоящий из 41 аминокислоты и стимулирующий секрецию кортикотропина;
- (4) состоящий из 44 аминокислот соматотропин-рилизинг гормон (СРГ), называемый также соматолиберином, или (более громоздко) рилизинг-гормоном гормона роста (РГГР) — полипептид, который стимулирует секрецию соматотропина (т. е. гормона роста); и
- (5) соматостатин (СС) — тетрадекапептид, ингибирующий секрецию соматотропина (соматотропинингибирующий гормон).

До выяснения химической природы гипоталамических гормонов, влияющих на секрецию гормонов передней доли гипофиза,

Таблица 4.1. Основные известные гипоталамические рилизинг- и ингибирующие гормоны и некоторые находящиеся под их контролем аденогипофизарные гормоны

Гипоталамические гормоны	Химическая структура	Аденогипофизарные гормоны
Тиреотропин-рилизинг гормон (ТРГ)	3 ак	Тиреотропин + Пролактин +
Гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ)	10 ак	Лютеинизирующий гормон + Фолликулостимулирующий гормон +
Кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ) (называемый также кортиколиберином)	41 ак	Кортикотропин +
Соматотропин-рилизинг гормон (СРГ) (называемый также соматолиберином)	44 ак	Соматотропин +
Соматостатин (СС)	14 ак	Соматотропин – Тиреотропин –
Антидиуретический гормон (АДГ)/Вазопрессин	9 ак	Кортикотропин +
Дофамин	Производное 1 ак	Пролактин –

ак — аминокислоты; «+» — стимуляция; «—» — ингибирование.

их обычно называли факторами (рилизинг- или ингибирующими) (табл. 4.1).

Не все продукты нейросекреции гипоталамуса представляют собой пептиды. Например, несомненным гипоталамическим гормоном, угнетающим секрецию гипофизарного пролактина, является дофамин. Известны и другие вещества, выделяемые нейронами в первичное капиллярное сплетение срединного возвышения, и многие из них действуют не столько на гипофиз, сколько на иные органы и ткани. Примерами являются натрийуретические пептиды и ангиотензин II, которые оказывают, вероятно, лишь модулирующее влияние на секрецию аденогипофизарных гормонов. Кроме того, в портальную систему кровообращения могут поступать и опиоиды (например, энкефалины), роль которых в регуляции секреции аденогипофизарных гормонов также требует выяснения.

Одно из весьма интересных и важных обстоятельств заключается в одновременном присутствии совершенно разных биологи-

чески активных молекул в одних и тех же нервных окончаниях срединного возвышения. Так, в одних и тех же нейронах содержатся кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) и вазопрессин. Поскольку оба этих соединения стимулируют секрецию кортикотропина аденогипофизом, такие нейроны, по всей вероятности, активируются лишь в особых обстоятельствах. К этому могут иметь отношение недавно полученные данные о том, что при уменьшении объема жидкости в организме (дегидратационный стресс) в таких нейронах возрастает содержание мРНК КРГ, но не мРНК вазопрессина.

Другой интересный факт заключается в следующем: гипоталамические пептиды обнаруживаются и вне гипоталамуса. Особенно «вездесущей» молекулой является соматостатин. Он не только оказывает важное влияние на гипофизарную секрецию соматотропина, но и присутствует в других отделах головного мозга (где, вероятно, выступает в роли нейротрансмиттера или нейромодулятора), в желудочно-кишечном тракте (ингибируя различные его функции, например перистальтику) и в поджелудочной железе, (где может тормозить секрецию инсулина и глюкагона).

Как мы видели, различные гипоталамические гормоны обладают отчетливым — стимулирующим или ингибирующим — влиянием на секрецию отдельных гормонов аденогипофиза (отсюда и их названия). Однако важно иметь в виду, что любой гипоталамический гормон реально способен влиять на секрецию не одного, а нескольких аденогипофизарных гормонов. Одним из примеров может служить тиреотропин-рилизинг гормон (ТРГ), основной эффект которого заключается в стимуляции высвобождения тиреотропина из тиреотрофных клеток (см. ниже). Однако он обладает и дополнительной функцией — стимулировать продукцию пролактина лактотрофными клетками аденогипофиза. Поэтому введение ТРГ позволяет оценивать способность гипофиза секретировать не только тиреотропин, но и пролактин.

Наконец, до недавнего времени считалось, что гипоталамическая иннервация аденогипофиза достаточно скудна и не имеет существенного значения. Действительно, большинство нервных волокон в аденогипофизе принадлежит автономной нервной системе и оканчивается вблизи кровеносных сосудов; отсюда и был сделан вывод о том, что прямые нервные влияния на функцию аденогипофиза связаны лишь с регуляцией кровотока в нем (с возможным опосредованным через кровоток влиянием на секреторные процессы). Однако сегодня появляется все больше данных о прямой гипоталамической иннервации аденогипофиза и о локализации нервных окончаний на его секреторных клетках. Поэтому вполне вероятно, что гипоталамус дополнительно контролирует функцию аденогипофиза и непосредственно нервным путем.

Характер секреции

Одна из особенностей аденогипофизарных гормонов состоит в том, что они секретируются дискретными импульсами. Это связано с импульсным же характером секреции многих продуктов гипоталамических нейронов. Иными словами, импульсная секреция аденогипофизарных гормонов обусловлена влиянием центральной нервной системы, особенно гипоталамуса, на клетки гипофиза. Импульсный характер секреции этих гормонов подчас имеет важнейшее значение для осуществления ими своих физиологических функций. Это видно на примере гонадотропинов — лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. В норме импульсы ЛГ и ФСГ следуют за импульсами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), которые у приматов возникают с частотой примерно один раз в час (циркхоральная периодичность). «Генератор импульсов» ГнРГ расположен в аркуатном ядре медиобазального гипоталамуса. При нарушении импульсного выделения ГнРГ и экзогенном введении его с постоянной скоростью секреция ЛГ и ФСГ после начального возрастания быстро падает. Введение же ГнРГ с регулярными интервалами восстанавливает нормальную секрецию ЛГ и ФСГ. Это показывает, насколько важна периодичность выделения гипоталамических гормонов, особенно в отношении секреции гонадотропинов. Зависимость между функцией половых желез и сменой светлого и темного периодов (особенно у животных с сезонным размножением) указывает на связь гипоталамических ГнРГ-нейронов с шишковидной железой (эпифизом) (см. ниже).

Секреция ряда гормонов аденогипофиза не только имеет импульсный характер, но и подчиняется дневному (диуральному) ритму. Эта временная зависимость опять-таки связана с гипоталамусом и высвобождением рилизинг- или ингибирующих гормонов. Интересно, что изменения суточного ритма секреции некоторых гормонов связаны с определенными периодами жизни. Например, суточный ритм секреции ЛГ и ФСГ устанавливается лишь во время полового созревания: в этот период ночное увеличение амплитуды их секреторных импульсов бывает гораздо более отчетливым, чем у взрослых.

*Связь между гипоталамусом и эпифизом:
ее значение для суточных (циркадных)
и сезонных ритмов*

Эпифиз (шишковидная железа) — небольшая железа, связанная тонкой ножкой с задней стенкой третьего желудочка. Она состоит из паренхиматозных клеток (пинеалоцитов), обладающих типичными признаками секреторных клеток: широкой сетью мик-

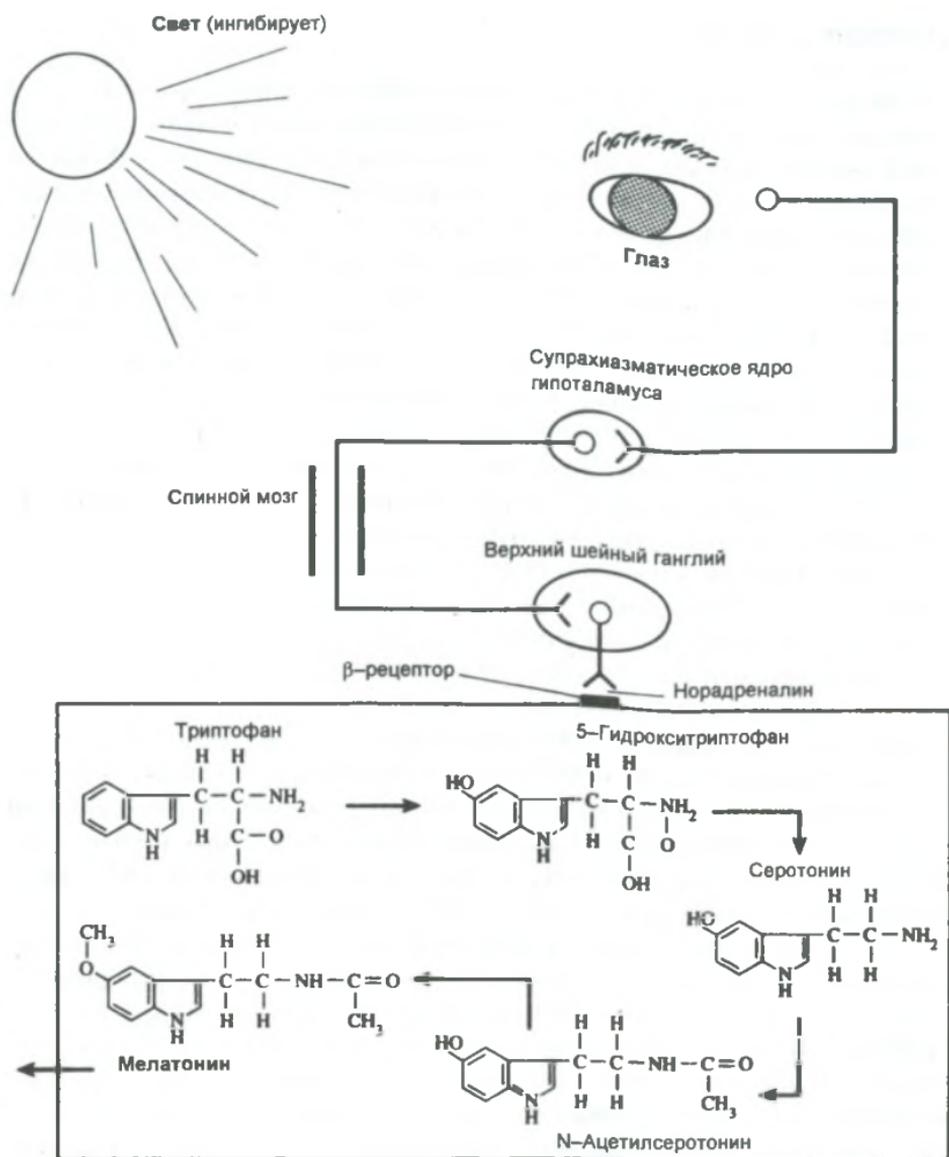


Рис. 4.3. Нервная связь между глазом и шишковидной железой, а также (внизу) синтез основного гормона эпифиза — мелатонина.

ротрубочек, развитой шероховатой эндоплазматической сетью, крупным комплексом Гольджи и многочисленными пузырьками (везикулами). В прошлом этой железе приписывались различные роли. Ее считали «вместилищем души» или рудиментарным органом, оставшимся от «третьего глаза» беспозвоночных, а позднее — просто ненужным кальцифицирующимся органом. Эпифиз иннервируется в основном постганглионарными норадренергическими волокнами, исходящими из верхних шейных симпа-

тических ганглиев. Эти волокна формируют последнее звено цепи, связывающей глаз (воспринимающий свет) с супрахиазматическими ядрами гипоталамуса (область «биологических часов») и далее с эпифизом (рис. 4.3). Шишковидная железа прямо иннервируется также небольшим числом волокон, берущих начало в различных ядрах головного мозга; роль нейротрансмиттеров здесь выполняют различные пептиды (вазоактивный интестинальный пептид, соматостатин, нейропептид Y, тиреотропин-рилизинг гормон и вазопрессин), а также ацетилхолин. С возрастом эпифиз все больше кальцифицируется, но это не обязательно свидетельствует о снижении функции пинеалоцитов. После полового созревания секреция мелатонина (основного продукта эпифиза) падает, но это связано скорее с утратой катехоламинновых рецепторов или с другими факторами. Мелатонин представляет собой 5-метоксииндол, образующийся из серотонина (5-гидрокситриптамина), который в свою очередь синтезируется из триптофана. В печени мелатонин превращается в 6-гидроксимелатонин, который покидает организм в виде глюкуронида или сульфата. Экскреция 6-сульфатоксимелатонина с мочой отражает уровень мелатонина в крови и может служить показателем суточной продукции этого соединения. В норме существует циркадный ритм секреции мелатонина: он продуцируется преимущественно ночью; яркий свет угнетает его секрецию.

С эпифизом и мелатонином связана регуляция циркадных ритмов. Мелатонин, по-видимому, участвует в настройке наших «биологических часов», и сама его секреция теснее связана с этими часами, чем с циклом «день — ночь». Поэтому он может иметь отношение к тем физиологическим сдвигам в организме, которые сопровождают работу в ночную смену или путешествия через несколько временных поясов. Интересно отметить, что рецепторы мелатонина недавно обнаружены на клетках супрахиазматического ядра (СХЯ), которое, как принято считать, играет важную роль в установлении циркадных ритмов (см. выше). Таким образом, сенсорный путь, связывающий глаза (т. е. восприятие света и темноты) с эпифизом, включает СХЯ, а эпифиз через мелатонин может непосредственно влиять на это ядро.

Вторая функция эпифиза заключается в том, что он оказывает существенное влияние на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, особенно на сезонное размножение. Мелатонин, по-видимому, в определенных условиях «выключает» ГнРГ-нейроны. Например, действие различных стрессоров сопровождается повышением уровня мелатонина и снижением содержания гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) в крови. Интересно, что половые стероиды модулируют продукцию мелатонина, и это свидетельствует о реальности «диалога» между репродуктивной системой и эпифизом. Эпифиз может иметь отношение и к половому созреванию: пос-

ле пубертата его уровень в крови снижается; паренхиматозные опухоли эпифиза, продуцирующие большие количества мелатонина, сопровождаются задержкой полового развития, а тератомы или другие непаренхиматозные опухоли этого органа приводят к преждевременному половому развитию.

Нейрогипофизарная система

Тела некоторых гипоталамических нейронов расположены в двух парных, относительно обособленных ядрах, носящих название супраоптических и паравентрикулярных ядер (СОЯ и ПВЯ соответственно). Аксоны большинства клеток, образующих эти ядра,

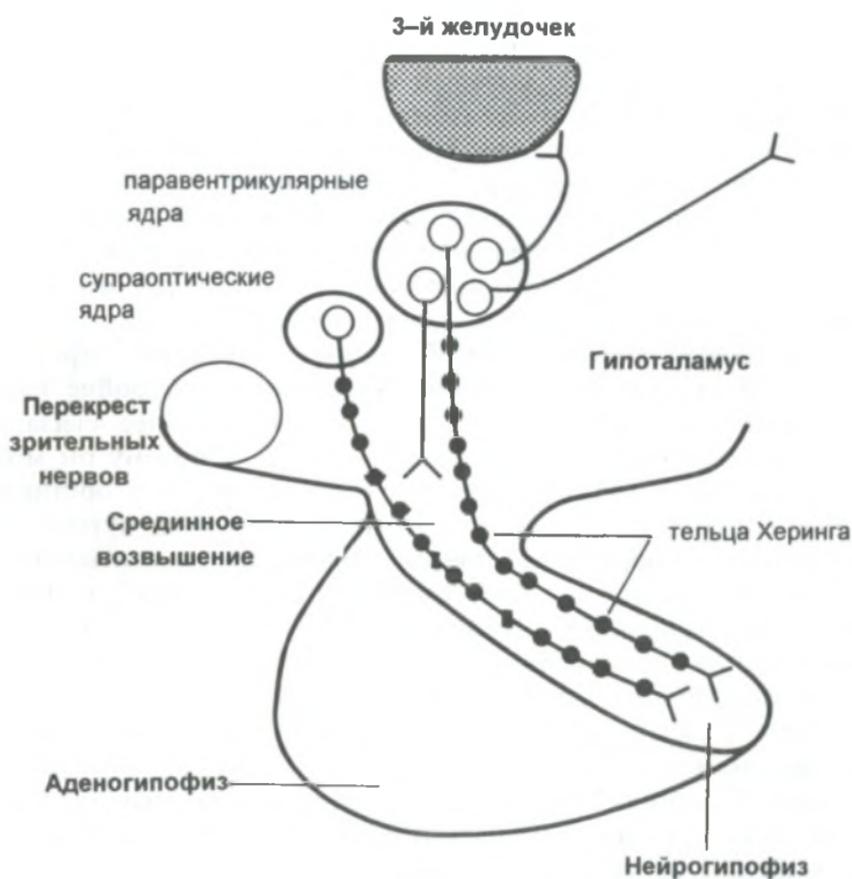


Рис. 4.4. Нейрогипофизарная система, включающая крупноклеточные нейроны супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса и нервные пути, проходящие через ножку гипофиза и заканчивающиеся в нейрогипофизе (задней доле). Обратите внимание на то, что некоторые нервные волокна, исходящие из гипоталамических ядер, оканчиваются в других отделах центральной нервной системы, в том числе и на волокнах мелкоклеточных ядер с терминалями в срединном возвышении.

тянутся вниз через срединное возвышение и оканчиваются на капиллярах задней доли гипофиза (*pars nervosa*). Эти нейросекреторные клетки гораздо крупнее других нейронов центральной нервной системы, поэтому образуемые ими ядра называются крупноклеточными. По ходу аксонов крупноклеточных нейронов имеются утолщения — тела Геринга. *Pars nervosa* именуют термином «нейрогипофиз», так как гистологическое строение этого образования, являющегося задней долей гипофиза, отличается от строения передней его доли (аденогипофиза) (см. ниже). Однако с функциональной точки зрения в понятие «нейрогипофиз» следовало бы включить также гипоталамические ядра (СОЯ и ПВЯ) и гипоталамо-гипофизарный нервный тракт. Поэтому при рассмотрении ядер, нервного тракта и задней доли гипофиза лучше использовать термин «нейрогипофизарная система».

Одни аксоны оканчиваются на капиллярах вышеупомянутого первичного сплетения в срединном возвышении, вторые — на стенках третьего желудочка (рис. 4.4), третьи — в таких отделах головного мозга, как гиппокамп и те участки мозгового ствола (ядро солитарного тракта и дорсальное ядро блуждающего нерва), которые имеют отношение к регуляции сердечно-сосудистой системы. Клетки, аксоны которых тянутся вниз к срединному возвышению, меньше крупноклеточных нейронов и поэтому называются мелкоклеточными нейронами.

К нейрогипофизарным гормонам относятся два нонапептида — вазопрессин (или антидиуретический гормон, АДГ) и окситоцин.

Регуляция секреции гипоталамических гормонов

Пептидергические нейроны гипоталамуса являются объектом регуляции со стороны других нервных клеток. Аксоны этих клеток могут выделять такие нейротрансмиттеры, как катехоламины, серотонин, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) и ацетилхолин, которые действуют на постсинаптические мембраны, или такие нейромодуляторы, как опиоидные энкефалины, которые способны модулировать высвобождение нейропептидных гормонов, действуя и на пре-, и на постсинаптические мембраны. Естественно, любой нейросекреторный продукт может обладать не одним, а несколькими эффектами. Так, например, ТРГ в зависимости от места действия и наличия специфических рецепторов играет, вероятно, три роли — (1) гормона, (2) нейротрансмиттера и (3) нейромодулятора.

Нервные влияния на выделение гипоталамических гормонов (или факторов) имеют важнейшее значение в регуляции секреции гормонов аденогипофиза. Однако следует подчеркнуть, что в этой регуляции огромную роль играют и механизмы обратной связи, функционирующие не только на аденогипофизарном, но

и на гипоталамическом уровне (см. главу 3) и даже на уровне других («высших») мозговых центров.

Некоторые петли обратной связи обладают специфическими свойствами. Например, стероидный гормон кортизол способен влиять на свою собственную секрецию по механизму обратной связи, действуя на гипоталамус и аденогипофиз в разных временных рамках. Иными словами, могут включаться как быстрые, так и медленные механизмы обратной связи.

ГИПОФИЗ (НИЖНИЙ МОЗГОВОЙ ПРИДАТОК)

Гипофиз, или нижний мозговой придаток, представляет собой эндокринную железу, которая лежит в костной полости, называемой «турецким седлом». Железа расположена у основания головного мозга и прикреплена к нему стеблем воронки, или ножкой гипофиза. Эта анатомическая связь с гипоталамусом имеет первостепенное значение для нормального функционирования гипофиза. Как отмечалось выше, аксоны гипоталамических нейронов либо оканчиваются в срединном возвышении, где они выделяют вещества, влияющие на функцию передней доли гипофиза, либо тянутся дальше вниз через ножку гипофиза и оканчиваются в задней доле гипофиза.

В эмбриогенезе железа образуется путем слияния растущих вверх эктодермальных клеток из корня примитивной глотки (ротовой полости), которые формируют переднюю долю гипофиза (аденогипофиз), и растущей вниз нервной ткани гипоталамуса, которая формирует заднюю долю (нейрогипофиз). Эти две части гипофиза имеют совершенно разное гистологическое строение и вследствие особенностей своего эмбрионального развития функционируют как две различные эндокринные железы. Между ними находится третья доля, именуемая промежуточной. У взрослого человека она практически отсутствует или имеет рудиментарный вид, но у плода развита достаточно отчетливо. При беременности или после перерезки ножки гипофиза ее размеры могут увеличиваться.

Аденогипофиз (передняя доля гипофиза)

Основную и самую большую часть аденогипофиза образует *pars distalis*. Верхняя часть аденогипофиза, окружающая воронку, носит название *pars tuberalis*. Кровоснабжение дистальной части осуществляют преимущественно парные верхние гипофизарные артерии гипоталамуса. Артериальная кровь поступает в первую капиллярную сеть (первичное сплетение) вентрального гипоталамуса (срединного возвышения) и отводится в синусоидальные длинные портальные сосуды, которые спускаются через ножку

гипофиза и впадают во вторую капиллярную сеть (вторичное сплетение) в *pars distalis*. Эта система кровоснабжения, включающая две капиллярные сети, связанные портальными сосудами, называется гипоталамо-гипофизарной портальной системой (см. рис. 4.2). Примерно 15 % артериальной крови, достигающей *pars distalis*, поступает непосредственно из верхних гипофизарных артерий, минуя портальную систему. Не исключено, что какую-то часть крови передняя доля гипофиза получает через короткие портальные сосуды, идущие из задней доли гипофиза. Хотя принято считать, что кровь в гипоталамо-гипофизарной портальной системе течет в одном направлении — от срединного возвышения в аденогипофиз, не исключена возможность и обратного кровотока в определенных условиях. Это, конечно, согласуется с данными о существовании коротких петель обратной связи между некоторыми аденогипофизарными гормонами и их гипоталамическими рилизинг- или ингибирующими гормонами.

Pars distalis иннервируется симпатическими волокнами, которые в этом органе осуществляют, вероятно, вазомоторную функцию. Часть этих волокон содержит не норадреналин, а другие (пептидные) соединения, например вазоактивный интестинальный пептид. Эти нейросекреторные продукты, возможно, оказывают как непосредственное влияние на активность тех или иных клеток аденогипофиза, так и косвенное — путем изменения кровотока в данном органе. Что же касается нервных связей с гипоталамусом, то, несмотря на скудность такой иннервации, современные данные свидетельствуют о ее прямом влиянии на клетки аденогипофиза, поскольку терминали гипоталамических нейронов располагаются непосредственно на отдельных клетках этой железы. Таким образом, прямые нервные влияния гипоталамуса на аденогипофиз могут, вероятно, модулировать эффекты рилизинг- или ингибирующих гормонов, выделяющихся в кровь гипоталамо-гипофизарной портальной системы.

Гистологическая окраска позволяет разделить клетки аденогипофиза лишь на три вида: (1) ацидофильные (или эозинофильные), (2) базофильные и (3) хромофобные. С помощью более точных иммунохимических и электронно-микроскопических методов удастся точнее определить, какие клетки секретируют тот или иной гормон. Отдельные виды клеток носят названия, соответствующие названиям тех гормонов, которые они вырабатывают. Так, тиреотрофы, соматотрофы и кортикотрофы синтезируют соответственно тиреотропин, соматотропин и кортикотропин. Особенность гонадотрофов заключается в том, что в них синтезируются два разных гормона — лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Пятый тип клеток называют лактотрофами, так как они вырабатывают лактогенный гормон — пролактин. Каждый из клеточных типов имеет свою

преимущественную локализацию в аденогипофизе. Это объясняет относительно разное местоположение опухолей, сопровождающихся клиническими проявлениями избытка тех или иных гипофизарных гормонов. Например, соматотрофы, на долю которых приходится около 50 % всех эндокринных клеток аденогипофиза, локализуются преимущественно в боковых частях железы. Исключение составляют лактотрофы, которые широко представлены в передней доле гипофиза, хотя и распределены не совсем случайным образом.

Аденогипофизарные гормоны

Главные гормоны аденогипофиза можно несколько произвольно разделить на две группы: (1) те, которые прямо влияют на свои ткани-мишени; и (2) те, чей основной эффект заключается в стимуляции секреции гормонов других эндокринных желез. Интересно отметить, что два белковых гормона с относительно генерализованным действием на ткани (соматотропин и пролактин) обладают высокой структурной гомологией. Другая группа включает гликопротеины (тиреотропин, ЛГ и ФСГ), также обладающие некоторым структурным сходством, и полипептидный гормон (кортикотропин). Секреция каждого из аденогипофизарных гормонов (как и любого другого) определяется суммой многих сигналов, стимуляторных и ингибиторных, достигающих мест гормонального синтеза в клетке.

Соматотропин (гормон роста, ГР)

Соматотропин в своей основной форме — это одноцепочечный белок, который у человека состоит из 191 аминокислоты. Он синтезируется преимущественно в виде соединения с молекулярной массой около 22 килодальтон, хотя существуют и другие его формы (например, с массой 20 кДа). Вначале в соматотрофных клетках происходит сплайсинг препросоматотропина и образуется просоматотропин с молекулярной массой 27 кДа. Последний расщепляется до конечных секретируемых форм, которые запасаются в цитоплазматических гранулах. Содержимое гранул выделяется в кровь путем экзоцитоза. У взрослых людей скорость секреции ГР на протяжении суток меняется, но в норме за сутки секретируется примерно 1,4 мг гормона. В плазме присутствуют различные формы соматотропина, часть которых является фрагментами его молекулы.

Соматотропин во многом сходен с пролактином (как и с плацентарным лактогеном, см. главу 8) и содержит общие с этим гормоном аминокислотные последовательности. Поэтому неудивительно, что гены трех этих гормонов обладают структурным

сходством: каждый из них содержит по четыре интрона и по пять кодирующих экзонов. Ген соматотропина расположен на 17-й хромосоме и значительно меньше гена пролактина.

В плазме примерно 70 % соматотропина связано с различными белками. Аминокислотная последовательность главного связывающего белка (ГРСБ) почти полностью совпадает с таковой внеклеточной части рецептора соматотропина на мембране его клеток-мишеней.

Эффекты соматотропина

Основной физиологический эффект соматотропина — стимуляция линейного роста и поддержание целостности тканей, что имеет особое значение в подростковом возрасте. Подробнее это рассматривается в главе 13. Ростостимулирующий эффект соматотропина отчасти обуславливается ускорением синтеза белка за счет действия гормона на ядерном уровне, а отчасти — усилением транспорта аминокислот через клеточные мембраны. Многие виды воздействия соматотропина на линейный рост опосредуются веществами, которые под его действием синтезируются в различных тканях, но в основном — в печени. Эти посредники гормонального эффекта являются полипептидами и носят название соматомединов. В разных тканях они стимулируют пролиферацию (т. е. представляют собой митогены) и/или дифференцировку клеток (см. ниже).

Необходимо учитывать, что рост и поддержание целостности тканей за счет восполнения их клеточного состава являются непрерывными процессами, в регуляции которых принимают участие многие факторы. Помимо соматотропина и соматомединов, таким влиянием обладает ряд других классических гормонов, к которым относятся йодтиронины, инсулин, андрогены и эстрогены (см. соответствующие главы). Немалый интерес представляет также возможное влияние соматотропина на сердечно-сосудистую систему; это может быть особенно актуальным для пожилых людей, у которых продукция соматотропина часто снижена.

Соматомедины

Стимуляция соматотропином гепатоцитов приводит к образованию двух соматомединов. Обе молекулы отличаются высокой гомологичностью друг к другу, а также проинсулину. Поскольку они обладают не только мощным ростстимулирующим, но и инсулиноподобным действием, их часто называют инсулиноподобными факторами роста — ИФР-I и ИФР-II. Последний обладает большей инсулиноподобной активностью, тогда как ИФР-I — большей ростстимулирующей активностью. В настоящее время известно, что ИФР-I синтезируется не только в печени, но и во

многих других тканях, где он оказывает разнообразные эффекты и часто выступает в роли фактора аутокринной регуляции. ИФР-I представляет собой одноцепочечный полипептид, состоящий из 70 аминокислотных остатков, тогда как ИФР-II состоит из 67 аминокислот. В печени синтез ИФР-I находится под более сильным контролем соматотропина, чем синтез ИФР-II. Примерно 95 % присутствующих в крови соматомединов связаны с белками (ИФРСБ). Известно 6 таких связывающих белков, главным из которых является ИФРСБ-3, синтезирующийся в печени под действием соматотропина.

Рецепторы ИФР делятся на 2 типа. Между рецепторами ИФР I-го типа и рецепторами инсулина существует структурное сходство. Рецепторы ИФР I-го типа обладают крайне высоким сродством к ИФР-I, меньшим (но достаточно высоким) к ИФР-II и еще меньшим к инсулину. Основные ростстимулирующие эффекты ИФР-I почти наверняка осуществляются именно через эти рецепторы. С другой стороны, рецепторы ИФР 2-го типа обладают высоким сродством к ИФР-II, меньшим к ИФР-I и вообще не связывают инсулин. Многие эффекты ИФР-II, вероятно, опосредуются рецепторами инсулина и рецепторами ИФР I-го типа, хотя некоторые, несомненно, опосредуются и рецепторами ИФР 2-го типа. Рецептор ИФР I-го типа содержит тирозинкиназный домен, который активируется после связывания лиганда с рецептором. Это приводит не только к фосфорилированию тирозильных остатков внутриклеточных белков (что индуцирует внутриклеточные эффекты лиганда), но и к аутофосфорилированию рецептора или соседних рецепторов, что может усиливать первоначальный сигнал.

Метаболические эффекты соматотропина

Ускорение роста костей и мягких тканей под влиянием соматотропина, опосредуемое преимущественно ИФР-I (и в меньшей степени ИФР-II), сопровождается изменениями метаболизма электролитов. Даже факторы питания (в частности, белки и энергетические вещества), влияющие на синтез ИФР и ИФРСБ, действуют через такие гормоны, как соматотропин, инсулин и йодтиронины. Ускорение синтеза белка под влиянием соматотропина/соматомединов обуславливает положительный азотистый и фосфорный баланс, тогда как уровень мочевины в крови падает. Всасывание кальция в кишечнике возрастает, а экскреция натрия и калия с мочой уменьшается — вероятно, из-за усиленного поступления этих ионов в растущие ткани. Соматотропин стимулирует поглощение мышцами незэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) и значительно (хотя и не сразу) усиливает мобилизацию НЭЖК из жировой ткани. Действие гормо-

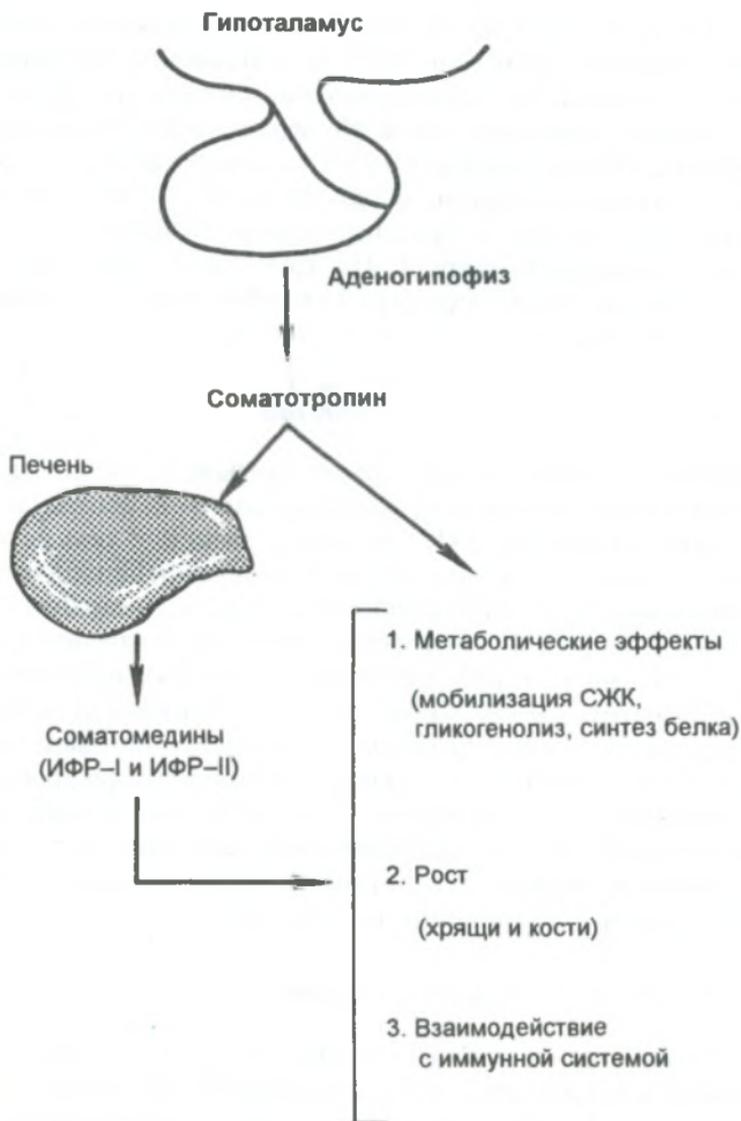


Рис. 4.5. Основные эффекты соматотропина (гормона роста), включающие стимуляцию продукции промежуточных соматомединов (инсулиноподобных факторов роста ИФР-I и ИФР-II).

на на липолиз опосредуется цАМФ. Соматотропин стимулирует также гликогенолиз в печени и противодействует влиянию инсулина на поглощение глюкозы периферическими клетками (см. главу 11), вследствие чего концентрация глюкозы в крови может возрастать. Действие соматотропина и инсулина на рост оказывается взаимно дополняющим, поскольку оба гормона обладают анаболическими эффектами в сфере синтеза белка и стимулируют транспорт аминокислот в периферические клетки. В то же время эффекты их на уровень глюкозы в крови противодей-

ствуют друг другу. Ситуацию еще больше осложняют инсулиноподобные эффекты ИФР-I и ИФР-II, которые способствуют поглощению глюкозы (и, следовательно, снижению ее концентрации в крови), действуя, по всей вероятности, через рецепторы инсулина. Общий эффект избытка соматотропина, продуцируемого аденомой гипофиза, сводится к увеличению инсулинорезистентности тканей и гипергликемии, которая может быть постоянной (сахарный диабет). На том основании, что соматотропин усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов, предполагается его влияние на иммунную систему (рис. 4.5).

Механизм действия соматотропина

На мембране клетки-мишени гормон связывается с двумя соседними молекулами рецепторов, образуя димер. Рецептор ассоциирован с тирозинкиназой JAK₂ (принадлежащей к семейству белков Janus), которая при образовании гормон-рецепторного комплекса активируется. Последующее фосфорилирование белков цитоплазмы (например, митогенактивируемой протеинкиназы, МАПК) через ряд этапов приводит к проявлению конечных эффектов соматотропина. Кроме того, связывание соматотропина с рецепторами через G-белок активирует мембранную фосфолипазу C. В результате ускоряется метаболизм фосфоинозитидов и образуется диацилглицерин. Это приводит к мобилизации внутриклеточного Ca²⁺ и активации протеинкиназы C, которая в свою очередь активирует другие внутриклеточные белки, в частности факторы транскрипции (рис. 4.6).

Регуляция секреции соматотропина

Соматотропин (как и все аденогипофизарные гормоны, секреция которых контролируется гипоталамусом) выделяется отдельными порциями (импульсами). Его секреция подвержена суточным колебаниям, причем амплитуда импульсов наиболее велика в IV стадии сна. Секреция соматотропина из аденогипофиза регулируется в основном двумя гипоталамическими факторами, попадающими в кровь портальной системы из нервных окончаний в срединном возвышении. Наиболее важное влияние оказывает соматотропин-рилизинг гормон (СРГ), иногда называемый соматолиберин (а также рилизинг-гормоном гормона роста, РГГР), который стимулирует секрецию соматотропина. Фактически у человека существуют три формы СРГ, но наиболее активны две самые крупные из них, состоящие соответственно из 40 и 44 аминокислот. Противоположное влияние на секрецию соматотропина оказывает полипептид, состоящий из 14 аминокислот, так называемый соматотропин-ингибирующий гормон, более извест-

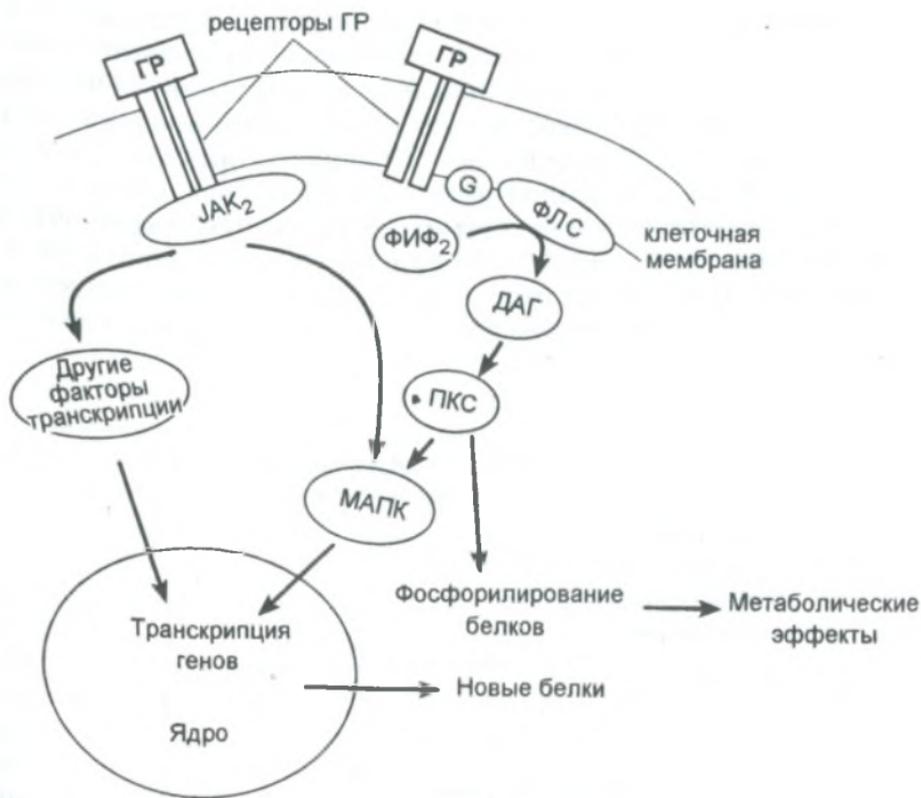


Рис. 4.6. Внутриклеточные механизмы действия соматотропина (гормона роста, ГР), включающиеся после связывания гормона с его мембранным рецептором и ассоциированными с ним G-белком и киназой (JAK). (ФЛС — фосфолипаза С; ФИФ₂ — фосфоинозитол-дифосфат; ПКС — протеинкиназа С; ДАГ — диацилглицерол; МАПК — митогенактивируемая протеинкиназа.) (См. текст и главу 2.)

тный как соматостатин. Он опять-таки существует в разных формах, которые могут обладать биологической активностью.

Различные формы соматостатина присутствуют не только в гипоталамусе, но и других отделах головного мозга, желудочно-кишечном тракте и дельта (δ)-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Мембранные рецепторы соматостатина включают множество подтипов. Два из них обнаружены в гипофизе, где они опосредуют ингибирующее действие на секрецию соматотропина. Известны два G-белка, через которые осуществляются внутриклеточные эффекты соматостатина (G_{i1} и G_o). G_{i1}-белок тормозит образование цАМФ, который через протеинкиназу А ингибирует кальциевые каналы клеточной мембраны. Соматостатин ингибирует эти каналы и непосредственным образом — через взаимодействие гормон-рецепторного комплекса с G_o-белком. Следствием обоих этих эффектов является падение

концентрации ионов кальция в соматотрофных клетках аденогипофиза, что и приводит к снижению продукции соматотропина. Интересно, что соматостатин повсюду оказывает ингибиторное влияние. Он тормозит секрецию не только соматотропина, но и тиреотропина и (в определенных условиях) кортикотропина и пролактина. В поджелудочной железе он угнетает продукцию инсулина и глюкагона островковыми клетками (см. главу 11), а также выделение продуктов экзокринной секреции в панкреатические протоки. Соматостатин может также тормозить секрецию гормонов различными опухолями, в том числе инсулиномой и глюкагономой.

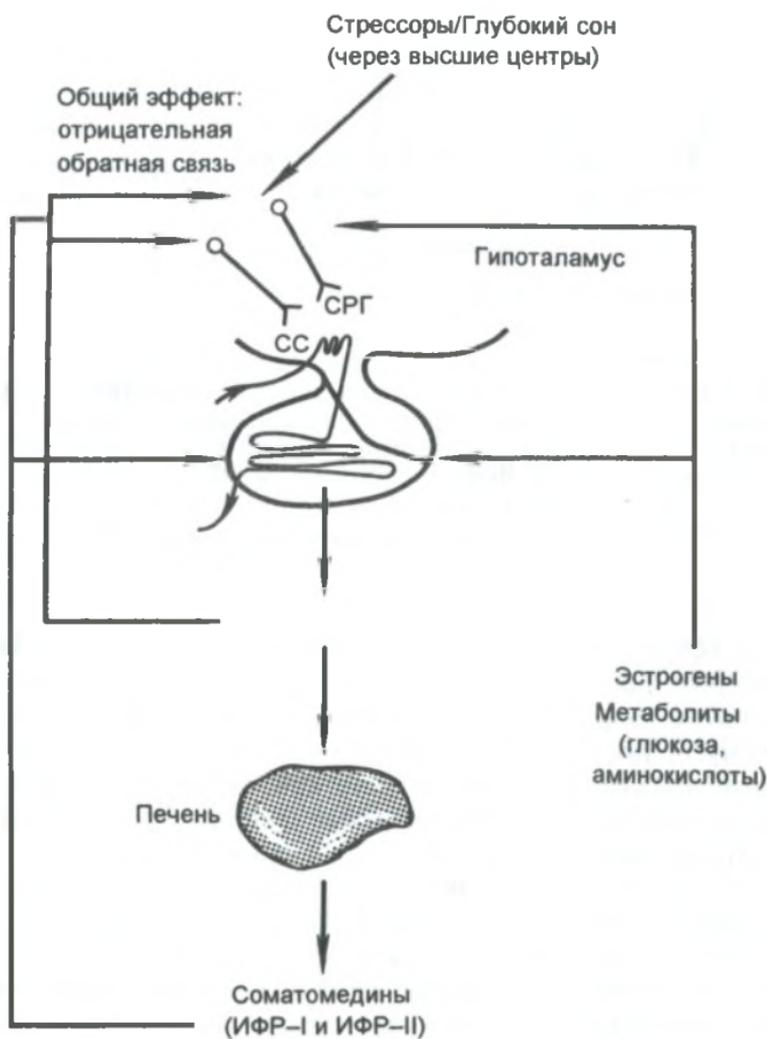


Рис. 4.7. Регуляция продукции соматотропина. Двумя гипоталамическими гормонами являются соматостатин (СС) и соматотропин-рилизинг гормон (СРГ).

Выделение СРГ и соматостатина гипоталамическими нейронами контролируется моноаминергическими и серотонинергическими влияниями. Агонисты α -адренорецепторов, дофамина и серотонина, равно как и антагонисты β -адренорецепторов, стимулируют секрецию соматотропина у человека. Серотонинергические влияния определяют увеличение продукции соматотропина, возникающее в начале глубокого сна. В стимуляции секреции соматотропина принимают участие, по-видимому, также энкефалины и эндорфины; их эффект блокируется налоксоном. Все другие стимулы (например, эмоциональный и хирургический стресс, а также повышенная температура тела) действуют через вышеуказанные нервные связи гипоталамуса.

Гипогликемия, повышение концентрации аминокислот и снижение содержания свободных жирных кислот в крови приводят к увеличению секреции соматотропина. Соматотропин и сам может контролировать свою секрецию, влияя через короткую петлю обратной связи на выделение гипоталамических нейросекретов (например, соматостатина). Соматомедины, возможно, также влияют на секрецию соматотропина по механизму обратной связи, замыкающейся на гипоталамическом и/или аденогипофизарном уровнях. Эстрогены, которые стимулируют продукцию соматотропина, осуществляют свой эффект, вероятно, через изменение числа рецепторов гипоталамических гормонов на соматотрофных клетках аденогипофиза (рис. 4.7).

Пролактин

Пролактин — это белок, обладающий некоторым структурным сходством с соматотропином: примерно 16 % его аминокислотного состава гомологично аминокислотной последовательности ГР. Он состоит из 199 аминокислот, и его молекулярный вес равен примерно 25 кДа. Ген пролактина расположен на 6-й хромосоме. В ацидофильных клетках аденогипофиза вначале синтезируется прогормон пролактина. В крови, помимо основной мономерной формы гормона, присутствуют его различные димерные формы (например, с молекулярным весом 46 кДа).

Эффекты пролактина

Основные из известных функций пролактина заключаются в стимуляции роста и развития молочных желез, а также в инициации и поддержании лактации у женщин после родов. Эти эффекты требуют присутствия многих других гормонов, таких как эстрогены, кортикостероиды и инсулин. Пролактин принимает также участие в регуляции функции половых желез. Так, он стимулирует синтез рецепторов ЛГ в половых железах как мужчин,

так и женщин. У мужчин под действием пролактина синтез рецепторов ЛГ возрастает в клетках Лейдига, тогда как у женщин — в желтом теле яичников (см. главу 8). Интересно (и в свете этого эффекта парадоксально), что гиперпролактинемия сопровождается снижением репродуктивной функции. Угнетение репродуктивной системы, вероятно, связано (по крайней мере отчасти) с возрастанием продукции дофамина (гипоталамического пролактинингибирующего гормона) как реакцией на повышение уровня пролактина в плазме (короткая петля обратной связи). Поэтому у мужчин с гиперпролактинемией обычно развивается импотенция, снижается либидо и может иметь место бесплодие, а у женщин часто отмечается аменорея или олигоменорея (полное или частичное отсутствие менструальных циклов). Описаны и общие метаболические эффекты пролактина, сходные с таковыми соматотропина, но роль пролактина в регуляции обмена веществ остается неясной. У некоторых видов животных (но не у человека) наблюдалось натрийуретическое действие пролактина. Пролактин влияет и на иммунную систему, стимулируя пролиферацию лимфоцитов; это может оказаться очень важной его функцией.

Механизм действия пролактина

Как и соматотропин, пролактин связывается со своими мембранными рецепторами, ассоциированными с молекулами тирозинкиназы (JAK). Связывание гормона с рецептором приводит к активации тирозинкиназы и последующему фосфорилированию внутриклеточных белков, что и обуславливает внутриклеточные эффекты гормона.

Регуляция секреции пролактина

Секреция пролактина контролируется главным образом гипоталамусом, который получает афферентные импульсы от сенсорных рецепторов, расположенных в основном вокруг грудных сосков кормящих женщин. В регуляции секреции пролактина участвуют два гипоталамических нейрогормона. Основное влияние гипоталамуса тормозное, причем основной тормозной гормон — дофамин, поэтому в лечении гиперпролактинемии часто и с успехом применяют бромокриптин и другие агонисты дофамина. В регуляции секреции пролактина принимают участие и многие другие моноамины, такие как норадреналин, гистамин и серотонин, которые действуют либо на гипоталамическом, либо на гипофизарном уровне. Стимулирующее влияние на лактотрофы аденогипофиза оказывает трипептидный тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ), который, помимо этого, является основным ги-



Рис. 4.8. Схема нейроэндокринного рефлекса, возникающего при раздражении тактильных рецепторов (рецепторов растяжения) вокруг соска и приводящего к выделению пролактина. Гипоталамус оказывает преимущественно ингибирующее воздействие через дофамин. Вероятны и различные стимулирующие (рилизинг) гормоны, важное место среди которых занимает тиреотропин-рилизинг гормон (ТРГ).

поталамическим гормоном, стимулирующим секрецию тиреотропного гормона гипофиза. Пролактин секретируется импульсами; его секреция подчиняется суточному ритму, причем наибольшая амплитуда импульсов регистрируется в ночное время.

Наиболее важный физиологический стимул к секреции пролактина возникает тогда, когда ребенок сосет грудь. Раздражение тактильных рецепторов вокруг соска передается по афферентным нервам в гипоталамус и приводит к усилению секреции пролактина. В этом нейроэндокринном рефлексе принимают участие гипоталамические нейроны, которые выделяют в гипоталамо-гипофизарную систему меньше дофамина и, вероятно, больше TRG. Секрецию пролактина стимулируют и различные стрессоры, влияние которых опосредуется, возможно, гистаминергическими нейронами (рис. 4.8). Паракринное стимулирующее действие на секрецию пролактина может оказывать вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), который присутствует в аденогипофизе и гипоталамусе. На секрецию пролактина влияют и йодтиронины щитовидной железы, а также эстрогены. Влияние тироксина и эстрогенов косвенное: они изменяют число рецепторов TRG на лактотрофах. Тироксин по механизму отрицательной обратной связи снижает, а эстрогены увеличивают их число. Эстрогены также стимулируют экспрессию гена пролактина; поэтому у женщин до менопаузы концентрация пролактина в сыворотке выше, чем у мужчин или у женщин после менопаузы.

Тиреотропин (тиреотропный гормон, ТТГ)

Тиреотропин — это гликопротеиновый гормон, состоящий из двух нековалентно связанных друг с другом аминокислотных цепей (α и β), которые синтезируются и запасаются в тиреотрофных клетках аденогипофиза. Насчитывающая 92 аминокислоты α -цепь идентична α -цепям других аденогипофизарных гликопротеиновых гормонов — ФСГ и ЛГ. Биологическая активность этих гормонов определяется специфичными для каждого из них β -цепями. В молекуле тиреотропина эта цепь состоит из 110 аминокислот. Тиреотропин секретируется низкоамплитудными импульсами в соответствии с суточным ритмом: наибольший его уровень в плазме отмечается в ночные часы и снижается рано утром.

Эффекты тиреотропина

Основное действие тиреотропина (ТТГ) заключается в стимуляции выделения в кровь двух гормонов щитовидной железы (йодтиронинов): трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4). Этот эффект опосредуется влиянием ТТГ на ряд внутриклеточных механизмов синтеза и секреции тиреоидных гормонов, включая следующее:

- (1) ТТГ стимулирует функцию йодидного насоса на мембране клеток щитовидной железы, что усиливает транспорт йодида из крови в клетки против электрохимического градиента;

- (2) ТТГ стимулирует синтез запасаемого в щитовидной железе белка — тиреоглобулина;
- (3) ТТГ стимулирует синтез T_3 и T_4 ;
- (4) ТТГ стимулирует высвобождение T_3 и T_4 из молекул тиреоглобулина.

Кроме того, под влиянием тиреотропина возрастают васкуляризация щитовидной железы, размеры и число ее фолликулярных клеток, что может приводить к увеличению всей железы (появлению зоба). Тиреотропин действует и вне щитовидной железы; например, он усиливает липолиз в изолированных тканях (в частности, в адипоцитах), но физиологическое значение этих эффектов остается неясным.

Механизм действия тиреотропина

Тиреотропин связывается со своими мембранными рецепторами на фолликулярных клетках щитовидной железы. Рецептор тиреотропина содержит семь внутримембранных доменов, четыре внутриклеточных домена и длинную внеклеточную последовательность, содержащую шесть участков, которые могут подвергаться гликозилированию. В клеточной мембране этот рецептор связан с Gc-белком и поэтому способен активировать каталитическую субъединицу аденилциклазы с последующим образованием цАМФ. Затем активируется протеинкиназа А, что приводит к фосфорилированию различных внутриклеточных белков, регулирующих активность фолликулярной клетки. Образующиеся в определенных обстоятельствах аутоантитела к рецептору тиреотропина являются одной из важных причин заболеваний щитовидной железы.

Регуляция секреции тиреотропина

Как и все другие гормоны аденогипофиза, тиреотропин секретируется дискретными импульсами. Более того, существует суточный ритм его секреции, причем ночью уровень гормона в плазме возрастает. Секреция тиреотропина контролируется главным образом гипоталамическим тиреотропин-рилизинг гормоном (ТРГ); небольшой ингибирующий эффект имеют соматостатин и дофамин. С другой стороны, важное регуляторное влияние оказывают содержащиеся в крови йодтиронины щитовидной железы (тироксин и трийодтиронин), которые действуют прямо и опосредованно (соответственно на гипофиз и на гипоталамус) по механизму отрицательной обратной связи. По всей вероятности, внутриклеточным регулятором продукции тиреотропина в адено-

гипофизе является именно T_3 . Эстрогены увеличивают число рецепторов ТРГ на тиреотрофных клетках аденогипофиза, поэтому реакция ТТГ на ТРГ у женщин сильнее, чем у мужчин. На определенную связь между половыми стероидами и аденогипофизарно-тиреоидной осью указывает, конечно, и тот факт, что у женщин заболевания щитовидной железы встречаются гораздо чаще, чем у мужчин. На гипоталамическом уровне, по всей вероятности, происходит модуляция секреции ТРГ, так как серотонин уменьшает, а норадреналин увеличивает его выделение из инкубируемой ткани гипоталамуса. Мощным стимулом секреции тиреотропина является снижение окружающей температуры. Однако, как правило, стрессоры угнетают его секрецию — отчасти в связи с торможением выделения гипоталамического ТРГ.

Кортикотропин (адренокортикотропный гормон, АКТГ)

АКТГ представляет собой полипептид, состоящий из 39 аминокислот, который синтезируется и запасается в кортикотрофных клетках аденогипофиза. Период его полужизни в организме равен примерно 8 мин. Предшественник АКТГ (прогормон) — гораздо более крупный белок, насчитывающий 241 аминокислоту. Он носит название проопиомеланокортина (ПОМК). Ген ПОМК у человека расположен на 2-й хромосоме. Посттрансляционный процессинг ПОМК видо- и тканеспецифичен; в аденогипофизе человека он расщепляется на кортикотропин, β -липотропин (β -ЛПГ), соединительный пептид и N-концевой пептид (см. рис. 1.3). В промежуточной же доле у человека, которая существует практически только во внутриутробном периоде и во время беременности, β -ЛПГ подвергается дальнейшему процессингу в β -эндорфин, а кортикотропин расщепляется с образованием α -меланоцитстимулирующего гормона (α -МСГ) и кортикотропиноподобного пептида промежуточной доли (СЛIP). Возникающая при гиперсекреции кортикотропина пигментация связана с непосредственной стимуляцией меланоцитов избытком кортикотропина и β -МСГ, а не α -МСГ, который образуется из ПОМК в промежуточной доле гипофиза. С другой стороны, в гипоталамусе (например, в нейронах аркуатного ядра) присутствует именно α -МСГ, причем здесь он может играть роль нейротрансмиттера или нейромодулятора.

Эндорфины

Эндорфины — группа *эндогенных* веществ, обладающих *морфиноподобной* активностью: они взаимодействуют с опиатными рецепторами, вызывая эффекты, сходные с эффектами опи-

оидных соединений. Обнаружение этих рецепторов в головном мозге позволило объяснить выраженные анальгезирующие («убивающие боль») эффекты таких средств, как морфин. Объяснение самого наличия таких рецепторов пришло позднее, когда были открыты 31-членный полипептид β -эндорфин и пентапептидные энкефалины. Какие-либо специфические эффекты гипоталамического β -эндорфина пока не установлены, но он обнаруживается в других частях организма вместе с метионин-энкефалином (мет-энкефалином) и сходной молекулой — лейцин-энкефалином (лей-энкефалином). Эти соединения присутствуют в различных отделах головного мозга (в частности, в гипоталамусе), а также в адено- и нейрогипофизе. Например, в крупноклеточных нейронах паравентрикулярного ядра гипоталамуса эндорфин (динорфин) присутствует вместе с вазопрессином. Эндорфины головного мозга оказывают анальгезирующее действие, принимают участие в регуляции адаптивного поведения и реакций на стресс, модулируют выделение гипоталамических гормонов и, возможно, регулируют секрецию гормонов нейрогипофиза. По всей вероятности, эти опиоидные пептиды выполняют функции нейротрансмиттеров, нейромодуляторов и даже гормонов. Опиоидные рецепторы обнаружены также на терминалах аксонов в мозговом слое надпочечников и симпатических ганглиях. Различные эндорфины присутствуют в мышечной оболочке кишечника и клетках желудочно-кишечного тракта (например, в желудке).

Эффекты кортикотропина

Основная функция кортикотропина заключается в стимуляции двух внутренних зон коркового слоя надпочечников (пучковой и сетчатой), которые секретируют глюкокортикоидные гормоны (у человека это главным образом кортизол) и небольшое количество половых гормонов (андрогенов и эстрогенов). Кортикотропин также повышает чувствительность наружной зоны коры надпочечников (клубочковой) к другим факторам, стимулирующим секрецию альдостерона — минералокортикоидного гормона («пермиссивная» роль, см. главу 5).

Механизм действия кортикотропина

Кортикотропин связывается со специфическими мембранными рецепторами своих клеток-мишеней и таким образом активирует аденилциклазу. Образование внутриклеточного цАМФ приводит к повышению активности протеинкиназы А и последующему фосфорилированию внутриклеточных белков, опосредующих эффек-

ты гормона. Вначале активация ферментов быстро (в течение нескольких минут) усиливает синтез и секрецию кортизола, вслед за чем происходят более глубокие изменения скорости его продуцирования. В основе данного процесса лежит усиление синтеза ферментов стероидогенеза (см. главу 5).

Регуляция секреции кортикотропина

Кортикотропин выделяется спонтанными импульсами, но его секреция подчиняется суточному ритму: максимальная концентрация в плазме обнаруживается в ранние утренние часы, а наименьшая — поздно вечером. Соответственно и уровень кортизола в плазме достигает пика ранним утром (примерно ко времени пробуждения: в 7—8 ч утра), а минимума — примерно к полуночи. При продолжительной работе в ночную смену или при резкой смене временных поясов (как это происходит при транс-континентальных перелетах) нормальный суточный ритм может нарушаться. Секреция кортикотропина контролируется в основном гипоталамусом. Из последнего выделены различные факторы, стимулирующие секрецию кортикотропина, но самым активным из них является 41-членный полипептид — кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ, или кортиколиберин). Какое-то количество КРГ присутствует вместе с вазопрессином (антидиуретическим гормоном) в мелкоклеточных нейронах паравентрикулярных ядер. Из окончаний этих нейронов в срединном возвышении КРГ и вазопрессин могут выделяться вместе, попадая в гипоталамо-гипофизарную портальную систему. Вазопрессин (ВП) и КРГ синергично стимулируют секрецию кортикотропина кортикотрофными клетками аденогипофиза. В регуляции выделения КРГ и ВП принимают участие различные нейротрансмиттеры, включая ацетилхолин и норадреналин. Все стрессоры, почти по определению, вызывают секрецию кортикотропина из аденогипофиза, а затем и кортизола из надпочечников. Стрессоры влияют на паравентрикулярный нейрональный путь, включающий КРГ-ВП-нейроны. Существует и дополнительная широкая сеть КРГ-нейронов в других отделах головного мозга, в частности вокруг гипоталамуса.

Другим важнейшим механизмом регуляции секреции кортикотропина является механизм отрицательной обратной связи, осуществляемой через глюкокортикоиды. Кортизол — мощный ингибитор секреции кортикотропина; он действует на аденогипофиз как прямо, так и опосредованно, тормозя высвобождение КРГ. Кортикотропин и сам способен тормозить свою секрецию по механизму отрицательной обратной связи (короткая, или аутопетля обратной связи).

Гонадотропины

В аденогипофизе вырабатываются два гонадотропина — лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Оба они являются гликопротеинами, состоящими из двух субъединиц — α и β . Альфа-субъединицы, содержащие 92 аминокислоты и 2 боковые углеводные цепи, идентичны α -субъединице тиреотропина. Ген α -субъединицы расположен на 6-й хромосоме. Специфическую биологическую активность каждому гормону придают его β -субъединицы. С помощью метода двойного окрашивания установлено, что ЛГ и ФСГ синтезируются в одних и тех же гонадотрофных клетках.

Лютеинизирующий гормон (ЛГ)

У человека ген β -субъединицы ЛГ расположен на 19-й хромосоме. Эта субъединица состоит из 115 аминокислот и содержит 2 углеводные боковые цепи. Бета-субъединица хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) — плацентарного гликопротеинового гормона, обладающего сравнимой с ЛГ биологической активностью (см. главу 8), — сходна с β -субъединицей ЛГ, но содержит 32 дополнительные аминокислоты. У мужчин и женщин ЛГ секретируется импульсами, причем импульсный характер секреции принципиально важен для нормальной регуляции функций половых желез. Биологический период полужизни ЛГ составляет примерно 30 мин. Четкие доказательства существования суточного ритма продукции ЛГ у взрослых людей отсутствуют, что отличает этот гормон от других гормонов аденогипофиза. Однако первым признаком зрелости гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у подростков, вступающих в период полового созревания, является усиление ночной секреции ЛГ. Как только эта ось достигнет полной зрелости, отчетливо проявляется половой диморфизм. Регулярные менструальные циклы у женщин характеризуются небольшим нарастанием уровня ЛГ в плазме на протяжении фолликулиновой фазы, резким его всплеском в середине цикла и снижением во время лютеиновой фазы (см. главу 8).

Эффекты ЛГ

У женщин ЛГ действует на яичники, стимулируя выработку ими стероидных гормонов (см. главу 8). Так, в течение фолликулиновой фазы цикла он влияет на клетки теки фолликула, стимулируя продуцирование андрогенов (в частности, андростендиона). Под влиянием ФСГ и эстрогенов в наружных слоях клеток гранулезы непосредственно перед предовуляторным выбросом гонадотропинов начинается синтез рецепторов ЛГ. Выделяющийся

затем в больших количествах ЛГ стимулирует: (1) окончательное созревание яйцеклетки (несмотря на то, что на ней самой нет рецепторов ЛГ); (2) синтез прогестерона клетками наружного слоя гранулезы; и (3) собственно процесс выхода яйцеклетки — овуляцию. В этой стадии цикла ЛГ стимулирует превращение фолликула в желтое тело, а затем — синтез больших количеств прогестерона клетками желтого тела. Последний эффект сохраняется почти на всем протяжении лютеиновой фазы. Влияние ЛГ на яичники — это в основном результат его совместного с ФСГ действия.

У мужчин эффект гормона сводится прежде всего к стимуляции синтеза тестостерона интерстициальными клетками Лейдига в яичках. Так как тестостерон участвует в регуляции сперматогенеза, очевидно, что у женщин и мужчин функция ЛГ заключается в стимуляции стероидогенеза и гаметогенеза. Интересно отметить, что для «запуска» сперматогенеза необходим ФСГ, тогда как тестостерон требуется лишь для дальнейшего поддержания этого процесса (см. главу 7).

Механизм действия ЛГ

Лютеинизирующий гормон связывается с мембранными рецепторами на своих клетках-мишенях в яичниках и яичках, что приводит к активации G-белкового комплекса, ассоциированного с рецепторами, и к последующей стимуляции аденилциклазы. Образующийся цАМФ активирует протеинкиназу, которая в свою очередь фосфорилирует специфические внутриклеточные белки.

Регуляция секреции ЛГ

Секреция ЛГ находится в основном под гипоталамическим контролем, который опосредуется гонадотропин-рилизинг гормоном, ГнРГ (называемым также ЛГРГ). Однако и на гипоталамическом, и на гипофизарном уровне возможна модуляция этого механизма. Например, дофамин (по-видимому, в зависимости от дозы) может и усиливать, и тормозить выделение ГнРГ. Действительно, очень высокие концентрации пролактина в крови тормозят секрецию ЛГ (отчасти, вероятно, именно за счет стимуляции выделения дофамина). Импульсный характер секреции ЛГ, абсолютно необходимый для нормального функционирования половых желез, обусловлен импульсным же выделением ГнРГ. При введении ГнРГ путем непрерывной инфузии продукция ЛГ тормозится и функция половых желез нарушается. У женщин эстро-

гены и прогестерон по механизмам обратной связи влияют на секрецию ЛГ как на гипоталамическом, так и на гипофизарном уровне. Один из механизмов влияния эстрогенов на секрецию ЛГ может заключаться в изменении числа рецепторов ГнРГ на гонадотрофных клетках аденогипофиза. Обычно эстрогены и прогестерон действуют по механизму отрицательной обратной связи и прямо (на гипофиз), и опосредованно (на выделение ГнРГ из гипоталамуса). Однако если в течение примерно 36 ч поддерживать достаточно высокий уровень эстрогенов в плазме, не повышая при этом концентрацию прогестерона, то срабатывает механизм положительной обратной связи и происходит выброс ЛГ. После менопаузы, когда функция яичников постепенно затухает и уровень эстрогенов в крови становится относительно низким, торможение гонадотрофов (по механизму отрицательной обратной связи) ослабевает и концентрация ЛГ (и ФСГ) в плазме возрастает (см. главы 7 и 8).

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)

Фолликулостимулирующий гормон представляет собой гликопротеин, состоящий из двух субъединиц, причем его α -субъединица идентична α -субъединицам ЛГ и тиреотропина. β -Субъединица, которая определяет специфическую биологическую активность гормона, состоит из 115 аминокислот и двух углеводных боковых цепей, как и в лютеинизирующем гормоне. Ген β -субъединицы ФСГ расположен на 11-й хромосоме. Период биологической полужизни ФСГ составляет примерно 150 мин.

Эффекты ФСГ

ФСГ стимулирует развитие фолликулов в яичниках и играет важную роль в стимуляции ароматазной ферментативной активности в клетках гранулезы, особенно на ранней (преантральной) фолликулиновой стадии менструального цикла. Поэтому ФСГ усиливает ароматизацию поступающих в клетки гранулезы андрогенов, превращая их в эстрогены. На поздней антральной (преовуляторной) стадии ФСГ стимулирует синтез рецепторов ЛГ на клетках наружного слоя гранулезы; в результате эти клетки приобретают способность реагировать на ЛГ и начинают секретировать прогестины. Хотя ФСГ присутствует в крови в течение всего цикла, о его физиологической роли на более поздних стадиях известно относительно мало. Например, предовуляционный выброс ЛГ сопровождается выбросом и ФСГ; хотя ФСГ секретруется в это время в меньших количествах, чем ЛГ, не ис-

ключено его совместное с ЛГ влияние на окончательное созревание яйцеклетки и процесс овуляции. На лютеиновой стадии ФСГ, возможно, также стимулирует активность желтого тела вместе с ЛГ.

У мужчин ФСГ действует на клетки Сертоли и «запускает» процесс сперматогенеза. Так, для восстановления сперматогенеза после гипофизэктомии (удаления гипофиза) достаточно введения только ФСГ.

Механизм действия ФСГ

Фолликулостимулирующий гормон связывается с рецепторами на мембранах своих клеток-мишеней в яичниках и яичках, в результате чего через сигнальный преобразователь (комплекс G-белков) усиливается синтез цАМФ. Последний индуцирует фосфорилирование внутриклеточной протеинкиназы, которая увеличивает активность ферментов, опосредующих эффекты ФСГ.

Регуляция секреции ФСГ

Секреция ФСГ аденогипофизом регулируется почти так же, как секреция ЛГ. Однако, поскольку гонадотрофные клетки аденогипофиза способны синтезировать оба гормона, должно существовать некое различие в регулирующих системах, определяющее возможность разной секреции каждого из этих гормонов. Так, хотя ГнРГ стимулирует секрецию не только ЛГ, но и ФСГ, нельзя исключить существования и специфического ФСГ-релизинг-фактора. Различия в секреции ЛГ и ФСГ могут определяться также продуцированием белка ингибина клетками, на которые действует ФСГ. Этот белок вырабатывается клетками гранулезы фолликулов у женщин и клетками Сертоли у мужчин и тормозит гипофизарную секрецию именно ФСГ, но не ЛГ. Кроме того, очень важная роль в модуляции ответа гонадотрофных клеток на ГнРГ принадлежит стероидным гормонам половых желез. Эксперименты на культурах гипофизарных клеток показывают, что эстрогены усиливают вызываемую ГнРГ секрецию ЛГ и ФСГ, тогда как андрогены, усиливая реакцию ФСГ, ослабляют реакцию ЛГ. В присутствии эстрогенов прогестерон стимулирует секрецию ФСГ, но секреция ЛГ возрастает только в начальный момент, а затем она резко падает. Эксперименты *in vitro* убедительно свидетельствуют о влиянии различных половых гормонов по механизму обратной связи на аденогипофиз и гипоталамус. Не исключено также дополнительное существование в аденогипофизе отдельных популяций ФСГ- и ЛГ-продуцирующих гонадотрофов.

Нейрогипофиз (задняя доля гипофиза)

Анатомия, гистология и эмбриология

С функциональной точки зрения, нейрогипофиз состоит из супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса, гипоталамо-гипофизарного нервного тракта и задней (или нервной) доли гипофиза. Однако чаще всего нейрогипофизом называют только заднюю долю гипофиза, чтобы отличить ее от аденогипофиза (передней его доли). Клетки нейрогипофиза представляют собой нейроны, тела которых локализованы в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса. Немиелинизированные аксоны большинства этих нейросекреторных клеток спускаются вниз через ножку гипофиза и оканчиваются на стенках капилляров в нервной доле. Эти клетки крупнее других гипоталамических нейросекреторных клеток и поэтому называются крупноклеточными нейронами. Они имеют и другую особенность: по длине их аксонов расположены небольшие узелки (варикозы), называемые телами Геринга. Кроме того, дендриты этих клеточных тел особенно многочисленны и содержат множество гранул с пептидами (например, с вазопрессином). Другие, меньшие по размерам клетки называются мелкоклеточными нейронами; они выделяют свои продукты в первичную капиллярную сеть срединного возвышения гипоталамуса. Аксоны третьих паравентрикулярных нейронов направляются в другие отделы головного мозга (см. рис. 4.4). Между нервными волокнами задней доли гипофиза располагаются многочисленные глиальные клетки, носящие название питуицитов. Одно время считали, что именно они синтезируют и секретируют нейрогипофизарные гормоны под контролем нейронов. Их действительная функция остается неизвестной; хотя они могут быть просто структурными элементами, нельзя исключить и то, что они оказывают непосредственное регуляторное влияние на секрецию нейрогипофизарных гормонов.

Основная часть артериальной крови поступает в нейрогипофиз снизу по веточкам нижней гипофизарной артерии. Обширная сеть капилляров весьма равномерно распределяется по всей задней доле. Кровь в конце концов попадает в яремные вены. Часть артериальной крови может достигать другого капиллярного сплетения и через короткие порталные сосуды поступать в аденогипофиз. Сосудистая связь между обеими долями гипофиза, возможно, имеет функциональное значение, но здесь остается еще много невыясненных деталей.

Гормоны нейрогипофиза

В клеточных телах супраоптических и паравентрикулярных нейронов синтезируются различные вещества, которые могут выделяться из нервных окончаний в задней доле гипофиза. Двумя основными продуктами секреции крупноклеточных нейронов являются гормоны вазопрессин и окситоцин. В каждом клеточном теле синтезируется либо вазопрессин, либо окситоцин; поэтому и нейроны называются либо вазопрессинергическими, либо окситоцинергическими. В крупноклеточных нейронах синтезируются и другие пептиды, которые могут выделяться вместе с гормонами; например, вазопрессинергические нейроны одновременно секретируют опиоидный пептид (динорфин), а в окситоцинергических одновременно присутствует кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ). Вазопрессин и окситоцин представляют собой нонапептиды со сходной химической структурой, где шесть аминокислот связаны друг с другом дисульфидным мостиком, а три образуют короткую боковую цепь. У млекопитающих обнаружены две формы вазопрессина. Одна содержит аминокислоту аргинин и называется аргинин-вазопрессином (АВП): она присутствует у большинства млекопитающих, включая человека. Другая форма вместо аргинина содержит лизин и называется лизин-вазопрессином (ЛВП); она присутствует у свиней и гиппопотамов. В остальном оба вазопрессина построены одинаково и содержат аминокислоту фенилаланин. Окситоцин отличается от вазопрессинов тем, что вместо аргинина или лизина он содержит лейцин, а вместо фенилаланина — изолейцин.

Как вазопрессин, так и окситоцин вначале синтезируется в виде более крупных прогормонов (провазопрессин и проокситоцин). Гены обоих прогормонов включают экзоны, отделенные друг от друга интронами (рис. 4.9). Области экзона 1 содержат последовательности для вазопрессина или окситоцина, тогда как области экзона 2 — для специфических белков называемых нейрофизинами, которые выделяются в количествах, эквивалентных количествам соответствующих гормонов. Экзон 3 в гене вазопрессина содержит последовательность для гликопептида (ГП) с неизвестной функцией, который также выделяется вместе с гормоном. С гена окситоцина этот пептид не транскрибируется.

Молекулярные комплексы гормонов с нейрофизинами включаются в гранулы, которые мигрируют вниз по аксонам с током аксоплазмы (аксональный транспорт). С помощью меченых соединений удалось определить скорость, с которой гормональные комплексы перемещаются вниз к нервным окончаниям. При этом было выделено два компонента: (1) быстрый компонент,

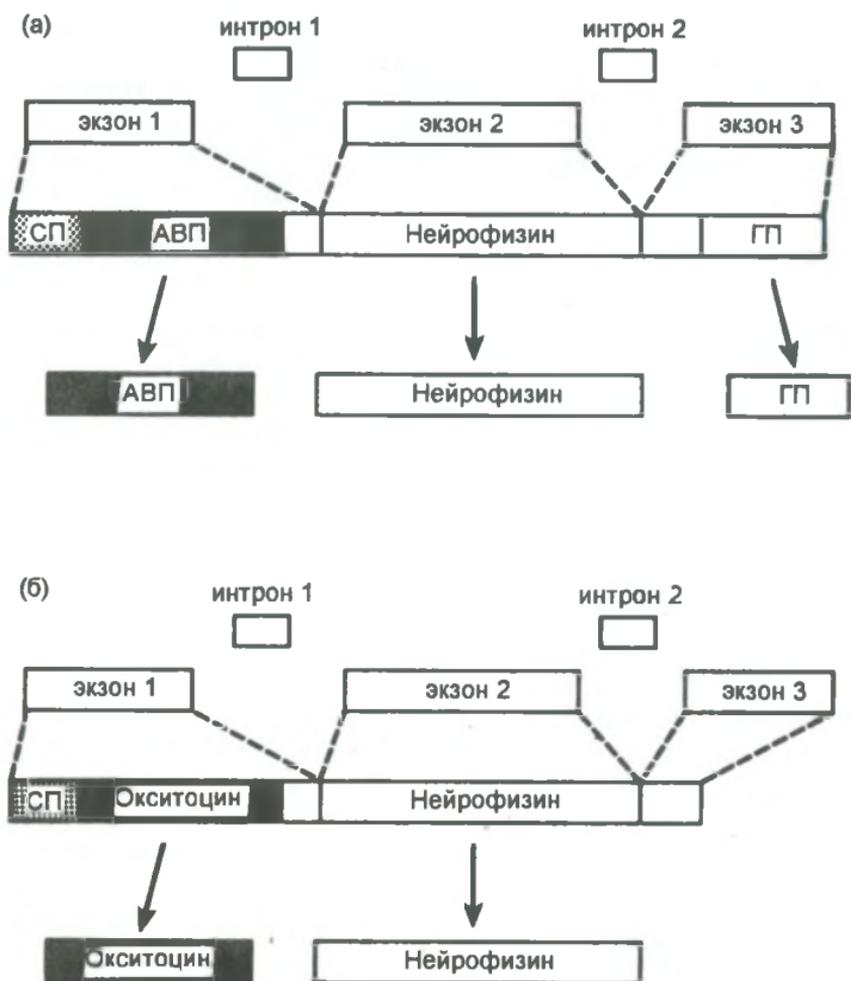


Рис. 4.9. Гены (а) аргинин-вазопрессина (АВП) и (б) окситоцина, содержащие по три кодирующие области (экзоны) и по две некодирующие области (интроны). (СП — сигнальный пептид; ГП — гликопептид.)

мигрирующий вниз по аксону со скоростью 1—3 мм/ч, и (2) менее отчетливый и замедленный компонент, который перемещается со скоростью 1 мм в 24 ч. Последний мог бы представлять собой негранулированный компонент, но его существование оспаривается. Гранулы скапливаются в нервных окончаниях и телах Геринга по ходу аксонов; эти тела, возможно, служат местом запасаения гормонов. Нервные окончания располагаются вблизи капилляров задней доли гипофиза. Выделение нейрогипофизарных гормонов происходит тогда, когда до нервных окончаний доходят потенциалы действия, деполяризующие терминальные мембраны. Считается, что содержимое гранул попадает в кровоток путем экзоцитоза. Необходимым элементом процесса сопряжения между возбуждением нерва и секрецией гормона

является приток в клетку ионов кальция в момент деполяризации мембраны. Полагают, что диссоциация молекул гормона и нейрофизина происходит еще до начала секреции. Нейрофизины высвобождаются вместе с гормонами нейрогипофиза, но в крови они с ними не связаны.

Вазопрессин (ВП)

Основное количество вазопрессина синтезируется в клеточных телах супраоптических и паравентрикулярных ядер. Он выделяется из нервных окончаний крупноклеточных нейронов в нервной доле гипофиза, а также из мелкоклеточных нейронов в срединном возвышении, попадая соответственно в системный кровоток и в гипоталамо-гипофизарную портальную систему. Некоторые волокна, окончания которых расположены в срединном возвышении, выделяют вазопрессин вместе с кортикотропин-рилизинг гормоном (КРГ). Клеточные тела других вазопрессинергических нейронов расположены в супрахиазматическом ядре. Некоторые паравентрикулярные (и супрахиазматические) нейроны проецируются на различные части центральной нервной системы, где их пептиды выступают в роли нейротрансмиттеров. Эти проекции достигают ядра солитарного тракта (участвующего в регуляции сердечно-сосудистой системы) и областей головного мозга, связанных с регуляцией поведения (и памяти). Вазопрессин обнаружен и в других тканях, включая надпочечники, половые железы, симпатические ганглии и даже островковую ткань поджелудочной железы. В крови человека основное количество вазопрессина содержится в тромбоцитах.

Рецепторы вазопрессина

Выделены и секвенированы рецепторы вазопрессина двух типов — так называемые v1- и v2-рецепторы. Рецепторы обоих типов принадлежат к одному суперсемейству, имеют по семь трансмембранных доменов, четыре внеклеточных и три внутриклеточных домена. Рецепторы v2 присутствуют в собирательных почечных канальцах и опосредуют главный физиологический эффект гормона. Рецепторы v1 расположены на многих других клетках-мишенях вазопрессина и опосредуют различные другие эффекты гормона (см. ниже). Рецепторы еще одного вида, которые сходны с v1-рецепторами, но обладают некоторыми отличительными свойствами, расположены в аденогипофизе. Их называют v1b-рецепторами, чтобы отличить от более распространенных в организме v1a-рецепторов. Не исключено, что в центральной нервной системе присутствует и третий подтип рецепторов ВП.

Эффекты ВП

Антидиуретическое действие ВП

Главный физиологический эффект вазопрессина заключается в стимуляции реабсорбции воды из жидкости собирательных канальцев коркового и (преимущественно) мозгового слоя почек против абсорбционного (осмотического) градиента давления. Поэтому уровень гормона в крови непосредственно определяет водный баланс организма и косвенно регулирует концентрацию осмотически активных веществ (наиболее важным из которых является натрий) во внеклеточной жидкости. Поскольку главный эффект вазопрессина — увеличение реабсорбции воды в нефроне, он увеличивает концентрированность мочи. В присутствии вазопрессина почки экскретируют малый объем высококонцентрированной мочи (антидиурез). Поэтому вазопрессин часто называют антидиуретическим гормоном (АДГ). Реабсорбция воды начинается тогда, когда гормон связывается со своими ν_2 -рецепторами на базолатеральных мембранах клеток собирательных канальцев.

Сердечно-сосудистые эффекты ВП

Название «вазопрессин» отражает действие гормона на сосуды (вазо), в результате которого возрастает артериальное давление (прессорный эффект). Это было первым действием гипофизарного экстракта, наблюдавшимся Оливером и Шафером в 1895 г. Повышение артериального давления наблюдается лишь при относительно высоких концентрациях вазопрессина и обычно не считается его физиологическим эффектом. Это вряд ли справедливо, поскольку он является очень мощным природным вазоконстрикторным агентом, особенно сильно влияющим на гладкомышечный слой артериол кожи и внутренних органов. Вазоконстрикторный эффект гормона опосредуется его ν_1 -рецепторами, локализованными на гладкомышечных клетках сосудов. Парадоксальное отсутствие повышения артериального давления в таких условиях отчасти объясняется одновременно возникающей брадикардией и снижением минутного объема (что компенсирует рост общего периферического сопротивления, обусловленный сужением артериол). Действительно, вазопрессин потенцирует эффект барорецепторного рефлекса, обуславливающего снижение минутного объема. Вазоконстрикторное действие вазопрессина может иметь физиологическое значение при состояниях, характеризующихся уменьшением объема внеклеточной жидкости, например, при резкой кровопотере или обезвоживании: в этих условиях в плазме присутствуют очень высокие концентрации данного гормона. Недавно был обнаружен и сосудорасширяющий

эффект вазопрессина, опосредуемый ν_2 -рецепторами. Заслуживают упоминания также различные возможные взаимодействия вазопрессина с другими гормонами, такими как ангиотензин II, катехоламины, предсердные натрийуретические пептиды, а также стероидные гормоны надпочечников и половых желез.

Другие эффекты ВП

1. *Почечные эффекты.* Вазопрессин может увеличивать реабсорбцию хлорида натрия в толстом восходящем колене петли Генле, непосредственно влияя на транспорт натрия или хлорида. Под влиянием вазопрессина транспорт натрия, по-видимому, усиливается и в собирательных канальцах коркового вещества почек; возрастает также транспорт мочевины в интерстициальную жидкость, особенно из просвета собирательных канальцев во внутреннем мозговом веществе почек. Эти влияния вазопрессина на транспорт растворенных веществ важны для поддержания осмотического градиента на пути от коры до сосочков почек, что является необходимым условием проявления концентрирующей функции почек.

2. *Кортикотропин-рилизинг-активность.* Вазопрессин стимулирует секрецию кортикотропина из аденогипофиза, куда он попадает главным образом через гипоталамо-гипофизарную портальную систему. У разных видов он либо непосредственно действует на кортикотрофные клетки в качестве основного кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ), либо преимущественно потенцирует действие отдельного гипоталамического КРГ. Так, он принимает участие в регуляции секреции кортикотропина и может играть важную роль в активации коры надпочечников при реакции на стресс. Следует отметить также, что вазопрессин опосредует торможение секреции ЛГ при стрессе: в отсутствие вазопрессина нормальное угнетение этой секреции ослабляется.

3. *Центральные эффекты.* Участие вазопрессина предполагается в процессах консолидации памяти и обучения. Однако механизмы улучшения памяти, вызываемого этим нейропептидом, точно не расшифрованы и все еще служат предметом споров. Возможно также, что вазопрессин участвует в центральных механизмах регуляции питьевого поведения.

4. *Прочие эффекты.* Описаны и многочисленные другие эффекты вазопрессина. К ним относятся стимуляция гликогенолиза в печени, а также, возможно, стимуляция секреции инсулина островками поджелудочной железы. По-видимому, вазопрессин усиливает печеночный синтез фактора VIII и продуцирование (неустановленным источником) фактора Виллебранда, влияя тем самым на процесс свертывания крови.

Механизмы действия ВП

Основной физиологический эффект вазопрессина — стимуляция реабсорбции воды в собирательных канальцах почек. Здесь вазопрессин связывается со своими v_2 -рецепторами на базолатеральной мембране

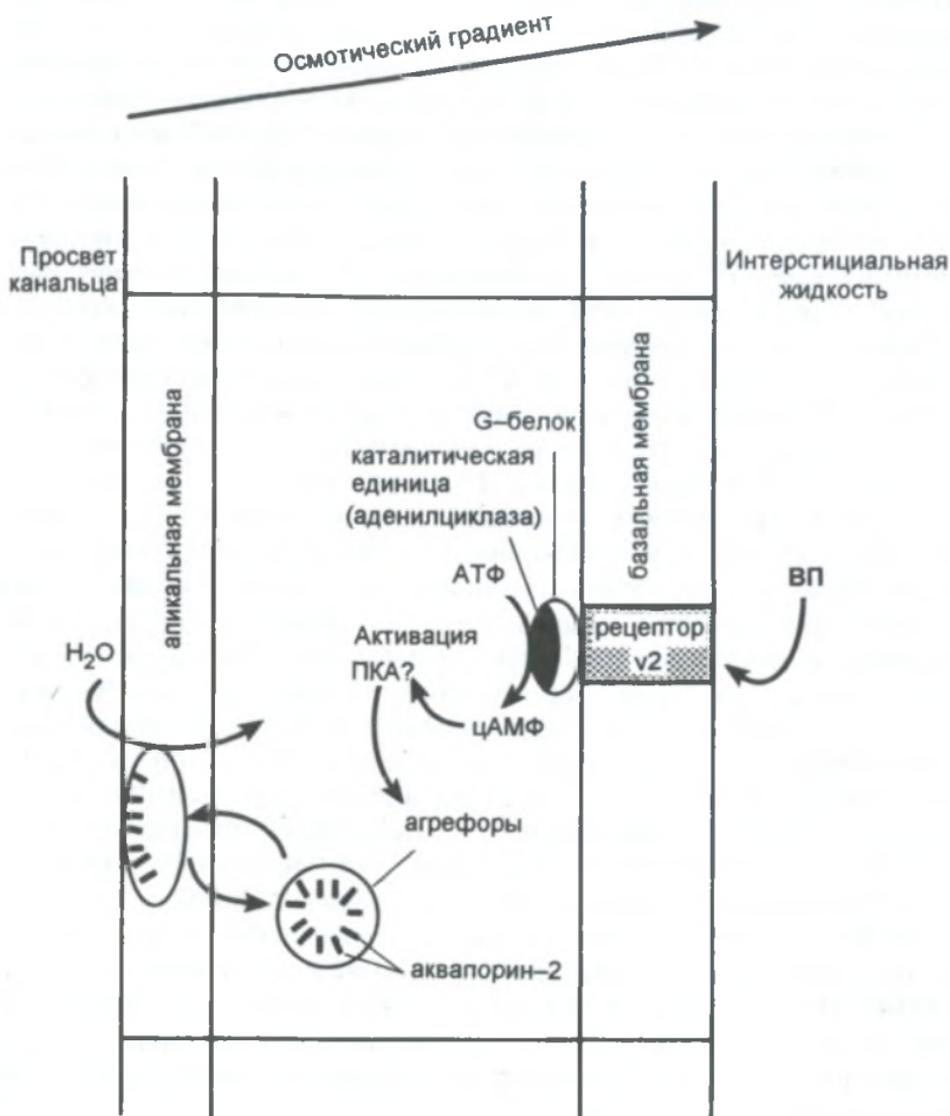


Рис. 4.10. Предполагаемый механизм действия вазопрессина (ВП) на реабсорбцию воды в почечных собирательных канальцах. Этот эффект опосредуется v_2 -рецептором базальной мембраны (с ассоциированным с ним G-белком и каталитической единицей — аденилциклазой), вторым посредником (цАМФ), активацией протеинкиназы А (ПКА), синтезом или мобилизацией водных каналов (молекул аквапорина-2) и транспортом пузырьков (агрефоров) к апикальной мембране и от нее.

ной поверхности главных эпителиальных клеток и через G-белок стимулирует каталитическую субъединицу (аденилциклазу). Последующее увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ приводит к активации протеинкиназы (вероятно, протеинкиназы А, ПКА). Хотя дальнейшая цепь событий все еще неясна, в конце концов наблюдается перемещение покрытых клатрином пузырьков (агрефоров), содержащих водные каналы (белки, называемые аквапоринами), к люминальной мембране (рис. 4.10). Точная функция клатриновых белков неизвестна, но, возможно, они служат распознающими молекулами. В присутствии вазопрессина водные каналы (а именно аквапорин-2-белки) встраиваются в люминальную мембрану, что сопровождается появлением внутримембранных частиц, видимых под электронным микроскопом. В настоящее время известны шесть различных аквапоринов. Помимо чувствительных к вазопрессину аквапорин-2-белков, расположенных в апикальной мембране клеток собирательных канальцев, в тех же клетках (но в базолатеральных мембранах) локализируются аквапорины 3 и 4, которые, вероятно, способствуют перемещению воды из клеток в интерстициальную жидкость по осмотическому градиенту. Вазопрессин может влиять и на рециркуляцию водных каналов. Имеются данные о том, что разрушение микротрубочек (полимеров белка тубулина диаметром примерно 25 нм) и микрофиламентов (биохимически сходных с мышечным белком актином и имеющих диаметр около 5 нм) препятствует влиянию вазопрессина на транспорт воды; таким образом, в механизме действия гормона участвуют и эти внутриклеточные структуры. Однако пока не доказано, что именно таков механизм действия вазопрессина у человека. Некоторые простагландины, по-видимому, стимулируют секрецию вазопрессина, но в почках ПГЕ₂ угнетает антидиуретический эффект гормона. Так как вазопрессин сам стимулирует продукцию ПГЕ₂ почечными клетками, не исключено, что он запускает самоорганизующийся процесс в своих клетках-мишенях.

Эффекты вазопрессина, осуществляемые через V1-рецепторы, не опосредуются стимуляцией аденилциклазы и образованием цАМФ. Вместо этого в механизме таких эффектов принимают участие инозитолтрифосфат и диацилглицерин, которые в конце концов приводят к повышению внутриклеточной (цитоплазматической) концентрации ионов кальция.

Регуляция секреции ВП

Наиболее важным физиологическим сигналом к изменению синтеза и секреции вазопрессина служит изменение осмоляльности плазмы. Поскольку колебания уровня воды в организме обычно сопровождаются изменениями концентрации осмотически актив-

ных веществ во внеклеточной жидкости, этот механизм обеспечивает регуляцию водного баланса и сохранение нужной концентрации растворенных в плазме веществ. Так, возрастание осмоляльности плазмы приводит к усиленному выделению вазопрессина из нейрогипофиза. Колебания осмоляльности плазмы воспринимаются специальными клетками (осморецепторами), аксоны которых, как полагают, достигают клеточных тел супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса. Осморецепторы должны располагаться вне гематоэнцефалического барьера, в одном (или нескольких) из околожелудочковых образований. Одним таким образованием, участвующим в осмотической регуляции секреции вазопрессина, является субфорникальный орган. Крупноклеточные нейроны могут и прямо реагировать на осмотические сдвиги в их непосредственном окружении, но физиологическое значение этого явления остается неясным. Однако не все растворенные вещества способны стимулировать осморецепторы, хотя они и увеличивают осмоляльность плазмы. Мощными стимуляторами секреции вазопрессина являются ионы натрия и маннитол, которые относительно медленно пересекают гематоэнцефалический барьер, тогда как мочевины (вещество, очень быстро проникающее через этот барьер) не влияет на секрецию гормона. С другой стороны, глюкоза, которая относительно легко проходит через барьер (главным образом с помощью специальных переносчиков), по-видимому, тормозит секрецию вазопрессина, хотя и повышает осмоляльность плазмы. Согласно другим данным, некоторые осморецепторы контактируют в головном мозге со спинномозговой жидкостью.

Таким образом, повышенная активность осморецепторов стимулирует вазопрессинергические нейроны, из окончаний которых в общий кровоток выделяются при этом большие количества вазопрессина. В результате его действия на почки из собирательных канальцев реабсорбируется больше воды и осмоляльность плазмы уменьшается. Интересно отметить весьма своеобразную электрическую активность вазопрессинергических нейронов: для них характерны короткие, фазные, но асинхронные вспышки активности. Это отличает их от окситоцинергических нейронов, которые характеризуются синхронизированными вспышками электрических разрядов во время отделения молока (по крайней мере у крыс).

Второй механизм регуляции секреции вазопрессина связан с изменениями объема крови. Например, при кровотоке стимулом к секреции вазопрессина служит ослабление растяжения определенных механорецепторов, которые получили название волномерцепторов. Они располагаются главным образом в левом предсердии, но присутствуют, к примеру, и в стенках крупных вен, причем они функционируют как рецепторы низкого давле-

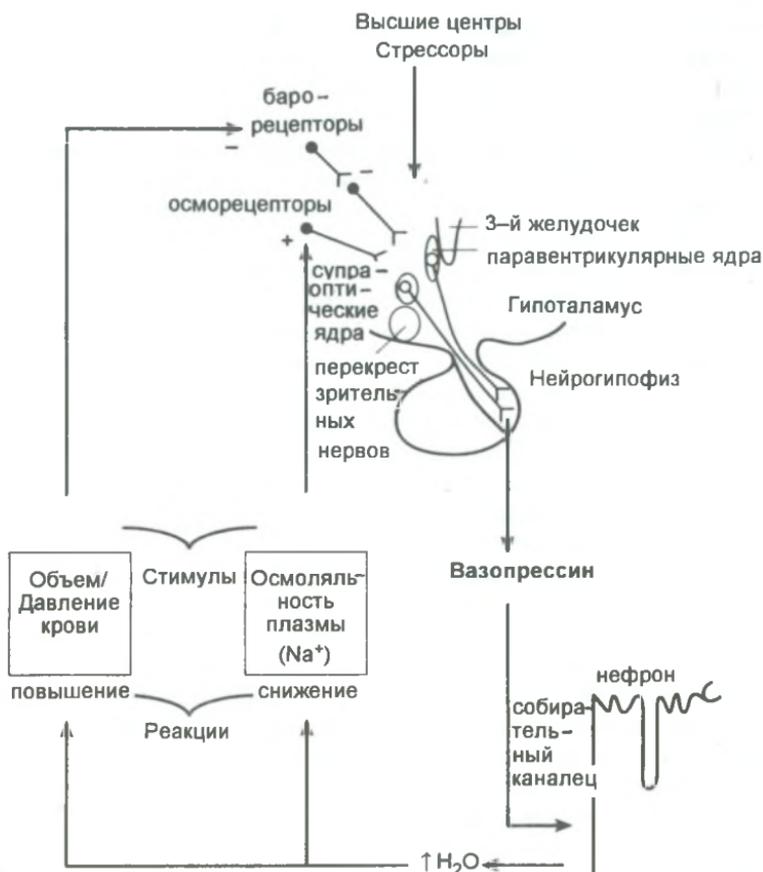


Рис. 4.11. Регуляция продукции вазопрессина через изменение осмоляльности плазмы и/или объема крови. Обратите внимание на то, что конечные звенья цепи, связывающей гипоталамические осморецепторы, а также периферические баро- и волюморецепторы с вазопрессинергическими нейронами паравентрикулярных и супраоптических ядер, до сих пор не выяснены.

ния. Кроме того, существенное влияние на секрецию вазопрессина оказывают сигналы от барорецепторов (рецепторов высокого давления), расположенных в каротидном синусе и дуге аорты. Уменьшение объема крови снижает частоту потенциалов действия в разнообразных рецепторах растяжения. Это стимулирует секрецию вазопрессина, так как ослабляет тоническое рефлекторное ингибирующее влияние барорецепторов. Повышенная стимуляция этих рецепторов (например, при увеличении объема крови) усиливает ингибирующее воздействие на клеточные тела паравентрикулярных и супраоптических ядер, что приводит к снижению выделения вазопрессина из нейрогипофиза.

На секрецию гормонов нейрогипофиза существенное влияние оказывают и высшие центры головного мозга, связанные с гипоталамусом нервными путями. Такие стимулы, как эмоции или хирургический стресс, могут по этим путям передаваться в гипоталамус и вызывать резкий выброс вазопрессина (рис. 4.11).

Секреция вазопрессина зависит также от состояния ренин-ангиотензиновой системы и концентрации предсердных натрийуретических пептидов. Инъекция ангиотензина II в третий желудочек головного мозга экспериментальных животных усиливает секрецию вазопрессина. О регулирующей роли этой системы свидетельствует и тот факт, что вазопрессин тормозит почечную секрецию ренина, а это указывает на существование отрицательной обратной связи между двумя системами. Следует помнить и о том, что в головном мозге присутствуют все компоненты ренин-ангиотензиновой системы. Предсердный натрийуретический пептид (ПНП), по-видимому, тормозит секрецию вазопрессина; опять-таки аналогичное вещество присутствует в головном мозге (мозговой натрийуретический пептид).

Наличие опиатных рецепторов и энкефалинсекретирующих нейронов в нейрогипофизе явилось основанием для экспериментов, в которых было обнаружено зависящее от дозы стимулирующее действие эндогенных опиатов на секрецию вазопрессина. На клеточных телах паравентрикулярных и супраоптических нейронов локализуются терминали различных нервных путей, берущих начало в других отделах головного мозга, причем выделяемые ими нейросекреторные продукты, в том числе ацетилхолин и норадреналин, также влияют на секрецию вазопрессина.

Окситоцин

Другим нейропептидом, секретируемым крупноклеточными нейронами, которые оканчиваются в нервной доле гипофиза, является окситоцин. Он синтезируется в клеточных телах супраоптических и паравентрикулярных ядер сходным с вазопрессином образом. Аксоны некоторых окситоцинергических нейронов (как и вазопрессинергических) направляются в другие отделы головного мозга.

Эффекты

Окситоцин синтезируется как в мужском, так и в женском организме, но его основные хорошо известные физиологические эффекты проявляются только в женском организме. У млекопитающих он вызывает сокращение гладкой мускулатуры подготовленной эстрогенами матки (миометрия) и миоэпителиальных клеток, окружающих протоки лактирующих молочных желез. Ок-

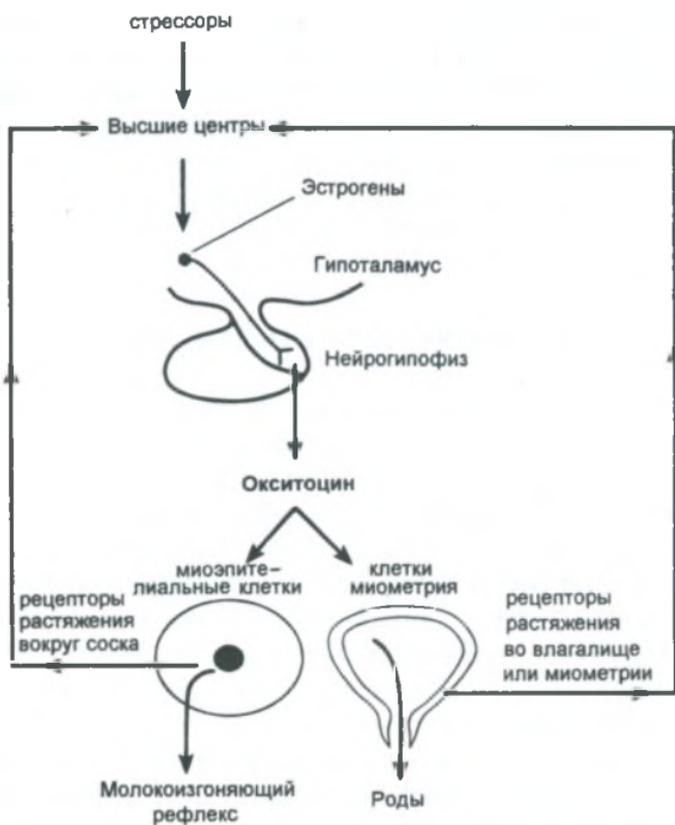
ситоцин индуцирует маточные сокращения только на поздних стадиях беременности, когда содержание эстрогенов может превышать общую (или местную) концентрацию прогестиннов в крови. Рецепторы окситоцина напоминают рецепторы вазопрессина: они содержат семь трансмембранных доменов, разделяемых четырьмя внеклеточными и тремя внутриклеточными участками. Окситоцин увеличивает поступление ионов кальция в клетки миоэпителиальной ткани, вероятно, за счет открытия мембранных кальциевых каналов. Он усиливает также синтез простагландинов, причем ПГЕ₂ особенно эффективно мобилизует ионы кальция из внутриклеточных источников. Эстрогены и прогестерон соответственно стимулируют и ингибируют синтез окситоциновых рецепторов. Хотя участие окситоцина в родовом акте не вызывает сомнений, его физиологическая роль при этом все еще спорна. Тем не менее окситоцин может быть надежным средством стимуляции родов.

Окситоцин совершенно необходим для сокращения миоэпителиальных клеток молочных протоков в лактирующих молочных железах. При наличии соответствующего стимула (например, кормления ребенка грудью) происходит выброс молока (молокоизгоняющий рефлекс).

Окситоцин может вызывать и центральные эффекты; предполагается его участие в процессах запоминания и обучения (он нарушает эти процессы). Хотя окситоцин и присутствует в мужском организме, его физиологические функции здесь неизвестны. Однако некоторые данные указывают на его выделение из нейрогипофиза при стимуляции мужских половых органов и повышение его концентрации в крови в момент эякуляции. Поведенческие эффекты этого гормона могут иметь значение и у мужчин.

Регуляция секреции

У лактирующей женщины кормление ребенка грудью вызывает выброс окситоцина. При стимуляции тактильных рецепторов молочных желез (особенно вокруг сосков) возникают потенциалы действия, распространяющиеся по афферентным нервным волокнам через спинной и средний мозг в гипоталамус. Эти импульсы стимулируют окситоцинергические клеточные тела паравентрикулярных и супраоптических ядер, что и вызывает секрецию окситоцина. Полагают также, что рецепторы матки и, возможно, слизистой оболочки влагалища при растяжении также генерируют потенциалы действия, которые в конечном счете усиливают выделение окситоцина из нейрогипофиза. Как молокоизгоняющий рефлекс, так и сокращение матки являются примерами нейроэндокринных рефлексов с афферентной нервной и



Нейроэндокринные рефлексy



Рис. 4.12. Регуляция продукции окситоцина. Показаны также дуги нейроэндокринного рефлекса, возникающего при раздражении рецепторов растяжения вокруг соска и во влагалище или миометрии и приводящего на фоне соответствующей стероидной «подготовки» (см. текст) к выделению окситоцина. Нейроэндокринный рефлекс, благодаря которому действие окситоцина на молочную железу вызывает выброс молока из соска, носит название «молокоизгоняющего рефлекса».

эфферентной эндокринной дугой (рис. 4.12). Хорошо известно, насколько секреция окситоцина зависит от влияния высших мозговых центров. Эмоциональный стресс, например, угнетает лактацию. Способностью тормозить секрецию окситоцина (по крайней мере в некоторых ситуациях) обладают энкефалины. Как правило, вазопрессин и окситоцин секретируются независимо друг от друга.

КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Нарушения функций гипоталамо-гипофизарной оси целесообразно рассмотреть на примере синдромов, развивающихся при избыточности или недостаточности каждого гормона в отдельности. Возможность изолированной недостаточности какого-либо одного из гормонов аденогипофиза находит все большее подтверждение, но все же это встречается довольно редко. Гораздо чаще в клинике наблюдается нарушение секреции сразу нескольких гормонов. Поэтому в конце данного раздела будут рассмотрены причины, подходы к диагностике и лечение клинических проявлений общего гипопитуитаризма.

Ранняя диагностика любого гипофизарного заболевания требует от врача немалой проницательности и тщательного учета тончайших нюансов первых клинических проявлений. Однако если подозрение уже возникло, то имеются сравнительно простые и точные методы, позволяющие подтвердить или отвергнуть предполагаемый диагноз.

Алгоритм диагностики гипофизарных нарушений

Подозрение на избыточную секрецию гормонов

(а) Определение базального уровня соответствующего гипофизарного гормона или гормона его железы-мишени (например, тироксина, кортизола) в плазме или моче.

(б) Попытка снизить повышенный уровень гормона, используя механизм обратной связи (например, попытка снижения глюкозой повышенного уровня гормона роста при подозрении на акромегалию; попытка снижения повышенного уровня кортизола синтетическим кортикостероидом при подозрении на болезнь Кушинга). Неподавляемость (автономность) продукции гормона подтверждает его патологическую гиперсекрецию. Такие супрессивные тесты имеют очень большое значение, поскольку даже в физиологических условиях уровни гормонов, особенно кортизола и гормона роста, колеблются в широких пределах.

Подозрение на гормональную недостаточность

1. Определение базального уровня соответствующего гипофизарного гормона или гормона его железы-мишени в плазме или моче.

2. Попытка повысить сниженный базальный уровень, используя для стимуляции механизмы обратной связи (например, индукция гипогликемии для повышения низкого уровня гормона роста при подозрении на гипофизарную карликовость).

Подозрение на анатомические нарушения в области гипофиза

1. *Рентгенография черепа.* Хотя двойной контур или небольшие изменения дна ямки гипофиза иногда отмечаются и в норме, все же они часто указывают на объемный процесс. Крупные опухоли приводят к общему увеличению размеров ямки, смещению ее кзади и эрозии задних клиновидных отростков или сфеноидальных синусов. Некоторые опухоли гипофиза обнаруживаются случайно при рентгенографии черепа по совершенно иным поводам (например, по поводу травмы головы). Многие гипофизарные опухоли либо целиком располагаются внутри турецкого седла (интраселлярно), либо не повреждают его костные стенки, поэтому при обычной рентгенографии черепа не видны (рис. 4.13).



Рис. 4.13. Акромегалия: обратите внимание на увеличенные размеры турецкого седла.

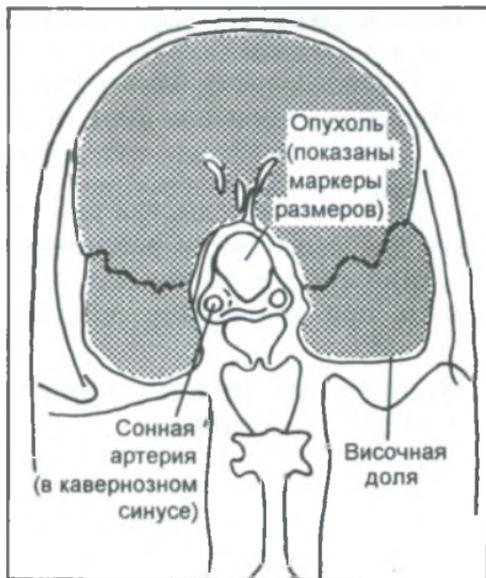


Рис. 4.14. Магнитно-резонансное изображение нефункционирующей аденомы гипофиза. Высокая плотность опухоли обусловлена внутривенным введением контрастной среды (гадолиния).

2. Компьютерная томография или магнитно-резонансное изображение (КТ- или МРИ-сканирование) позволяют получить сведения не только о конфигурации костей, но и о размерах, расположении и распространенности любого интраселлярного образования, а также точно определить любое выпячивание гипофиза

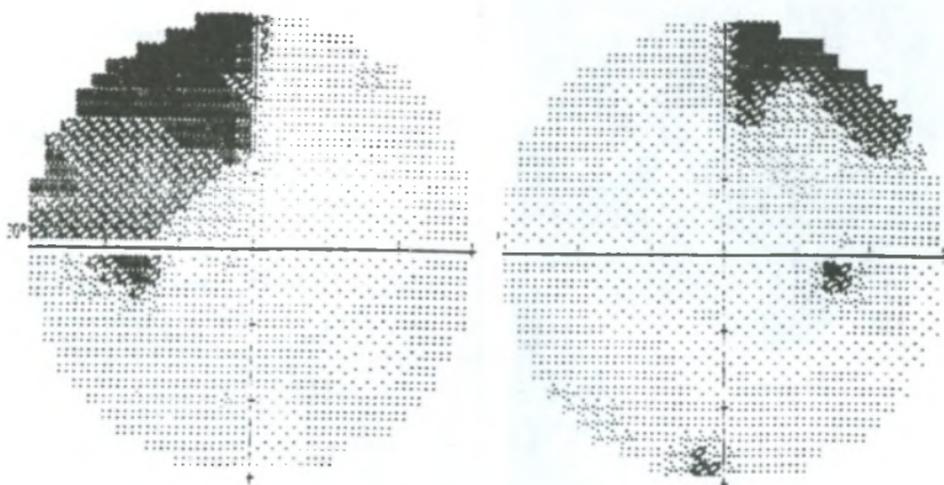


Рис. 4.15. Поля зрения у того же больного, что и на рис. 4.14. Обратите внимание на битемпоральную гемианопсию в верхнем квадранте. Через две недели после резекции опухоли поля зрения нормализовались.

вбок, вниз или вверх, поскольку эти методы дифференцируют и мягкие ткани по их плотности. Для того чтобы увеличить видимые различия в плотности хорошо и плохо васкуляризованных тканей, применяют контрастные среды (рис. 4.14).

3. *Ангиография сонных артерий* иногда требуется для исключения аневризмы сонной артерии или определения степени распространения супраселлярной опухоли вверх.

4. *Исследование полей зрения.* Опухоли, распространяющиеся за пределы турецкого седла вверх или вбок, могут сдавливать перекрест зрительных нервов. В ранних стадиях это проявляется битемпоральной верхнеквадрантной гемианопсией. В более запущенных случаях отмечается полная битемпоральная гемианопсия. Крупные опухоли могут приводить к полной слепоте. В клинике границы полей зрения обычно исследуют приблизительно, но существует ряд методов и более точного их определения с помощью автоматической периметрии (рис. 4.15).

Косвенные признаки избытка или недостаточности гормонов

В некоторых случаях могут иметь место косвенные признаки давно существующих гормональных нарушений (например, задержка роста при недостаточности соматотропина, деминерализация костей при синдроме Кушинга, утолщение пяточных тканей или увеличение размеров нижней челюсти при акромегалии).

Нарушения секреции отдельных гормонов

Гонадотропины

Избыток

Преждевременное половое развитие, связанное с повышенной секрецией гонадотропинов, обычно обусловлено опухолями в области гипоталамуса (а иногда и aberrантной тканью эпифиза); в таких случаях часто имеются другие проявления гипоталамических расстройств, такие как несахарный диабет и нарушение аппетита (см. также главу 13). Недавно были описаны ЛГ- и ФСГ-продуцирующие аденомы гипофиза у взрослых людей.

Недостаточность

Нарушение секреции именно гонадотропинов, а не других тропных гормонов часто является наиболее ранним, а иногда и единственным проявлением патологии аденогипофиза. Если это про-

исходит в юношеском возрасте, перестают развиваться аксессуарные половые органы и вторичные половые признаки. Задержка полового созревания и зарастания эпифизов длинных костей приводит к продолжению роста тела в длину, вследствие чего, если лечение начинают поздно, больные достигают высокого роста.

Изолированная недостаточность гонадотропинов может быть врожденной и семейной, сопровождаясь иногда аносмией и другими врожденными нарушениями, такими как расщелина неба (волчья пасть), расщелина губы (заячья губа) и асимметрия лица (синдром Каллмена). Поскольку в этих случаях повторная стимуляция ГнРГ увеличивает уровень гонадотропинов, считают, что причину эндокринных нарушений следует искать на гипоталамическом уровне. У мужчин может иметь место врожденная недостаточность только ЛГ; это состояние называют «синдромом фертильного евнуха». Секреция ЛГ (и, следовательно, тестостерона) может быть достаточной для поддержания сперматогенеза, но недостаточной для полного развития вторичных половых признаков.

При развитии гонадотропной недостаточности у взрослых лиц вторичные половые признаки регрессируют, лобковое и подмышечное оволосение становится скудным или вообще отсутствует, возникают бесплодие и импотенция и теряется либидо. У женщин развиваются аменорея и атрофия наружных гениталий и влагалища. У мужчин уменьшается рост волос на лице, яички становятся мягкими, но размеры полового члена обычно не меняются.

Вероятно, наиболее распространенный вид гонадотропной недостаточности — это так называемая «функциональная гипоталамическая ановуляция», возникающая у молодых женщин после стресса и проявляющаяся аменореей. В более тяжелой форме это же состояние встречается при нервной анорексии. Такие нарушения обратимы и требуют ликвидации вызвавших их внешних причин. Иногда приходится прибегать к психотерапии (см. также главу 8).

Диагностика

В отличие от гипогонадизма, обусловленного первичной недостаточностью половых желез, при котором уровни ЛГ и ФСГ повышены, в этих случаях наблюдаются низкие концентрации не только соответствующих половых стероидов, но и гонадотропинов. Теоретически, по реакции аденогипофиза на ГнРГ можно было бы отличить гипоталамические причины гипогонадотропного гипогонадизма от гипофизарных, но на практике этот тест оказывается весьма ненадежным.

Лечение

В тех случаях, когда основной проблемой является не бесплодие, для ослабления симптомов гипофизарного гипогонадизма обычно используют синтетические гормоны половых желез, а не сами гонадотропины, поскольку они дороги и требуют парентерального введения. Часто применяют тестостерон-энантат (по 250 мг каждые 2—4 нед) у мужчин и этинилэстрадиол (от 20 до 50 мкг в день, обычно в сочетании с прогестином) у женщин, хотя существует широкий выбор препаратов. К ним относятся андрогены и эстрогены, вводимые трансдермально или в виде имплантируемых таблеток, медленно выделяющих активные вещества. При гипофизарной карликовости заместительную терапию половыми стероидами, как правило, не начинают до тех пор, пока с помощью соматотропина не удастся добиться увеличения роста.

Если же задача заключается в восстановлении фертильности, то необходимо применять те гонадотропины, которые индуцируют сперматогенез или овуляцию. У мужчин обычно используют сочетание ЛГ/ФСГ с тестостероном или без него на протяжении как минимум 4—6 мес. Отсутствие эффекта может быть следствием атрофии семявыносящих путей из-за длительного выпадения стимулирующих влияний. При локализации нарушений на гипоталамическом уровне сегодня в основном применяют импульсное введение ГнРГ (с помощью подкожного инфузионного насоса), позволяющее воспроизвести нормальный характер секреции гонадотропинов; такой подход гораздо чаще дает положительные результаты. Этот способ лечения требует тщательного наблюдения во избежание гиперстимуляции, грозящей в последующем многоплодной беременностью (см. также главы 7 и 8).

Простая задержка пубертата, или «функциональная» форма гипогонадотропного гипогонадизма, встречается преимущественно у мальчиков и парадоксальным образом сопровождается низкорослостью. Это состояние, его диагностика и лечение более подробно рассмотрены в главе 13.

Пролактин

Избыток

Причиной гиперпролактинемии могут быть многочисленные фармакологические средства и патологические состояния (табл. 4.2), причем большинство из них прямо или косвенно изменяет активность гипоталамической дофаминергической системы. Основное клиническое проявление — галакторея (выделение молока

Таблица 4.2. Основные причины гиперпролактинемии

Пролактинома

Беременность и кормление грудью

Раздражение молочных желез

Стресс (психологический, физический, инфекционный)

Нарушение гипоталамо-гипофизарных связей

Фармакологические средства

Антипсихотики

Нейролептики

Трициклические антидепрессанты

Фенотиазины

Метоклопрамид

Циметидин/ранитидин

Другие патологические состояния

Гипотиреоз

Гипофункция надпочечников

Акромегалия

обычно из обеих молочных желез у женщин и в редких случаях — у мужчин). Даже при резком повышении уровня пролактина галакторея наблюдается далеко не всегда. Как уже отмечалось, уровень пролактина в сыворотке очень чувствителен ко всякого рода стрессам. Однако постоянно повышенный его уровень чаще всего связан с доброкачественными микроаденомами гипофиза, которые, судя по результатам продольных рентгенологических исследований, растут очень медленно. Повышение уровня пролактина может быть также следствием нарушения гипоталамо-гипофизарных связей, при котором выпадает дофаминовое торможение секреции пролактина. Это так называемый «синдром изолированного гипофиза»

Гиперпролактинемия тормозит функцию половых желез, угнетая по механизму отрицательной обратной связи (короткая петля) секрецию ЛГ. Однако показано, что при повышенном уровне пролактина несколько снижается и чувствительность половых желез к гонадотропинам. Поэтому гиперпролактинемия часто сопровождается не только галактореей, но и бесплодием, и аменореей. У мужчин гиперпролактинемия также иногда служит причиной гипогонадизма и бесплодия с потерей либидо; ослабление либидо считают следствием именно гиперпролактинемии, а не сопутствующего гипогонадизма.

Гиперпролактинемию считали также причиной таких симптомов, как предменструальное напряжение, идиопатические отеки, мигрень и задержка жидкости при сердечной недостаточности и эклампсии. Однако все эти предположения не имеют достаточного подтверждения.

Диагностика

Понятно, что о гиперпролактинемии следует думать во всех случаях галактореи (кроме послеродовой лактации), а также при наличии других вышеупомянутых симптомов. Базальный уровень пролактина, превышающий верхнюю границу нормальных колебаний более чем в три раза, как правило, свидетельствует о патологии; меньшее его возрастание может быть следствием стресса, поэтому прежде чем начинать детальные исследования, необходимо подтвердить существование гиперпролактинемии. При микроаденомах уровень пролактина составляет 1500 МЕ/л и выше, а при макроаденомах (опухолях диаметром более 1 см, а иногда достигающих и 4 см) он может возрасти до 500 000 МЕ/л. Такие опухоли могут обладать инвазивным ростом, распространяясь книзу в сфеноидальный синус, латерально в кавернозные синусы и даже в среднюю черепную ямку. Распространение опухоли кверху за пределы турецкого седла часто приводит к различным нарушениям зрения (классическая битемпоральная гемианопсия) и даже к слепоте. Сдавливая или прорастая сосуды, питающие остальную ткань гипофиза, крупные опухоли могут становиться причиной гипопитуитаризма различной степени, который требует специальных исследований.

Как и другие гипофизарные аденомы, пролактиномы могут быть частью синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН I) (подробнее см. главу 16). Хотя вряд ли целесообразно систематически обследовать всех больных с гиперпролактинемией на предмет других эндокринных нарушений, но определение уровня кальция в сыворотке (учитывая возможность гиперпаратиреоза) в такой ситуации вполне оправдано и не требует больших расходов. В будущем полезным методом исследования может оказаться зондирование генов МЭН.

При уровнях пролактина выше 1500 МЕ/л необходимо попытаться визуализировать возможную опухоль: лучшим методом является КТ высокого разрешения, но можно использовать и МРИ. Это важно как для диагностики, так и для получения исходных данных, по отношению к которым будет оцениваться эффект лечебных мероприятий.

Лечение

Гиперпролактинемия требует лечения только в определенных случаях. При психотропной лекарственной терапии, в силу ее антидофаминового эффекта, уровень пролактина очень часто достигает 5000 МЕ/л, но само по себе это не требует отмены таких

средств. Добавление агонистов дофамина в подобной ситуации преодолевает всякое стимулирующее действие психотропных средств на секрецию пролактина.

При макропролактиномах для лечения применяют тот или иной из многочисленных агонистов дофамина (производных спорыньи), чаще всего бромокриптин. Все эти средства могут вызывать тошноту и головокружение, но если начинать их прием с малых доз (1,25 мг бромокриптина или эквивалентной дозы другого препарата) и принимать их на ночь с едой, увеличивая дозу (в зависимости от уровня пролактина) раз в 2 нед, то побочные эффекты можно свести к минимуму. Новые лекарственные средства, не являющиеся производными спорыньи (например, хинаголид), переносятся лучше. Ослабить побочные эффекты можно, вероятно, и путем применения длительно действующих фармакологических препаратов, таких как карбеголин. Все эти лекарственные средства нормализуют или существенно снижают уровень пролактина, одновременно резко уменьшая размеры опухоли (иногда до 10 % от ее первоначального объема). Однако снижение уровня пролактина под действием этих средств необязательно сопровождается пропорциональным уменьшением массы опухоли. Рефрактерность опухоли к агонистам дофамина развивается лишь в редких случаях, поэтому лечение часто бывает длительным — даже в течение всей жизни. Нередко это позволяет избежать хирургической операции, которой сопутствует риск гипопитуитаризма.

В некоторых медицинских центрах после уменьшения размеров опухоли предпочитают проводить облучение гипофиза. Однако лучевая терапия может вызвать некроз мозговой ткани, повреждение зрительных нервов, а в отдаленном будущем и гипопитуитаризм (главным образом вследствие лучевого повреждения гипоталамуса). Поэтому к лучевой терапии часто прибегают лишь в тех случаях, когда после операции остается большой объем опухолевой ткани. Наконец, как установлено в настоящее время, от 5 до 10 % опухолей регрессирует спонтанно; возможно, это связано с их инфарктом или прямым влиянием агонистов дофамина. Поэтому каждые пять лет следует прекращать лекарственную терапию и проверять возможность ее полной отмены.

Лечение микроаденом базируется на общехирургической тенденции к избирательному воздействию на патологический процесс. Такой подход особенно характерен для США, где из-за лицензионных формальностей агонисты дофамина появились лишь относительно недавно. Поэтому многие женщины с микроаденомами раньше подвергались хирургическому лечению, причем довольно часто встречались остаточная гиперпролактинемия и гипопитуитаризм. Сейчас агонисты дофамина стали ши-

рокодоступными, и женщинам с бесплодием или галактореей часто помогают очень малые дозы этих препаратов. В отсутствие любых симптомов, кроме аменореи, лечение можно вообще не проводить, если только уровень эстрогенов не оказывается слишком низким. В последнем же случае применение агонистов дофамина необходимо, поскольку низкая секреция эстрогенов сопровождается ускорением потери костной массы, что увеличивает риск позднего остеопороза.

Современные данные, полученные с помощью последовательно проводимых КТ и МРТ, показывают, что в течение длительного периода времени микроаденомы почти или совсем не увеличиваются в размерах. Поэтому больным этой группы не требуются частые повторные сканирования. В редких случаях непереносимости медикаментозной терапии прибегают к трансназальному трансфеноидальному удалению микроаденомы. Такая операция, выполняемая опытным специалистом, часто излечивает галакторею и бесплодие (с минимальными последствиями для функции оставшейся гипофизарной ткани).

Женщины, забеременевшие на фоне лечения пролактиномы агонистами дофамина, требуют особого внимания. Во время беременности размеры пролактином обычно увеличиваются, отчасти из-за возрастающего кровоснабжения гипофиза, но главным образом вследствие непосредственного влияния высокого уровня эстрогенов. Размеры микроаденом практически не увеличиваются, поэтому в таких случаях агонисты дофамина следует отменять сразу же после зачатия, чтобы избежать их воздействия на плод. Что же касается макроаденом, особенно выходящих за пределы турецкого седла, то они требуют продолжения медикаментозной терапии на протяжении всей беременности. Раньше, когда этого не делалось, подчас приходилось прибегать к срочной нейрохирургической операции. Больным этой группы высокого риска иногда рекомендуют операцию или облучение гипофиза еще до зачатия.

Недостаточность

Единственным известным проявлением недостаточности пролактина является отсутствие послеродовой лактации у женщин. Среди причин отсутствия лактации основную роль играют психогенные факторы и физиологические состояния. Однако необходимо предполагать и вероятность гипопитуитаризма вследствие послеродового некроза гипофиза (синдром Шиена), особенно при наличии клинических признаков недостаточности других гипофизарных гормонов.

Соматотропин (гормон роста)

Избыток: акромегалия

Уровень гормона роста в крови подвержен особенно резким колебаниям и значительно возрастает при любом стрессе, физической нагрузке, глубоком (IV стадия) сне, голодании, некомпенсированном сахарном диабете и приеме ряда лекарственных средств, в том числе пропранолола, клонидина и других блокаторов бета-адренорецепторов.

Автономная гиперсекреция гормона роста — практически всегда следствие СТГ-продуцирующих гипофизарных опухолей. Причины возникновения таких опухолей неизвестны. Однако, как отмечалось выше, гипофизарная секреция гормона роста регулируется множеством гипоталамических влияний, поэтому их нарушение, равно как изменение их рецепции гипофизом, может приводить к хронической стимуляции соматотрофных клеток. Действительно, в эксперименте путем удаления желез-мишеней удается вызвать образование различных гипофизарных опухолей (например, опухоли из тиреотрофных клеток после тиреоидэктомии и из гонадотрофных клеток после гонадэктомии). Развитие таких «опухолей обратной связи» способствует пониманию механизмов, лежащих в основе СТГ-продуцирующих (и других гипофизарных) опухолей у человека.

Избыточная секреция гормона роста у ребенка вызывает редкий синдром гигантизма: рост ускоряется и может превысить 1,5 м. Вначале возрастает и мышечная сила, но через некоторое время она сменяется слабостью (миопатия). Если болезнь остается невылеченной после завершения созревания скелета, то часто развивается акромегалия.

Свое название акромегалия получила по характерному внешнему виду взрослых больных с аденомами гипофиза, продуцирующими гормон роста (фото 4.1). Такие больные отличаются грубыми чертами лица из-за разрастания соединительной ткани. Усиленный рост хрящей приводит к увеличению размеров ушей и носа, рост нижней челюсти — к выступанию подбородка (прогнатизм), а разрастание костей зубных альвеол — к тому, что зубы отстоят друг от друга. Увеличение фронтальных и верхнечелюстных синусов делает лоб выпуклым, а лицо длинным. Кроме того, возникает весьма характерное увеличение размеров кистей и стоп, обусловленное разрастанием надкостницы и утолщением кожи и подкожной ткани (фото 4.2). Выражение лица несколько напоминает таковое при гипотиреозе, отчасти потому, что при гипотиреозе также имеют место отек лицевых тканей и увеличение языка. Для обоих заболеваний характерна и осиплость голоса.

При акромегалии увеличиваются также размеры внутренних органов, в том числе селезенки, печени, почек и (почти всегда) сердца. Часто обнаруживается гипертензия, отчасти связанная с задержкой натрия и воды вследствие почечных эффектов гормона роста. Дополнительные клинические признаки обусловлены давлением опухоли гипофиза на соседние структуры — перекрест зрительных нервов и кавернозные синусы, а также нарушением функции других клеток гипофиза: акромегалия очень часто сопровождается гипопитуитаризмом той или иной степени.

В ярко выраженных случаях диагноз не вызывает сомнений, но обычно заболевание имеет гораздо более слабые проявления, протекает в течение нескольких лет или десятилетий медленно и скрыто, а его признаки выявляются лишь ретроспективно. За несколько лет до появления типичных физических признаков развиваются такие настораживающие симптомы, как боли в суставах (из-за гипертрофии синовиальных оболочек и дистрофического артрита), чрезмерная потливость (прямой эффект гормона роста) и парестезии в кистях и стопах (вследствие сдавления нервов утолщениями костной и подкожной тканей). Головные боли можно отнести на счет увеличения турецкого седла, но чаще они связаны с ущемлением чувствительных нервов.

В некоторых случаях наблюдается как бы спонтанная «остановка» заболевания. Такое «перегорание» болезни, или ее неактивная фаза, — скорее кажущееся, чем реальное, явление: даже при стабилизации клинической картины уровень гормона роста практически всегда остается повышенным. Тем не менее в редких случаях может возникать инфаркт соматотрофных (как и других гипофизарных) опухолей. Иногда он проявляется очень остро, имитируя менингит с сопутствующим сосудистым коллапсом, а иногда имеет гораздо более слабые проявления или даже остается незамеченным. Во всех таких случаях клинические признаки заболевания, особенно связанные с разрастанием мягких тканей, действительно подвергаются обратному развитию. Обычно же болезнь постепенно прогрессирует; костные деформации нарастают, и артропатия приводит к полной инвалидности больного. Лечение необходимо не только для облегчения симптомов, но и потому, что при акромегалии увеличивается смертность от атеросклеротических поражений мозговых и коронарных сосудов, кардиомиопатии и гипертензии и редко — от последствий роста самой опухоли.

Сопутствующие эндокринные нарушения

Из-за одновременной гиперсекреции у большинства больных акромегалией несколько возрастает уровень пролактина в плазме, а у женщин иногда возникает галакторея. Примерно в 25 %

случаев из-за усиления глюконеогенеза нарушается толерантность к глюкозе; явный сахарный диабет развивается лишь в половине таких случаев. Несмотря на возможное повышение основного обмена и жалобы больных на ощущение тепла, гипертиреоз встречается редко, но почти в 20 % случаев имеет место зоб (как отражение генерализованного увеличения размеров внутренних органов). Вследствие развития вторичного гипопитуитаризма могут наблюдаться гипогонадизм, гипотиреоз и даже надпочечниковая недостаточность с утомляемостью, ослаблением либидо, импотенцией, аменореей и другими признаками. Иногда супраселлярное распространение опухоли приводит к возникновению несахарного диабета.

Редким состоянием является множественный эндокринный аденоматоз, при котором наряду с соматотропиномой присутствуют (но физиологически с ней не связаны) опухоли околощитовидных желез и островковой ткани поджелудочной железы (см. главу 16).

Диагностика

Из-за резких физиологических колебаний уровня гормона роста случайные его определения не имеют никакого диагностического значения. Для акромегалии и лишь очень немногих других состояний (сильная тревога, депрессия, некомпенсированный инсулинзависимый диабет) характерно отсутствие падения уровня гормона роста в сыворотке (ниже 3 МЕ/л) при его определении с получасовыми интервалами после приема 75 г глюкозы. Эту же пробу можно использовать для контроля эффективности лечения. Внутривенное введение 200 мкг ТРГ при акромегалии приводит к значительному (двукратному) возрастанию уровня гормона роста. Эта качественно своеобразная реакция имеет диагностическое значение. Полезным диагностическим показателем является и уровень ИФР-I в сыворотке, который при акромегалии почти всегда повышен. Однако, поскольку уровень этого соединения зависит от питания, при любом тяжелом сопутствующем заболевании он может снизиться и тем самым послужить причиной диагностической ошибки.

Увеличение турецкого седла при обычной рентгенографии черепа обнаруживается лишь примерно в 70 % случаев. Компьютерно-томографическое (КТ) сканирование или магнитно-резонансное исследование (МРИ) практически всегда выявляют опухоль. С помощью рентгенологических методов часто определяют увеличение толщины подкожной ткани (например, на пятке) или кожи, но получаемые при этом данные не имеют абсолютного диагностического значения. Существенное супраселлярное

распространение опухоли выявляется при исследовании полей зрения, для него удобнее всего пользоваться автоматическими периметрами.

Лечение

Медикаментозное. Хотя соматотропиномы обладают некоторой автономностью, с помощью лекарственных средств, действующих через физиологические механизмы регуляции секреции гормона роста, ее удастся ослабить, а иногда и полностью затормозить. Первыми начали применяться агонисты дофамина, среди которых наибольшее распространение получил бромокриптин. Это соединение в дозах, постепенно возрастающих до предела переносимости (до 40 мг в сутки), у большинства больных снижает содержание гормона роста, но лишь в редких случаях его удастся снизить до нужного уровня (менее 3 МЕ/л). Однако имеется слишком мало данных для вывода о том, что какой бы то ни было уровень гормона роста позволяет рассчитывать на улучшение прогноза заболевания. Можно применять и другие агонисты дофамина — как производные спорыньи (лизурид, перголин, каберголин), так и иные (хинаголидин). С помощью всех этих средств добиться нормального профиля секреции гормона роста удастся достаточно редко.

Позднее начали применять аналоги соматостатина. Подкожное введение октреотида в дозе 100—200 мкг каждые 8 ч примерно в 50 % случаев постепенно приводит к снижению содержания гормона роста до упомянутого выше уровня. Столь частое парентеральное введение препарата создает явные неудобства, и в настоящее время испытываются более длительно действующие аналоги, которые можно применять как в виде инъекций, так и внутрь. По всей вероятности, эти новейшие средства займут важнейшее место в терапевтическом арсенале, поскольку другие (деструктивные) подходы к лечению вызывающих акромегалию опухолей часто не приводят к полной ремиссии заболеваний (см. ниже).

Хотя при использовании фармакологических средств создается впечатление, что такие СТГ-продуцирующие опухоли (как и пролактиномы) вначале существенно уменьшаются в размерах, это уменьшение имеет скорее статистическое, нежели клиническое значение. Поэтому в случаях значительного анатомического распространения опухоли с самого начала следует прибегнуть к хирургической операции.

Хирургическое. Для окончательного излечения акромегалии маленькие интраселлярные опухоли (менее 1 см в диаметре) можно резецировать, используя трансназальный трансфеноидальный доступ. Это относительно небольшое оперативное вме-

шательство часто оказывается успешным, редко вызывает осложнения и обычно оставляет интактными другие функции гипофиза. Поэтому при таких маленьких опухолях именно эта операция является предпочтительным методом лечения. Нередко после нее резко усиливается диурез и улучшается состояние мягких тканей (включая обратное развитие кардиомегалии).

Чем больше опухоль, тем менее удовлетворительными оказываются результаты операции, поскольку опухолевые клетки часто остаются на боковых стенках турецкого седла. Однако и в этих случаях, особенно при сдавлении перекреста зрительных нервов, операция сохраняет свое значение как способ уменьшения объема опухоли. Транссфеноидальный доступ иногда не позволяет полностью удалить опухоль, и тогда приходится производить настоящую краниотомию. Во всех случаях, когда уровень гормона роста остается повышенным (что свидетельствует о неполном удалении опухоли), возникает вопрос о применении медикаментозной или лучевой терапии. Решение зависит от возраста больного и ожидаемой продолжительности его жизни.

Облучение. Обычно сеансы лучевой терапии проводят в течение 4—6 мес, используя в качестве источника внешнего облучения кобальтовую пушку или линейный ускоритель; максимальная доза не должна превышать 4500 рад (сГр), и ее подводят через разные поля, чтобы избежать лучевого повреждения окружающих структур. В немногих лечебных центрах есть возможность применять более направленный пучок альфа-частиц или протонов, что позволяет увеличивать дозу облучения и одновременно уменьшает риск повреждения тканей, расположенных вокруг турецкого седла. Обычная лучевая терапия, если ее проводить изолированно, оказывается эффективной не более чем в половине случаев, причем клиническое улучшение даже в этих случаях проявляется лишь через много лет. Облучение чревато риском недостаточности других гормонов аденогипофиза из-за повреждения нормальной (более радиорезистентной) гипофизарной ткани. По-видимому, как положительные, так и отрицательные эффекты лучевой терапии в какой-то степени связаны со случайным облучением более радиочувствительных соседних центров гипоталамуса. Каков бы ни был механизм лучевой терапии, после нее необходимо следить за эндокринными функциями больного на протяжении всей его жизни: у 50% леченных таким образом больных в течение ближайших 10 лет развивается потребность в тироксине или кортизоле.

После облучения отмечены случаи некроза мозга и повреждения зрительных нервов, особенно у пожилых больных, а спектральный анализ магнитно-резонансных изображений (МРИ) обнаруживает небольшие, но, возможно, значимые изменения в

мозге облученных больных. Поэтому целесообразность использования такой формы терапии применительно к опухолям, в принципе не являющимся злокачественными, постоянно вызывает сомнения.

Недостаточность

Как уже отмечалось, уровень гормона роста крайне лабилен и даже у здоровых лиц в определенных условиях (например, после приема пищи) может быть настолько низким, что не выявляется обычными методами анализа.

Истинная недостаточность этого гормона является следствием нарушения функции гипоталамуса или гипофиза. Частыми причинами у детей служат супраселлярные опухоли, такие как краниофарингиома (нередко кальцифицирующаяся), а у взрослых — хромофобная аденома и параселлярные опухоли. Недостаточность гормона роста является также наиболее частым проявлением общего гипопитуитаризма любого генеза. Однако нередко встречается и изолированный дефект секреции соматотропина (так называемая «идиопатическая недостаточность гормона роста»), первичная причина которой может локализоваться как в гипоталамусе, так и в гипофизе.

Основное проявление недостаточности гормона роста у детей — задержка роста. Что же касается взрослых людей, то у них клинические признаки такой недостаточности могут включать нарушения роста волос и склонность к гипогликемии при голодании или приеме алкоголя, а также многочисленные другие симптомы, например ослабление мышечного тонуса, недомогания, остеопороз и различного рода нарушения психики.

Рост плода, по-видимому, не определяется гормоном роста, и его недостаточность на этой стадии развития не сказывается на массе тела новорожденных. Нарушение роста проявляется только после рождения, поэтому недостаточность соматотропина у ребенка диагностируют, как правило, не раньше достижения им годовалого возраста.

Клинические проявления

Обычно родители обращаются к врачу по поводу того, что ребенок «не растет». Обращают на себя внимание незрелость черт лица, малые размеры таза и нередко избыточная масса тела по отношению к возрасту ребенка; рентгенологическое исследование обнаруживает незрелость скелета, причем с возрастом наблюдается все большее отставание роста от ожидаемых перцентилей. Определить скорость роста в отсутствие стандартных графиков роста весьма трудно (см. главу 13).

Гипофизарную карликовость следует отличать от других сопровождающихся низкорослостью состояний, включающих синдром малабсорбции (нарушения всасывания в кишечнике) и разнообразные системные и костные заболевания. Все это необходимо иметь в виду при полной дифференциальной диагностике низкорослости (см. главу 13).

Дефицит других гормонов аденогипофиза может либо с самого начала сопровождать недостаточность гормона роста, либо выявляться позднее. Это особенно справедливо в отношении гипотиреоза, обусловленного недостаточностью ТТГ.

Клинические проявления, сходные с таковыми при недостаточности гормона роста, могут иметь место при нарушении печеночных рецепторов этого гормона, когда причиной низкорослости (синдром Ларона) служит дефицит соматомедина (ИФР-1).

Диагностика

Для исключения гипоталамических или гипофизарных опухолей, инфильтратов и реже встречающихся аномалий развития (например, стеноза силвиева водопровода) используют КТ-сканирование или МРТ.

Из-за лабильности уровня гормона роста его разовые определения практически не имеют диагностического значения. В качестве предварительного теста проводят исследование с интенсивной физической нагрузкой до отказа (например, работа на велоэргометре или быстрый подъем по лестнице), при которой уровень гормона в сыворотке в норме должен превышать 20 МЕ/дл. В случаях отсутствия такой реакции гормона роста прибегают к более сложным, дорогостоящим и подчас опасным исследованиям, например, проводят пробу с совместной стимуляцией аргинином и инсулиновой гипогликемией (см. главу 13).

До недавнего времени вообще считалось ненужным диагностировать недостаточность гормона роста у взрослых людей. Однако оказалось, что лечение таких больных гормоном роста иногда существенно ослабляет многие симптомы, которые в ином случае можно было бы отнести просто на счет «старения», например астению и атрофические изменения кожи. Более того, в настоящее время выяснилось, что недостаточность гормона роста у взрослых приводит к остеопорозу и уменьшению массы и силы скелетных мышц. Такая недостаточность, сопровождая нормальное старение, возможно, обуславливает и появление атерогенных сдвигов в липидном обмене. Поэтому ее можно и нужно лечить, особенно при наличии фармакологических средств, способных повышать эндогенную секрецию этого гормона роста.

Лечение

До зарращения эпифизов адекватным средством является гормон роста человека, получаемый методом рекомбинантной ДНК. Препарат достаточно дорог, к тому же лечение должно продолжаться до завершения роста тела в длину. Обычная дозировка подкожно вводимого гормона роста составляет 0,5—1,0 Ед/кг в неделю дробно до достижения окончательного роста. К этому добавляют заместительную терапию сопутствующей недостаточности других гормонов. Заместительную терапию половыми гормонами обычно стараются не проводить как можно дольше, чтобы избежать преждевременного зарращения эпифизарных щелей. Сопутствующие опухоли требуют независимой диагностики и лечения.

В некоторых случаях недостаточность гормона роста связана с нарушением секреции ГР-рилизинг гормона. Это позволяет использовать парентеральные аналоги последнего (такие, как гексарелин) для лечения соответствующих больных. Пока неясно, имеет ли такой подход преимущества перед терапией самим гормоном роста, но в принципе он мог бы оказаться и биологически, и экономически более выгодным. Существует теоретическая возможность перорального введения таких препаратов (или даже парентерального), но с более длительными интервалами. Изучается и возможность соматомединовой терапии; она могла бы значительно расширить спектр курабельных состояний, характеризующихся задержкой роста, включая синдром Ларона.

Кортикотропин (АКТГ)

Избыток

Проявления избытка АКТГ связаны главным образом с повышением секреции кортизола и андрогенов надпочечниками. Возникающая при этом клиническая картина (синдром Кушинга) описана в главе 5. За исключением ятрогенных причин и эктопической секреции АКТГ (см. главу 15), причина синдрома Кушинга почти в 75 % случаев локализуется в гипофизе (гипофиззависимый синдром Кушинга, или болезнь Кушинга).

Недостаточность

При нарушении функции аденогипофиза секреция кортикотропина обычно страдает редко. Клиническая картина при недостаточности АКТГ в основном сходна с таковой при первичной недостаточности коры надпочечников (см. главу 5), когда на первый план выступает неспецифическая утомляемость. В силу

недостаточности АКТГ кожа остается светлой (что отличает это состояние от первичной надпочечниковой недостаточности); не развивается и обезвоживание, поскольку секреция альдостерона сохраняется даже в отсутствие АКТГ.

Диагностика

Современные методы определения АКТГ в плазме недостаточно чувствительны и не позволяют точно разграничить его нормальные и сниженные уровни. Хотя базальный уровень кортизола снижен, это также не имеет абсолютного диагностического значения. Поскольку из-за недостаточной стимуляции со стороны АКТГ надпочечники уже через несколько недель атрофируются, нарушается и короткий тест стимуляции тетракозактрином, применяемый при первичной недостаточности коры надпочечников: уровень кортизола не возрастает до 550 нмоль/л (что считается минимальной нормальной реакцией). Применяются и другие тесты, но потребность в них возникает редко. Ингибитор 11-гидроксилазы метопирон (метирапон) снижает секрецию кортизола и в норме вызывает вторичный подъем секреции эндогенного АКТГ и предшественников кортизола, что можно легко определить. У здоровых людей и инсулиновая гипогликемия вызывает стрессорный выброс АКТГ; эту реакцию можно оценить по уровню АКТГ или кортизола.

Лечение

Обычная заместительная глюкокортикоидная терапия сводится к пероральному приему гидрокортизона (кортизола) по 20—30 мг в сутки дробными дозами, с увеличением дозы в стрессорных ситуациях, как описано в главе 5. Уже отмечалось, что в заместительном введении минералокортикоидов нет необходимости, поскольку продукция альдостерона надпочечниками почти полностью не зависит от АКТГ.

Тиреотропин (ТТГ)

Избыток

Раньше считали, что гипертиреоз при болезни Грейвса обусловлен избыточной секрецией ТТГ. В настоящее же время твердо установлено, что основной причиной этого заболевания являются тиреостимулирующие иммуноглобулины. Гипофизарная секреция ТТГ практически во всех случаях гипертиреоза почти пол-

ностью тормозится по механизму отрицательной обратной связи. Лишь в очень редких случаях гиперфункция щитовидной железы связана с чрезмерной секрецией ТТГ. Это бывает при акромегалии, а также при редких ТТГ-продуцирующих опухолях гипофиза. Лечение в этих случаях направлено на опухоль.

Недостаточность

Снижение секреции тиреотропина сопровождается теми же симптомами, что и первичная недостаточность щитовидной железы (см. главу 9). Однако при этом часто наблюдаются признаки недостаточности других тропных гормонов, что и указывает на гипофизарный генез заболевания.

Диагностика

В отличие от гипотиреоза, в основе которого лежит первичное нарушение функции щитовидной железы и при котором низкий уровень общего и свободного T_4 (а иногда и свободного T_3) регистрируется на фоне повышенного содержания ТТГ, гипотиреоз гипофизарного происхождения сопровождается низким или нормальным уровнем ТТГ. Поэтому при обследовании больного с низким уровнем тиреоидных гормонов (гипотиреозом) всегда необходимо одновременно определять содержание ТТГ, чтобы точно выяснить первичную причину заболевания. При недостаточности ТТГ следовало бы ожидать его низкого уровня. Однако даже с помощью наиболее чувствительных методов невозможно разграничить нормальное содержание ТТГ и его уровень, характерный для гипопитуитаризма. Можно было бы ожидать также, что установлению места повреждения поможет введение ТРГ: при патологии гипоталамуса реакция ТТГ должна быть нормальной (или иногда усиленной), а при повреждении гипофиза — сниженной. Однако ожидаемые реакции не всегда наблюдаются в действительности, и проба с ТРГ обычно не дает той информации, которую более надежно можно получить с помощью методов визуализации.

Лечение

Как и при первичном гипотиреозе, обычно назначают тироксин. Однако если у больного, как это часто бывает, имеется сопутствующая недостаточность АКТГ, необходимо одновременно начать заместительную стероидную терапию. Иначе, увеличивая потребность организма в кортизоле, тироксин может спровоцировать гипофизарный «криз» (см. следующий раздел).

Клиника и этиология гипопитуитаризма

Многие патологические процессы в той или иной степени нарушают функцию гипофиза. Хотя в случаях недостаточности всех тропных гормонов говорят о «пангипопитуитаризме», на практике преобладают симптомы поражения того или иного типа клеток аденогипофиза.

Старая точка зрения, согласно которой при возрастании степени деструкции или сдавления гипофиза выпадение секреции тропных гормонов происходит в строго определенной последовательности, оказалась ошибочной. Тем не менее образование и секреция соматотропина и гонадотропинов обычно нарушаются уже на ранних стадиях гипофизарной патологии, тогда как недостаточность тиреотропина и кортикотропина отражает более тяжелые поражения гипофиза.

Клинические проявления гипопитуитаризма иногда весьма незначительны, причем первым и единственным симптомом может быть повышенная утомляемость, сопровождаемая иногда хронической нормохромной анемией. Лишь стресс (дорожная катастрофа, наркоз, инфекция) как бы «демаскирует» состояние, вызывая иногда гипофизарный «криз» с тошнотой, рвотой, обезвоживанием, падением давления и в конечном счете комой. За исключением выраженного обезвоживания, эта клиническая картина очень напоминает острый адреналовый криз. Часто развивается гипонатриемия, но обычно она связана с разведением крови вследствие нарушения экскреции воды, т. е. отражает недостаточность коры надпочечников и щитовидной железы.

На ранних стадиях гипопитуитаризма больной может сохранять обычный вид, но сочетание тяжелого гипогонадизма, гипотиреоза и недостаточности коры надпочечников обуславливает удивительную бледность почти лишенной волос кожи и легкую одутловатость; выраженная форма гипопитуитаризма придает больному весьма характерный вид (фото 4.3). Старые представления о гипофизарной «кахексии» оказались неверными: резкое истощение больного почти наверняка свидетельствует о нервной анорексии.

Этиология (табл. 4.3)

Интраселлярные опухоли

Реже всего остальные функции гипофиза страдают при микроаденомах, вызывающих болезнь Кушинга, тогда как опухоли, являющиеся причиной акромегалии, частые нефункционирующие хромофобные опухоли и пролактиномы обычно сопровождаются недостаточностью других тропных гормонов.

Таблица 4.3. Основные причины гипопитуитаризма

Интраселлярные опухоли гипофиза

Пролактинома
Акромегалия
Болезнь Кушинга
Нефункционалирующая аденома гипофиза
Метастаз

Экстраселлярные опухоли

Краниофарингиома
Пинеалома
Менингиома
Глиома

Инфильтративные/воспалительные процессы

Идиопатический гипофизит
Туберкулез
Саркоидоз
Гемохроматоз
Эозинофильная гранулема/гистиоцитоз
Амилоидоз
Менингит

Прочие причины

Аневризма сонной артерии
Травма
Послеродовой инфаркт гипофиза
Апоплексия гипофиза
(Синдром пустого турецкого седла)

Первичные экстракеллярные опухоли

Менингиома гребня основной кости, глиома зрительного нерва и разного рода вторичные (метастатические) опухоли, равно как и такие супраселлярные опухоли, как краниофарингиома и пинеалома, часто приводят к выраженному гипопитуитаризму. В некоторых случаях это обусловлено нарушением целостности гипоталамо-гипофизарных нервно-сосудистых связей, а не прямым поражением тех или иных групп гипофизарных клеток. Кроме того, такие опухоли часто затрагивают супраоптико-гипофизарный тракт, и к недостаточности гормонов аденогипофиза присоединяется несахарный диабет.

Аневризмы сонной артерии

Они могут распространяться медиально в гипофизарную ямку, вызывая множественную гормональную недостаточность и имитируя интраселлярную опухоль.

Инфильтрация

Та или иная степень нарушения аденогипофизарных функций может наблюдаться при многих патологических процессах, включая саркоидоз, гемохроматоз, туберкулезный менингит и такие редкие заболевания, как синдром Хенда — Шюллера — Крисчена.

Синдром пустого турецкого седла

Этот все чаще выявляемый феномен характеризуется рентгенологически нормальной или увеличенной гипофизарной ямкой и распространением субарахноидального пространства в турецкое седло. Пустое турецкое седло может представлять собой вариант анатомического строения или быть следствием спонтанного инфаркта гипофиза, операции или облучения по поводу опухоли; в этом случае пространство, ранее занимаемое опухолью, заполняется СМЖ. Если развивается гипопитуитаризм, то причиной является не само по себе пустое турецкое седло, а предшествующий его образованию патологический процесс. Тем не менее пролабирование перекреста зрительных нервов в турецкое седло может сопровождаться нарушением полей зрения. Во многих случаях пустое турецкое седло диагностируют случайно при рентгенографии, КТ или МРТ черепа по другим поводам, причем внутри седла обнаруживается характерная прозрачность СМЖ.

Инфаркт или кровоизлияние в гипофиз

Синдром Шиена. Во время беременности кровоснабжение гипофиза резко усиливается. Массивное послеродовое кровотечение (встречающееся в настоящее время гораздо реже) вызывает довольно резкое уменьшение кровоснабжения гипофиза, приводя к инфаркту ранее обильно снабжавшегося кровью органа. Хотя это может сопровождаться достаточно острыми симптомами и сразу после родов, но чаще проявляется позднее (иногда через годы) аменореей и нечеткой симптоматикой.

Аноплексия гипофиза. Аналогичные, но более тяжелые проявления возникают в тех случаях, когда происходит инфаркт аденомы гипофиза, сопровождающийся обычно кровоизлиянием в окологипофизарные ткани. Причину инфаркта установить всегда трудно, но, возможно, он развивается потому, что кровоснабжение опухоли не поспевает за ее ростом. У больных возникает менингеальный синдром с острым коллаптоидным состоянием или без него. Поскольку при обычном рентгенологическом исследовании черепа нарушений часто не видно, больной может

оставаться без диагноза, пока не будут проведены КТ или МРИ. Вслед за апоплексией гипофиза развивается избирательная или множественная недостаточность гипофизарных гормонов, а при позднем сканировании с высоким разрешением выявляется пустое турецкое седло.

Идиопатический гипопитуитаризм

В качестве «причины» гипопитуитаризма это состояние уступает по частоте только интраселлярным опухолям. Оно является следствием либо иммунодеструктивного процесса в гипофизе (сочетающегося с аутоиммунным поражением щитовидной железы и желудка), либо первичного гипоталамического нарушения без видимого структурного дефекта. Выяснение генеза этой важной группы расстройств, которые могут проявляться и изолированной (монотропной) недостаточностью какого-либо одного гормона, требует дальнейших исследований.

Тяжелая травма головы

Хотя это чаще приводит к развитию несахарного диабета из-за повреждения нейрогипофиза, в редких случаях тяжелые травмы вызывают либо транзиторное, либо постоянное нарушение функций аденогипофиза.

Облучение

Мегавольтная терапия гипофизарных или других внутричерепных процессов, включая опухоли носоглотки, очень часто приводит к развитию гипопитуитаризма. Неясно, является ли это следствием повреждения гипоталамуса или гипофиза, хотя имеются данные о большей радиочувствительности именно гипоталамической ткани.

Диагностика

Иногда лечение приходится начинать еще до подтверждения диагноза. Это особенно актуально при различных формах упоминавшегося выше гипофизарного «криза». В таких условиях регидратацию и введение гидрокортизона (400 мг путем непрерывной инфузии в первые 24 ч) проводят обычно по жизненным показаниям. После этого можно приступить к более подробным исследованиям для выяснения точного характера патологического процесса и степени эндокринных нарушений. В менее острых случаях диагноз устанавливают на основании характерных изменений, описанных выше.

Лечение

Лечение зависит от характера возникающей гормональной недостаточности, признаки которой описаны выше в соответствующих разделах. Если при недостаточности кортикотропина и ТТГ заместительная терапия кортизолом и тироксином крайне необходима, то заместительную терапию гормоном роста проводят только в случаях низкорослости у детей. Однако, как уже отмечалось, недостаточность гормона роста у взрослых все чаще распознается в качестве клинически важного синдрома, и это требует по меньшей мере рассмотрения вопроса о целесообразности заместительной терапии. Точно так же не во всех случаях показана заместительная терапия андрогенами и эстрогенами, особенно у пожилых больных, хотя ранняя менопауза у женщин (какова бы ни была ее причина) значительно увеличивает риск остеопороза. Поэтому выпадение секреции эстрогенов в предклимактерическом возрасте является показанием к заместительной терапии этими гормонами (см. главу 8).

Понятно, что лечение должно быть направлено и на патологический процесс, лежащий в основе гипопитуитаризма. Необходимо также с определенными интервалами проводить эндокринологическое обследование больного (особенно после операций на гипофизе или лучевой терапии), чтобы убедиться в отсутствии гормональных сдвигов. Крайне важное значение имеет тщательный инструктаж больных, поскольку заместительную терапию необходимо проводить пожизненно, увеличивая прием стероидов во время привходящих инфекций и других стрессов во избежание опасности кризов.

Клиника нейрогипофизарных нарушений

Избыточной секреции окситоцина не наблюдалось, а недостаточность этого гормона, сопровождающая гипоталамические расстройства, по всей вероятности, не имеет клинического значения. Поэтому данный раздел посвящен исключительно аргининвазопрессину (ВАП), который здесь, как это принято в клинике, будет называться антидиуретическим гормоном (АДГ).

Избыток

Неадекватная секреция АДГ. До настоящего времени не описано ни одного случая избыточной секреции АДГ вследствие опухоли нервной части гипофиза. Однако при разнообразных клинических состояниях, которые должны были бы подавлять секрецию АДГ, она может сохраняться. Это носит название «синдрома неадекватной секреции АДГ» (СНСАДГ). Его причины обобщенно

Таблица 4.4. Причины неадекватной секреции АДГ (СНСАДГ)

Патология ЦНС

Менингит
Травма головы
Опухоль/абсцесс головного мозга
Субарахноидальное/субдуральное кровоизлияние
Синдром Гийена—Барре
Острая перемежающаяся порфирия

Эндокринные заболевания

Гипотиреоз
Надпочечниковая недостаточность
Гипопитуитаризм

Прочие причины

Пневмония/абсцесс легких
Бронхогенный рак
Туберкулез/саркоидоз
Аспергиллез
Послеоперационный СНСАДГ
Цирроз печени

Лекарственные вещества: хлорпропамид, клофибрат, фенитоин

Идиопатический СНСАДГ

ны в табл. 4.4. При данном синдроме налицо гипонатриемия, гипоосмоляльность сыворотки, большая осмоляльность мочи, чем плазмы, и нормальная функция почек и надпочечников. Более строго о наличии синдрома говорят тогда, когда «количество секретируемого АДГ и повышение осмоляльности мочи под его влиянием оказываются неадекватными только по отношению к осмоляльности плазмы». Поскольку метод определения АДГ относится к наименее доступным, диагноз обычно устанавливают на основании косвенных признаков и о наличии этого синдрома судят по характерным клиническим проявлениям.

Клинические проявления

Даже при наличии выраженной гипонатриемии жалобы часто отсутствуют. Это резко отличается от гипонатриемии, связанной со значительным уменьшением количества натрия в организме вследствие разнообразных других причин. Однако все же могут иметь место общая слабость, недомогание, ухудшение психических функций, потеря аппетита и тошнота. Концентрация натрия в сыворотке иногда падает ниже 110 ммоль/л, что вызывает спутанность и помрачение сознания, эпилептиформные судороги и в конце концов (если состояние остается нераспознанным и нелеченым) кому.

При дифференциальной диагностике следует учитывать гипонатриемию, характерную для многих состояний, таких как потеря натрия через желудочно-кишечный тракт, нефрит с потерей натрия, недостаточность коры надпочечников и хронические отечные синдромы, включая застойную сердечную недостаточность. Истинную гипонатриемию следует также отличать от псевдогипонатриемии при гиперпротеинемии (например, миеломе) или гиперлипидемии (при которой в плазме присутствует избыток липидов).

Диагностика

Диагноз СНСАДГ обычно подтверждается гипонатриемией (уровень натрия в сыворотке — ниже 130 ммоль/л) при сниженной осмоляльности плазмы на фоне неадекватно высокой осмоляльности мочи. По показаниям применяют стандартные тесты для исключения дисфункции надпочечников и почек.

Лечение

По возможности лечение должно быть направлено на основной патологический процесс или заключаться в отмене вызвавшего синдром лекарственного средства. Потребление воды ограничивают 500—600 мл в сутки, а в тяжелых случаях вообще не дают пить. Фторкортизон и другие кортикостероиды вводить нельзя, поскольку они вызывают задержку большого количества воды, не изменяя концентрацию натрия в плазме. Точно так же нельзя добиться повышения уровня натрия в плазме путем внутривенного введения солевого раствора; последнее может оказаться даже вредным, так как эти больные и так страдают от избыточного содержания воды, а общее количество натрия в организме у них нормально. Антибиотик демеклоциклин блокирует канальцевые рецепторы АДГ в почках и в дозах 900—1200 мг в сутки ликвидирует гипонатриемию, временно вызывая нефрогенный несахарный диабет. Аналогичный результат достигнут при использовании ряда других лекарственных средств, но они дают меньшую уверенность в эффекте и обычно хуже переносятся больными.

Недостаточность

Несахарный диабет

В основе этого заболевания лежит частичное или полное отсутствие АДГ. Иногда его называют центральным несахарным диабетом, чтобы отличить от нефрогенного несахарного диабета, в

основе которого лежит нечувствительность почечных канальцев к АДГ.

Наиболее частой причиной несахарного диабета является травма головы или хирургическое вмешательство вблизи гипофиза. Супраселлярные опухоли и другие патологические процессы (такие, как гранулемная инфильтрация, саркоидоз и синдром Хенда—Шюллера—Крисчена) вызывают несахарный диабет только в тех случаях, когда, кроме задней доли гипофиза, в процесс вовлекается срединное возвышение. Это объясняется тем, что даже при полном пересечении ножки гипофиза в системный кровоток может поступать достаточное количество АДГ из срединного возвышения.

Примерно в $1/3$ случаев несахарного диабета причинный фактор установить не удастся, хотя у части таких больных с помощью МРИ обнаруживались небольшие изменения в гипоталамусе. Иногда несахарный диабет является семейным заболеванием и существует с младенческого возраста. Такие случаи наряду с возможностью одновременного существования несахарного диабета, сахарного диабета, атрофии зрительного нерва и глухоты (НДСДАЗНГ, или синдром Вольфрама) свидетельствуют о наличии крупного генетического дефекта, природа которого до сих пор не выяснена. Другая форма несахарного диабета встречается только во время беременности и исчезает после родов. Имеются данные о том, что в таких случаях базальная секреция АДГ и вне беременности находится на грани нормы; плацента же увеличивает распад этого гормона и тем самым манифестирует скрытую его недостаточность.

Клинические проявления

Отмечаются неутолимая жажда и сильная полиурия (до 20 л в сутки). Хотя обычно эти симптомы развиваются постепенно, иногда они могут возникать остро и быть очень тяжелыми. В определенных условиях весьма реальной становится вероятность смертельного обезвоживания организма. Та же опасность грозит больным, находящимся в бессознательном состоянии после травмы головы или нейрохирургической операции, если не будут восполняться потери жидкости.

Несахарный диабет можно спутать в основном с тремя состояниями: во-первых, с маниакальной жаждой (психогенной полидипсией), при которой полидипсия является своеобразной реакцией на стресс и тревогу, чем-то напоминающей гораздо чаще отмечаемую стрессорную гиперфагию. В более тяжелых случаях больные скрывают потребление воды, прибегая ко всяким ухищрениям; при этом обычно развиваются и более тяжелые метаболические нарушения (гипонатриемия разведения, приводящая к

нарушению функций мозга). Второе состояние — *нефрогенный несахарный диабет*, при котором наблюдается резистентность почечных канальцев к АДГ. Это состояние может быть следствием хронического пиелонефрита, гиперкальциемии или гипокалиемии. Непосредственно действуют на почечные канальцы, вызывая резистентность к АДГ, и литий, который часто используется в лечении биполярной депрессии, а также демеклоциклин, который специально применяют для создания нечувствительности к АДГ при синдроме неадекватной секреции этого гормона (см. выше). Наконец, у больных с опухолями гипоталамуса может иметь место *нейрогенная полидипсия* вследствие прямого раздражения гипоталамических центров жажды опухолью или хирургическим вмешательством. Об этом состоянии нужно помнить, поскольку введение АДГ в таких случаях может вызвать острую перегрузку жидкостью, отек головного мозга и смерть.

Диагностика

Об избирательном дефиците воды свидетельствуют гипернатриемия и повышение уровня мочевины в плазме. Кроме того, осмоляльность мочи после дегидратации увеличивается недостаточно, но (в отличие от того, что наблюдается при нефрогенном несахарном диабете) нормально реагирует на введение терапевтической дозы АДГ. Больные с маниакальной жаждой часто отвечают на одномоментное введение АДГ большим повышением осмоляльности мочи (800—1000 мОсм/кг), чем больные с несахарным диабетом (600—800 мОсм/кг), но иногда почему-то концентрированность мочи у них при воздержании от питья не достигает оптимальной степени.

Лечение

Лечение несахарного диабета значительно упростилось после появления дезамино-D-аргинин-вазопрессина (ДДАВП), аналога АВП, который обладает большей антидиуретической активностью и меньшими побочными вазопрессорными эффектами. ДДАВП в дозе 10—20 мкг вводят интраназально 1—2 раза в день. Этот препарат выпускается и для парентерального, а также перорального применения; в последнем случае его доза составляет 300—600 мкг в день.

При легком несахарном диабете раньше применяли хлорпропамид, который, помимо своего гипогликемизирующего эффекта, усиливает действие субоптимальных концентраций АДГ на почечные канальцы. В настоящее время (после появления перорального препарата десмопрессина) хлорпропамид и другие средства, такие как клофибрат, представляют лишь исторический интерес.

Нефрогенный несахарный диабет (независимо от того, является ли он самостоятельным заболеванием или осложнением почечной патологии), конечно, не поддается перечисленным лечебным мероприятиям, но его можно купировать с помощью тиазидных диуретиков, которые уменьшают клиренс свободной воды.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

ФИЗИОЛОГИЯ

- Breyer, M. D. and Ando, Y.* (1994). Hormonal signaling and regulation of salt and water transport in the collecting duct. *Annual Review of Physiology*, **56**, 711–39.
- Crowley, W. R. and Armstrong, W. E.* (1992). Neurochemical regulation of oxytocin secretion in lactation. *Endocrine Reviews*, **13**, 33–65.
- Kalra, S. P.* (1993). Mandatory neuropeptide-steroid signaling for the preovulatory luteinizing hormone-releasing hormone discharge. *Endocrine Reviews*, **14**, 507–38.
- Stojilkovic, S. S., Reinhart, J., and Catt, K. J.* (1994). Gonadotrophin-releasing hormone receptors: structure and signal transduction pathways. *Endocrine Reviews*, **15**, 462–99.
- Thissen, J.-P., Ketelslegers, J.-M., and Underwood, L. E.* (1994). Nutritional regulation of the insulin-like factors. *Endocrine Reviews*, **15**, 80–101.
- Vamvakopoulos, N. C. and Chrousos, G. P.* (1994). Hormonal regulation of human corticotrophin releasing hormone gene expression: implications for the stress response and immune/inflammatory reaction. *Endocrine Reviews*, **15**, 409–430.
- Webb, S. M. and Puig-Domingo, M.* (1995). Role of melatonin in health and disease. *Clinical Endocrinology*, **42**, 221–34.

КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

- Bates, A. S., Van't Hoff, W., Jones, J. M., and Clayton, R. N.* (1993). An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Quarterly Journal of Medicine*, **86**, 293–9.
- Beshyah, S. A., Freemantle, C., Shahi, M., et al.* (1995). Replacement treatment with biosynthetic growth hormone in growth hormone deficient hypopituitary adults. *Clinical Endocrinology*, **42**, 73–84.
- Faglia, G., et al.* (1993). Pituitary tumours: diagnosis and management (symposium). *Acta Endocrinol*, **129** (Suppl. 1), 1–40.
- Grua, J. R. and Nelson D. H.* (1991). ACTH-producing pituitary tumours. *Endocrinology Metabolism Clinics North America*, **20**, 319–62.
- Katznelson, L., Alexander, J. M., and Klibanski, A.* (1993) Clinically non-functioning pituitary adenomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **76**, 1089–94.
- Laws, E. R.* (1987) Pituitary surgery, *Endocrinology Metabolism Clinics North America*, **16**, 647–65.
- Levy, A. and Lightman, S. L.* (1993). The pathogenesis of pituitary adenomas. *Clinical Endocrinology*, **38**, 559–70.

- Lightman, S. L.* (1993) Molecular insights into diabetes insipidus. *New England Journal of Medicine*, **328**, 1562—3.
- Mankin, H. J.* (1994) Progress in the management of hyperprolactinaemia. *New England Journal of Medicine*, **331**, 942—3.
- Molitch, M. E.* (1992) Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinology Metabolism Clinics North America*, **21**, 597—614.
- Reid, R. L., Quigley, M. E., and Yen, S. C. C.* (1985) Pituitary apoplexy: a review. *Archives Neurology*, **42**, 712—8.
- Soskin, A., et al.* (1995). New developments in the treatment and diagnosis of acromegaly (symposium). *Clinical Endocrinology*, **44**, (Suppl. 1), 1—33.
- Vance., M. L.* (1994). Hypopituitarism, *New England Journal of Medicine*, **330**, 1651—62.

Кора надпочечников

ФИЗИОЛОГИЯ

Кору надпочечников можно рассматривать как эндокринную железу, совершенно отличную от мозгового вещества тех же органов. Состояние клеток коры определяется в основном влиянием гормонов других эндокринных желез и колебаниями концентраций ряда веществ в плазме. Эти клетки секретируют гормоны (кортикостероиды), регулирующие водно-солевой баланс (минералокортикоиды) и метаболические процессы (глюкокортикоиды), хотя эффекты тех и других не имеют резкой границы. Кроме того, кора надпочечников в норме секретирует небольшое количество эстрогенов и андрогенов, которые также представляют собой стероидные гормоны. Удаление коры надпочечников быстро приводит к смерти. Таким образом, в отличие от мозгового вещества надпочечников корковый слой этих желез играет ключевую роль в регуляции гомеостаза и многих жизненно важных физиологических функций.

Анатомия, гистология и эмбриология

Двусторонние надпочечные железы у плода можно обнаружить уже к 2-месячному сроку внутриутробной жизни. Каждая из этих желез состоит из мезенхимальных клеток, образующих наружную зародышевую зону, или кору, в которую внедряются нейроэктодермальные (хромаффинные) клетки; последние формируют внутреннее мозговое вещество. Железы становятся очень крупными и обильно снабжаются кровью. Поверх широкой зародышевой коры (которая исчезает вскоре после рождения) образуется тонкий внешний слой клеток, в котором уже на этой стадии можно различить две зоны — клубочковую и пучковую. Вскоре появляется и третья (наиболее удаленная от поверхности) зона коркового слоя — сетчатая. Таким образом, зрелая кора надпочечников состоит из трех относительно разных клеточных слоев. Наружный слой (клубочковая зона) довольно узок и содержит мелкие клетки, объединенные в отдельные группы без четких границ. Клетки более широкой средней зоны (пучковой) расположены столбиками, радиально расходящимися от центра железы. Внутренняя зона (сетчатая) содер-

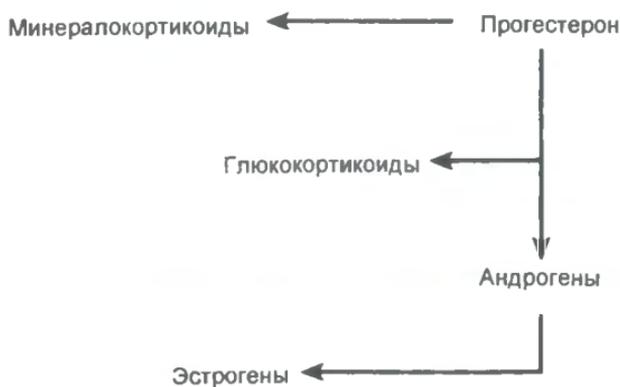


Рис. 5.1. Три зоны коры надпочечника и продуцируемые ими кортикостероиды.

жит клетки, похожие на клетки пучковой зоны, но расположенные в виде ячеистой сети (рис. 5.1). Некоторые клетки клубочковой зоны иннервируются аксонами, содержащими катехоламины и вазоактивный интестинальный пептид. Тела этих волокон локализуются преимущественно в мозговом веществе надпочечников. Многие автономные нервы надпочечников проходят через кору к хромаффинным клеткам мозгового вещества, но некоторые оканчиваются на артериолах субкапсулярного сплетения и регулируют, вероятно, кровоснабжение желез. Имеются данные и о прямой автономной иннервации клеток клубочковой зоны. Кроме того, по всему корковому слою рассеяны хромаффинные клетки.

Артериальная кровь поступает в надпочечники по мелким ветвям аорты, нижней диафрагмальной и почечной артерий. Распадаясь на еще более тонкие веточки, эти сосуды образуют под капсулой надпочечников сплетение артериол, откуда кровь попадает в капиллярную сеть клубочковой зоны и далее в пучковую зону, где многие капилляры сливаются, образуя синусовидное сплетение вокруг клеток сетчатой зоны. Таким образом, две внутренние зоны коры получают уже частично лишённую кислорода артериальную кровь, которая направляется в мозговое вещество, откуда она наконец поступает в центральную вену. Венозная кровь из правого надпочечника отводится преимущественно в нижнюю полую вену, а из левого — в левую почечную вену (непосредственно или по левой нижней диафрагмальной вене).

Кортикостероиды

Синтез, запасание и секреция

Все гормоны коры надпочечников являются производными холестерина, который либо сам синтезируется в железе из ацетата, либо (преимущественно) поступает из крови в составе липопротеинов. Поэтому гормоны коры надпочечников — это стероиды, в структуре которых имеется общее циклопентанпергидрофенантреновое ядро. Синтез этих гормонов протекает с участием четырех цитохром-Р-450-ферментов, локализованных в разных субклеточных фракциях — митохондриях, микросомах и гладкой эндоплазматической сети. На первых стадиях синтеза из холестерина образуются прегненолон и прогестерон, причем последний уже является полноценным гормоном. Главные конечные гормональные продукты коры надпочечников обычно классифицируются в соответствии с их основными эффектами: минералокортикоиды, глюкокортикоиды, андрогены и эстрогены. Гормоны первых двух групп, подобно прегненолону и прогестерону, состоят из 21 углеродного атома, и их иногда называют С21-стероидами. У взрослых мужчин кора надпочечников в норме синтезирует гораздо меньшее количество андрогенов, чем половые железы, но у женщин вклад надпочечников в общее количество образующихся в организме андрогенов может быть довольно значительным. Андрогены состоят из 19 углеродных атомов, и их иногда называют С19-стероидами. Образующиеся из них эстрогены являются С18-стероидами. Надпочечники взрослого человека секретируют очень небольшое их количество (см. рис. 5.1).

Главный минералокортикоид у человека — альдостерон. Схема его биосинтеза показана на рис. 5.2. Конечная стадия образо-

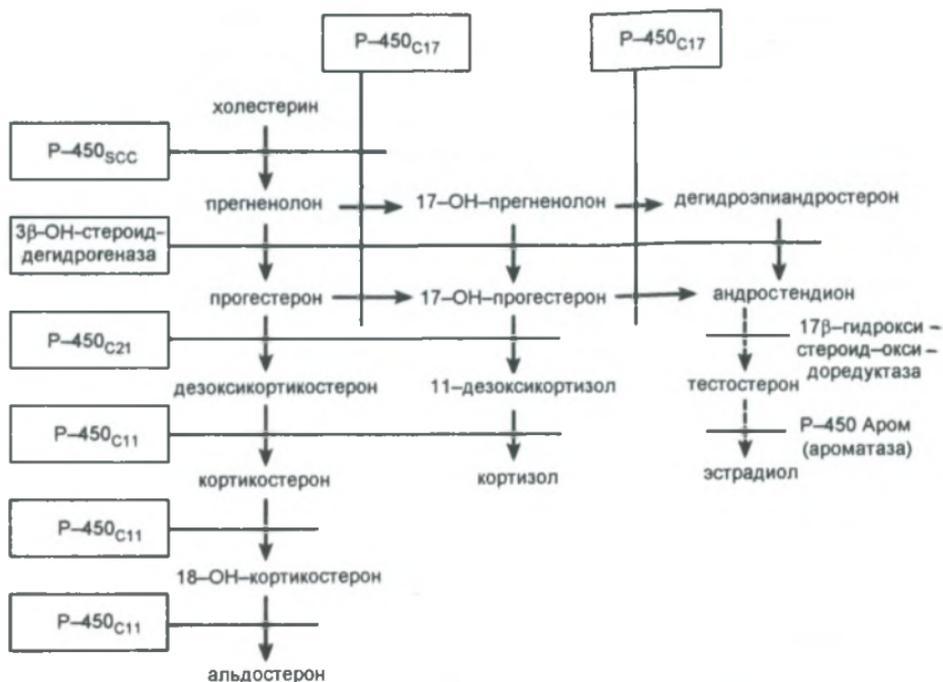


Рис. 5.2. Пути биосинтеза кортикостероидных гормонов и соответствующие ферменты, принимающие участие в различных превращениях. (P-450_{SCC} — цитохромный P-450-фермент, отщепляющий боковую цепь холестерина, называемый также десмолазой.)

вания альдостерона из 18-гидроксикортикостерона катализируется митохондриальным ферментом P-450_{C11}, который катализирует и более ранние этапы — 11α-гидроксилирование и 18-гидроксилирование. Данный фермент присутствует в клубочковой зоне коры надпочечников, и альдостерон синтезируется только в этой зоне. Кортизол, являющийся у человека главным глюкокортикоидом, синтезируется также из прогестерона, предшественником которого служит холестерин (см. рис 5.2). Однако в этом случае прогестерон превращается сначала в 17α-гидроксипрогестерон под действием фермента P-450_{C17} (17α-гидроксилаза), который присутствует только в пучковой и сетчатой зонах. Дальнейшие превращения прогестерона и 17α-гидроксипрогестерона соответственно в дезоксикортикостерон и 11-дезоксикортизол происходят под действием фермента P-450_{C21} в гладкой эндоплазматической сети. Последний этап образования кортизола из 11-дезоксикортизола катализируется иным митохондриальным ферментом — P-450_{C11}. Среди продуцируемых корой надпочечников андрогенов самым важным является дегидроэпиандростерон (ДГЭА), который секретируется в наибольших количествах. Физиологически значимые количества андрогенов продуцируются только при па-

тологической гиперактивности коры надпочечников; в таких случаях у женщин наблюдаются эффекты избытка андрогенов. В этой главе рассматриваются только главные кортикостероиды человека — минералокортикоиды (альдостерон) и глюкокортикоиды (кортизол). Андрогенам и эстрогенам посвящены главы 7 и 8.

В липидных каплях цитоплазмы корковых клеток содержится в основном исходный предшественник стероидных гормонов — холестерин. Все образующиеся из него соединения запасаются в очень небольших количествах. Поэтому при активации клеток коры надпочечников теми или иными регуляторными стимулами синтез (с последующей секрецией) гормонов всякий раз начинается с самых первых этапов. Скорость секреции альдостерона в норме колеблется от 0,1 до 0,4 мкмоль/24 ч; кортизол

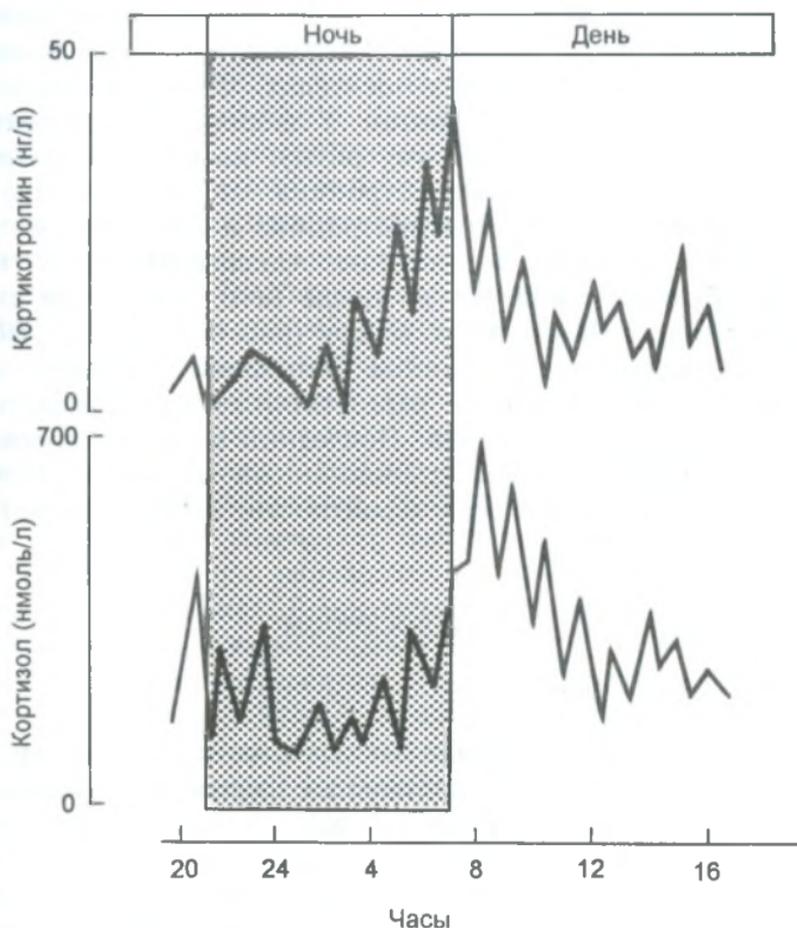


Рис. 5.3. Типичный импульсный характер секреции аденогипофизарного гормона кортикотропина и контролируемой им секреции кортикостероида кортизола. Показан также суточный ритм, с максимальной продукцией гормона утром (примерно к моменту пробуждения) и минимальной — в середине ночи.

секретируется с гораздо большей скоростью. У человека она составляет обычно от 30 до 80 мкмоль/24 ч.

В крови примерно 75 % кортизола прочно, но обратимо связано с белком плазмы (транскортином), обладающим высоким сродством и к другим кортикостероидам, таким как дезоксикортикостерон и кортикостерон. Этот белок переносит также значительные количества прогестерона. Только 10 % кортизола крови находится в свободном (активном) состоянии, а остальное его количество рыхло связано с альбумином плазмы. Если пиковая концентрация общего кортизола превышает 850 нмоль/л (самый высокий уровень в норме), содержание свободного гормона возрастает непропорционально, поскольку связывающая емкость транскортина оказывается полностью насыщенной, а альбумин способен связать лишь небольшое количество кортизола. Альдостерон обладает гораздо меньшим сродством к транскортину и, кроме того, секретируется в гораздо меньших количествах, чем кортизол. Поэтому он не может конкурировать с последним за связывающие места на белках-носителях. Самая большая доля альдостерона связана с альбумином. У здоровых людей секреция кортизола подчиняется суточному ритму, который отражает суточный ритм выделения кортикотропина, отставая от него примерно на 40 мин. Уровни кортикотропина и кортизола в плазме возрастают во время сна и достигают максимума к утру, тотчас перед пробуждением или вскоре после него. Затем они снижаются и достигают минимума к вечеру (рис. 5.3). Эти колебания зависят, по-видимому, от влияний центральной нервной системы, которые осуществляются через гипоталамус, контролирующей секрецию кортикотропина. Последний в свою очередь контролирует секрецию кортизола. Эндогенный «водитель суточного ритма» располагается, по всей вероятности, в супрахиазматическом ядре гипоталамуса.

Минералокортикоиды: альдостерон

Эффекты альдостерона

Основной эффект альдостерона заключается в стимуляции реабсорбции натрия в почках (в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках коркового слоя). Альдостерон усиливает реабсорбцию натрия и в потовых, и слюнных железах, желудке и толстом кишечнике, а также может влиять на реабсорбцию этого иона в проксимальных почечных канальцах и в восходящем колене петли Генле. Альдостеронзависимая реабсорбция натрия в дистальных отделах нефрона происходит путем активного обмена ионов натрия из просвета канальцев на ионы калия (или водорода) из околоканальцевой интерстициальной жидкости.

Отношение между обменивающимися ионами не является строго фиксированным, но считается, что два иона натрия обмениваются на один ион калия. Влияния минералокортикостероидов на транспорт натрия и калия можно отделить друг от друга, используя, например, ингибиторы синтеза белка. Это свидетельствует о существовании в клетке-мишени не одного, а нескольких механизмов действия гормона на транспорт ионов.

Минералокортикоиды могут влиять и на экскрецию ионов водорода. Например, при избытке альдостерона из-за увеличенной потери ионов водорода, обусловленной усиленной реабсорбцией натрия, может развиваться метаболический алкалоз.

Таким образом, чистым результатом действия минералокортикоидов на дистальные отделы нефрона являются усиление реабсорбции натрия и возрастание экскреции калия. При этом возрастает концентрация натрия в плазме, что приводит к стимуляции осморецепторов переднего гипоталамуса и выделению вазопрессина из нервных окончаний в нейрогипофизе. Вазопрессин стимулирует реабсорбцию воды из собирательных трубочек, а это восстанавливает нормальную концентрацию растворенных в плазме веществ, снимая осмотический стимул к секреции вазопрессина. Такая цепь реакций возможна лишь при нормальном функционировании нейрогипофизарной системы. Таким образом, сочетание воздействия альдостерона на реабсорбцию натрия и вазопрессина на реабсорбцию воды приводит к увеличению объема внеклеточной (экстрацеллюлярной) жидкости (ЭЦЖ). Кроме того, очевидно, что альдостерон повышает общее содержание натрия в организме, тогда как вазопрессин регулирует лишь концентрацию этого иона в плазме (рис. 5.4).

Однако даже в случае резкого повышения минералокортикоидной активности (например, при первичном альдостеронизме) объем ЭЦЖ редко возрастает более чем на 15 % (вот почему отеки в таких случаях наблюдаются редко). Это объясняют «механизмом ускользания». В предотвращении чрезмерного увеличения объема ЭЦЖ в таких условиях играют роль, вероятно, многие факторы. К ним относятся: (1) возрастание скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при чрезмерном увеличении объема ЭЦЖ и, следовательно, артериального давления; (2) уменьшение реабсорбции натрия из проксимальных канальцев (под действием физических сил); и (3) выделение натрийуретических гормонов, снижающих реабсорбцию натрия за счет воздействия на другие участки нефрона (см. ниже).

Другой минералокортикоид, 11-дезоксикортикостерон, оказывает аналогичное действие на реабсорбцию натрия и экскрецию калия, но имеет гораздо меньшее физиологическое значение. Таким образом, минералокортикоиды способствуют задержке натрия в организме и играют важнейшую роль в поддержании со-

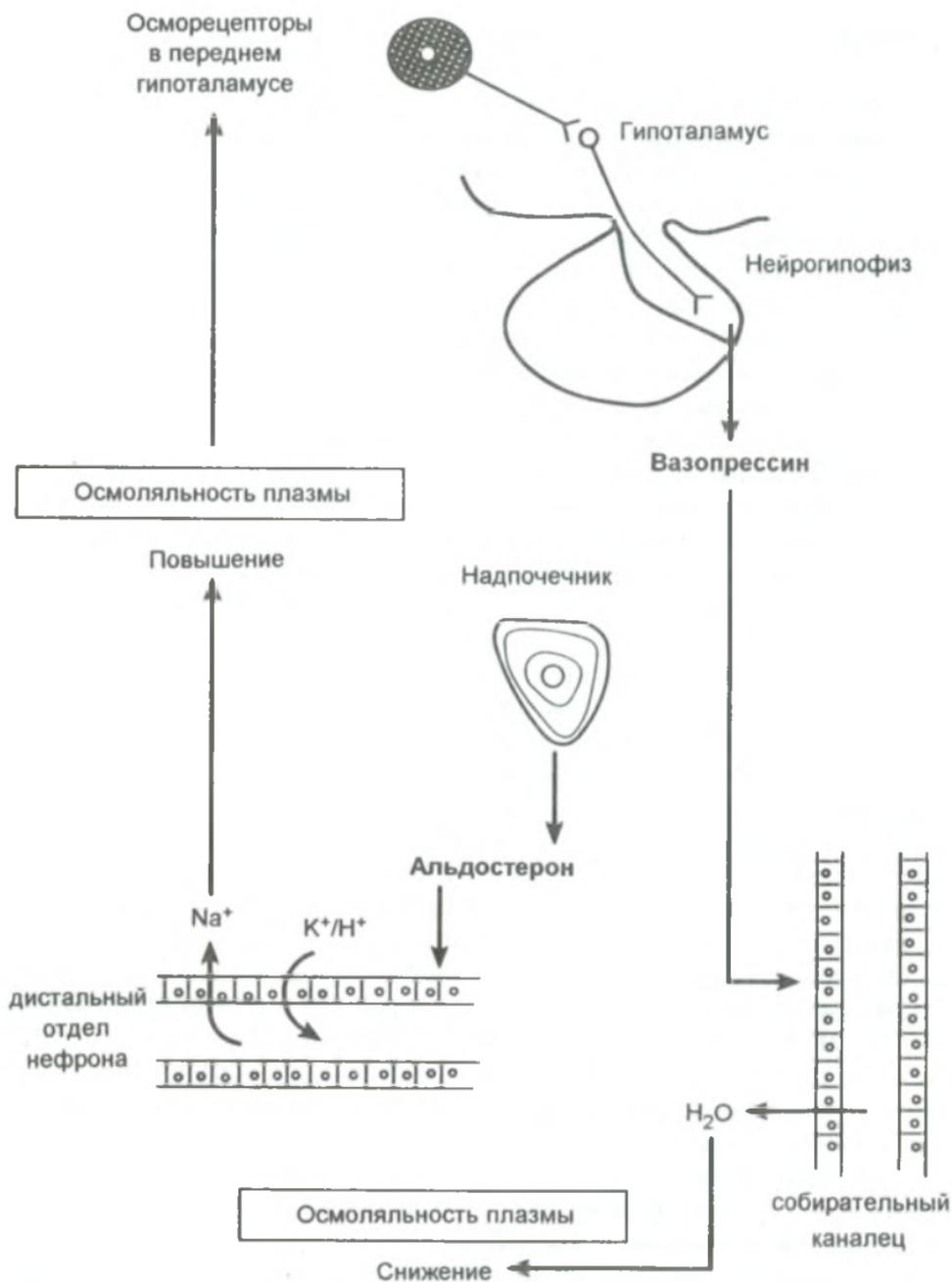


Рис. 5.4. Схема, иллюстрирующая взаимодействие минералокортикоида альдостерона и нейрогипофизарного гормона вазопрессина в регуляции объема жидкости в организме.

левого гомеостаза. Следует помнить, что, хотя альдостерон и другие минералокортикоиды в основном повышают общее содержание натрия в организме, эти гормоны выполняют также важную функцию регуляторов уровня калия в плазме.

Механизм действия альдостерона

Альдостерон относительно легко проникает сквозь клеточную мембрану и, оказавшись в клетке, связывается со своим специфическим цитоплазматическим рецептором (называемым рецептором 1-го типа). Гормон-рецепторный комплекс поступает в клеточное ядро, где, влияя на транскрипцию ядерной ДНК, он усиливает синтез мРНК (рис. 5.5). После этого на рибосомах в цитоплазме синтезируются специфические белки, которые могут повышать проницаемость люминальной мембраны для ионов натрия и стимулировать натриево-калиевый обменный насос на серозной мембране. Возможно, что одновременно увеличивается проницаемость люминальной мембраны и для ионов калия. Ионы натрия по своему электрохимическому градиенту диффундируют из просвета канальца в клетку, а затем активно транспортируются из клетки в околоканальцевую интерстициальную жидкость.

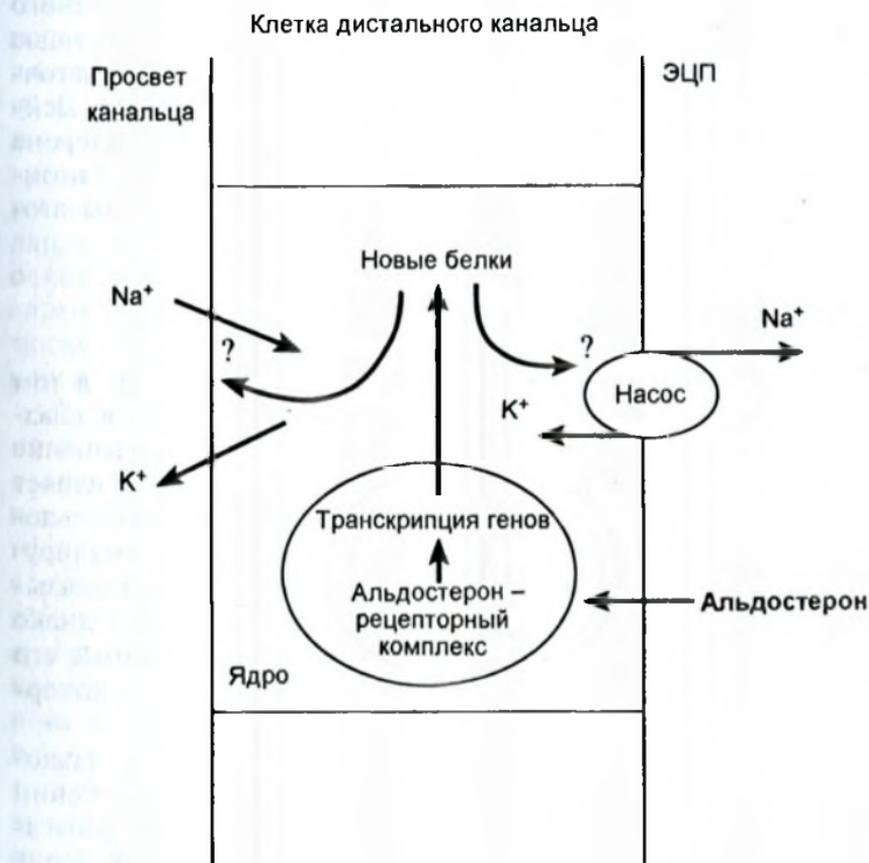


Рис. 5.5. Геномный механизм (с изменением процессов транскрипции и синтеза белка) влияния альдостерона на транспорт Na^+ и K^+ в дистальных отделах нефрона.

Через серозную мембрану в обмен на ионы натрия происходит активный перенос в клетку ионов калия, которые (при наличии достаточного градиента концентраций) могут затем диффундировать через люминальную мембрану в жидкость, содержащуюся в просвете канальца. Кортизол так же жадно связывается с минералокортикоидным рецептором, как и сам альдостерон. Поскольку присутствующие в крови количества кортизола намного превышают уровень альдостерона, можно удивляться тому, что в норме отсутствуют клинические проявления избыточной «минералокортикоидной» активности. Этот парадокс объясняется присутствием в почках фермента, который превращает кортизол в биологически неактивную форму (минералокортикоидные эффекты кортизола см. ниже).

Недавно в опытах на многоядерных лейкоцитах человека и гладкомышечных клетках сосудов крысы были получены доказательства более быстрого действия альдостерона на натриево-водородный обмен, которое не снимается ингибиторами белкового синтеза. Это свидетельствует о существовании негеномного механизма действия альдостерона, осуществляемого с помощью других рецепторов (2-го типа), которые расположены на клеточных мембранах и «включают» систему вторых посредников. Действительно, в лейкоцитах человека под действием альдостерона уже в пределах одной минуты усиливается образование инозитолтрифосфата, который может быть компонентом системы вторых посредников в этих клетках.

Регуляция секреции альдостерона

Секреция альдостерона регулируется многими факторами, в том числе непосредственно концентрациями натрия и калия в плазме. Падение уровня натрия в плазме на 10 % или повышение уровня калия на ту же величину, по-видимому, прямо влияет на кору надпочечников, стимулируя синтез и секрецию альдостерона. Аденогипофизарный кортикотропин (АКТГ) стимулирует превращение холестерина в прегненолон и тем самым оказывает перmissive действие на продукцию альдостерона. Однако АКТГ — не основной регулятор этой продукции; главный его эффект заключается в регуляции синтеза и секреции глюкокортикоидов.

Наиболее важное регуляторное влияние на секрецию альдостерона оказывает ренин-ангиотензиновая система (РАС). Ренин представляет собой фермент, который синтезируется (и запасается в секреторных гранулах) в клетках, расположенных вдоль конечной части приносящих артериол, входящих в почечные клубочки; эти клетки называются юкстагломерулярными (ЮГ). При стимуляции ЮГ-клеток ренин выделяется в кровь, где дей-

ствуется на синтезируемый в печени и присутствующий в плазме белок (ангиотензиноген), отщепляя от него декапептид ангиотензин I. Под влиянием превращающего фермента (особенно высокая концентрация которого обнаруживается в легких) эта молекула быстро превращается в октапептид — ангиотензин II (рис. 5.6). Ангиотензин II (и его метаболит — септапептид-ангиотензин III) усиливает продукцию альдостерона клетками клубочковой зоны коры надпочечников. Ангиотензин II выполняет и другие важные функции: он оказывает мощное сосудосуживающее действие, когда присутствует в крови в высоких концентрациях; служит фактором роста гладкомышечных клеток сосудов и стимулирует жажду. Последний эффект связан с присутствием всех необходимых компонентов ренин-ангиотензиновой системы в головном мозге.

Одним из важнейших стимулов выделения ренина из ЮГ-клеток является снижение перфузионного давления в почках. Снижение давления в приносящих артериолах воспринимается либо самими ЮГ-клетками, либо соседними сосудистыми баррорецепторами почек. Кровотечение, потеря соли и воды или чересчур длительное депонирование крови в нижних конечностях при стоянии (постуральная гипотензия) — все это сопровождается общим падением артериального давления и соответственно стимуляцией секреции ренина. Другим механизмом усиления секреции ренина в таких ситуациях может быть непосредственная стимуляция этого процесса симпатическими нервами почек. Имеются основания утверждать, что ЮГ-клетки прямо иннервируются адренергическими волокнами; кроме того, катехоламины крови также могут стимулировать секрецию ренина, действуя через α -рецепторы, расположенные непосредственно на ЮГ-клетках.

Другой, внутрипочечный, механизм регуляции секреции ренина заключается, по-видимому, в изменении концентрации ионов хлора (или натрия) в канальцевой жидкости, омывающей плотное пятно. Последнее представляет собой участок видоизмененных эпителиальных клеток, расположенных там, где толстое восходящее колено петли Генле прилегает к ЮГ-клеткам, окружающим афферентную артериолу (см. рис. 5.6). Плотное пятно и артериоларные ЮГ-клетки вместе формируют так называемый юктагломерулярный аппарат (ЮГА). В некоторых обстоятельствах повышенная концентрация ионов хлора (или натрия) в области плотного пятна сопровождается снижением секреции ренина, тогда как уменьшение доставки хлора (или натрия) к этой области усиливает секрецию данного фермента. Одним из последствий усиления секреции ренина этим механизмом могло бы быть снижение СКФ в результате местного эффекта ангиотензина II (сокращение мезангиальных клеток, расположенных вокруг клубочковых капилляров).

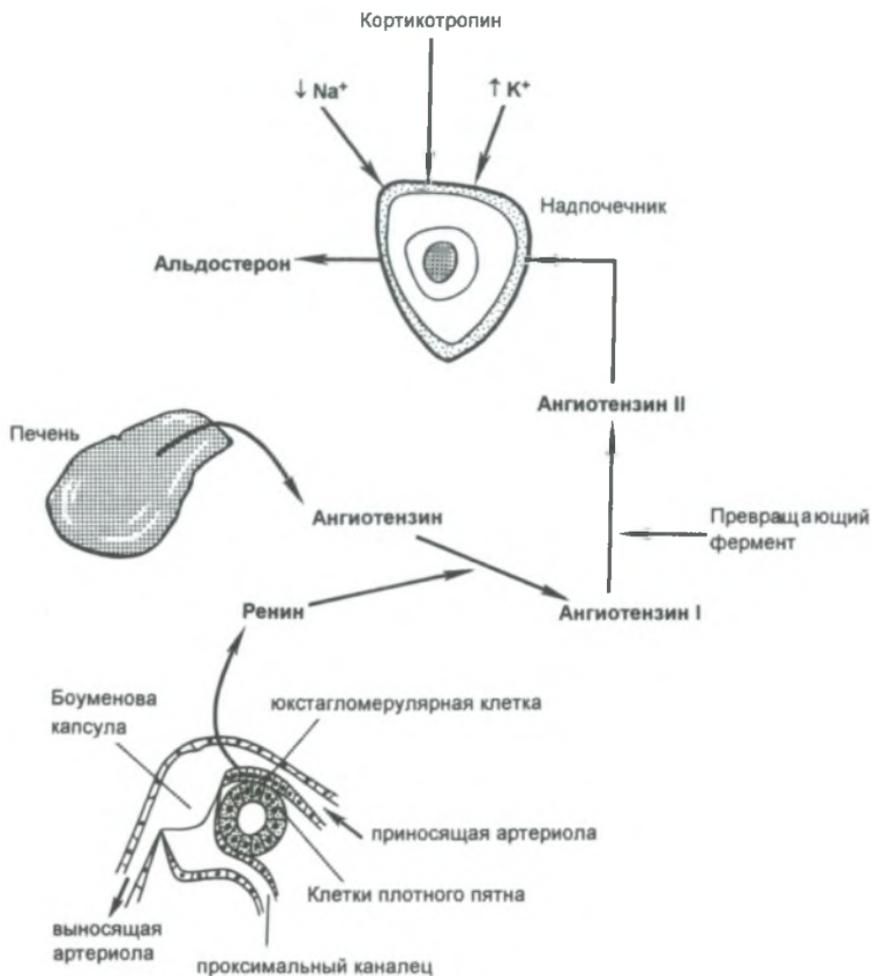


Рис. 5.6. Основные факторы, регулирующие продукцию альдостерона, среди которых важнейшая роль принадлежит ренин-ангиотензиновой системе.

Гормон нейрогоипофиза вазопрессин (см. главу 4) тормозит секрецию ренина; имеются данные и о существовании непосредственной отрицательной обратной связи, посредством которой ангиотензин II и альдостерон тормозят выделение фермента из ЮГ-клеток. Установлено, что способностью стимулировать секрецию ренина обладают некоторые простагландины.

Предсердный натрийуретический пептид

В регуляции баланса ионов натрия принимает участие и предсердный натрийуретический пептид (ПНП), который ингибирует секрецию ренина и соответственно секрецию альдостерона. Он

состоит из 28 аминокислот и синтезируется главным образом в миоцитах предсердий; небольшая его часть поступает в кровь и из клеток желудочков сердца. Основным стимулом его секреции является растяжение миоцитов при увеличении объема предсердий. Физиологические эффекты ПНП включают увеличение почечной экскреции соли и воды и снижение артериального давления. Он снижает также активность различных прессорных гормональных систем, в том числе ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, катехоламинов и вазопрессина.

Кроме ПНП, обнаружены и другие аналогичные молекулы, такие как мозговой натрийуретический пептид (МНП) и натрийуретический пептид С-типа (СНП). Предполагается также существование других гормонов, обладающих натрийуретическим действием, например холиноподобного вещества, присутствующего в высокой концентрации в плазме и гипоталамусе крыс со спонтанной гипертензией, равно как и в плазме пациентов с гипертонической болезнью; содержание этого вещества возрастает при высоком потреблении натрия.

Глюкокортикоиды

Эффекты глюкокортикоидов

Наиболее важными из природных глюкокортикоидов, присутствующих в плазме человека, являются кортизол и кортикостерон; потенциально важен и кортизон, который сам по себе неактивен, но в печени и других тканях может превращаться в кортизол. Основные физиологические эффекты глюкокортикоидов проявляются в сфере углеводного, белкового и (в меньшей степени) жирового обмена. Эти гормоны играют важную роль и в формировании резистентности к действию различных повреждающих факторов (стрессоров). В избыточном количестве эти соединения оказывают иммуносупрессивное, противовоспалительное и противоаллергическое действие, что имеет большое значение при некоторых клинических состояниях (рис. 5.7).

Метаболические эффекты глюкокортикоидов

Углеводы. Кортизол обладает многими эффектами в сфере углеводного обмена, в результате которых возрастает концентрация глюкозы в крови. Он стимулирует печеночный глюконеогенез (образование глюкозы из неуглеводных предшественников), что вначале приводит к увеличению запасов гликогена в печени (гликогенез). Глюконеогенез усиливается и опосредованно: вследствие поступления в печень повышенных количеств предшественников глюкозы; в этом заключается второй эффект глюкокортикоидов

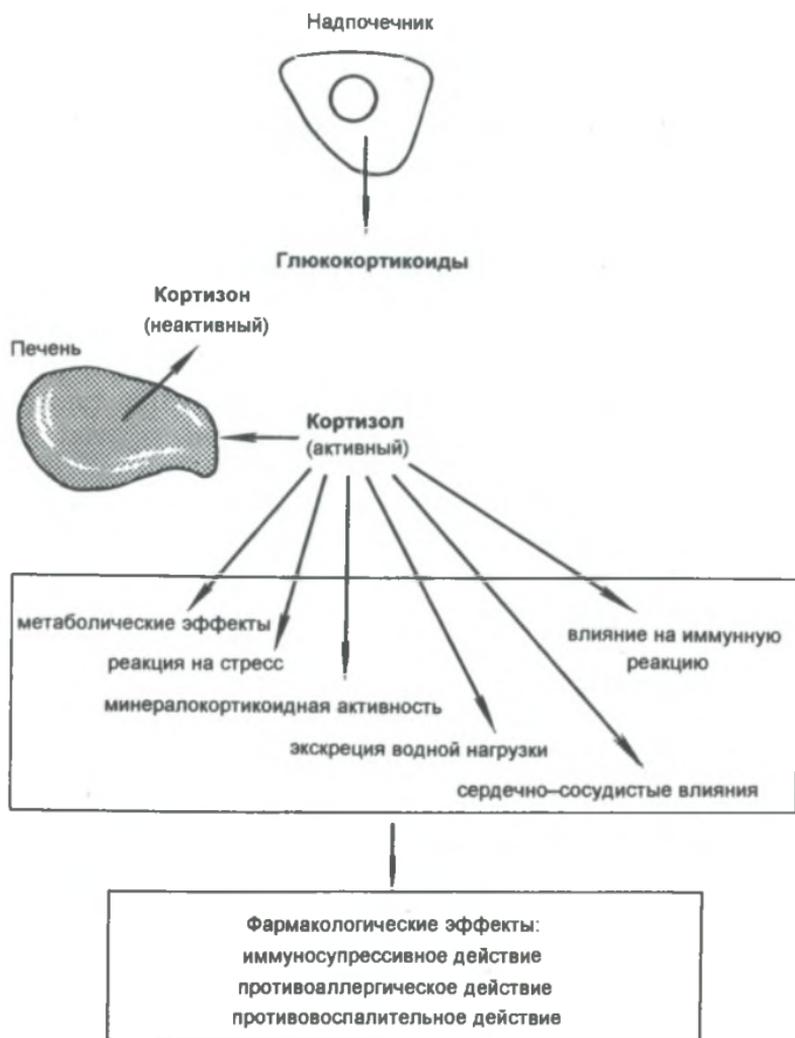


Рис. 5.7. Основные физиологические эффекты глюкокортикоида кортизола. В клинике используются фармакологические эффекты.

(см. следующие разделы). Кортизол также противодействует периферическому влиянию инсулина на поглощение глюкозы (см. главу 11). Усиленное поступление глюкозы из печеночных клеток в кровь может обуславливать гипергликемию, которая очень часто наблюдается при повышенной продукции глюкокортикоидов.

Белки. Вне печени кортизол тормозит поглощение аминокислот и синтез белка, но в печени он стимулирует эти процессы. В таких периферических тканях, как мышцы, кожа и кости, этот гормон оказывает также мощное катаболическое действие. При его избыточной продукции может развиваться резкая мышечная

слабость. В печень при этом поступает повышенное количество аминокислот, которые выполняют здесь роль предшественников глюконеогенеза.

Жир. Кортизол влияет и на жировой обмен, особенно когда секретируется в избыточных количествах. Следствием усиления липолиза в жировой ткани является ускорение мобилизации жирных кислот. Этот эффект (по крайней мере отчасти) определяется потенцированием липолитического действия других гормонов, таких как соматотропин и катехоламины. При секреции больших количеств кортизола корой надпочечников может происходить центрипетальное распределение жира в организме (увеличение жировых отложений в области лица и верхних отделов тела).

Действие избыточных количеств кортизола на углеводный, белковый и жировой обмен определяет типичные признаки синдрома Кушинга (см. клинический раздел).

Прочие эффекты глюкокортикоидов

Минералокортикоидная активность. Глюкокортикоидам присуща определенная минералокортикоидная активность, которая в норме не имеет большого значения, так как сильно уступает активности таких минералокортикоидов, как альдостерон. Однако при избыточной продукции кортизола его минералокортикоидная активность приобретает большее значение в регуляции солевого обмена. Интересно, что рецепторы альдостерона 1-го типа обладают к кортизолу не меньшим сродством, чем к истинным минералокортикоидам. Однако несмотря на то, что содержание кортизола в крови намного превышает содержание альдостерона, его минералокортикоидная активность достаточно мала. Этот кажущийся парадокс объясняется присутствием в клетках почечных канальцев фермента 11β -гидроксистероид-дегидрогеназы (11β -ГСД), который катализирует превращение активного кортизола в неактивный кортизон и тем самым удаляет конкурентоспособный глюкокортикоид из окружения почечных минералокортикоидных рецепторов. По-видимому, тот же защитный механизм функционирует и в других чувствительных к альдостерону тканях, где происходит реабсорбция натрия, таких как слюнные железы и толстый кишечник. С другой стороны, точно такие же минералокортикоидные рецепторы обнаружены в гиппокампе (в головном мозге), где 11β -ГСД отсутствует. По-видимому, здесь кортизол и альдостерон связываются с рецепторами одинаково эффективно.

В отсутствие этого фермента в почках возникает клиническое состояние, известное как «синдром кажущегося избытка минералокортикоидов». Одной из причин этого синдрома является

чрезмерное потребление в пищу лакрицы, содержащей активные вещества — глицирризовую и глицирретиновую кислоты, которые ингибируют 11 β -ГСД. В результате глюкокортикоиды сохраняют свою активность в клетках дистальных почечных канальцев и связываются здесь с минералокортикоидными рецепторами, вызывая гипернатриемию, гипокалиемию и гипертензию.

Водный обмен. Отсутствие глюкокортикоидов нарушает способность организма экскретировать водную нагрузку. Отчасти стимулирующее действие кортизола на экскрецию водной нагрузки может быть следствием повышения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Возрастание скорости плазмотока в клубочках, возможно, является результатом прямого сосудорасширяющего действия глюкокортикоидов на сосуды почек. Другой фактор, который может определять неспособность экскретировать водную нагрузку при недостаточности глюкокортикоидов, — это повышенная секреция вазопрессина, задерживающего воду в организме. Вазопрессин, выделяющийся из нервных окончаний в срединном возвышении, вместе с кортиколиберином (кортикотропин-рилизинг гормоном, КРГ) стимулирует секрецию кортикотропина и, следовательно, кортизола (см. главу 4). Не исключено, что при недостаточности кортизола срабатывает отрицательная обратная связь, что приводит к усилению секреции КРГ и вазопрессина.

Сердечно-сосудистые эффекты. Под влиянием глюкокортикоидов повышается сосудистый тонус; возможно, эти гормоны потенцируют сосудосуживающий эффект других вазоактивных соединений, таких как катехоламины и даже вазопрессин.

Рост. При избыточном содержании глюкокортикоидов в крови у детей замедляется скорость роста. Этот эффект отчасти объясняется тормозящим действием глюкокортикоидов на секрецию соматотропина, но глюкокортикоиды и прямо ингибируют продукцию инсулиноподобного фактора роста I (ИФР-I, см. главу 4), а также общий синтез белка.

Реакция на стресс. Разнообразные стрессоры, в том числе тяжелая травма, кровотечение, острая гипогликемия, повышение температуры тела и эмоциональные переживания, приводят к резкому повышению концентраций кортикотропина и кортизола в крови (см. раздел, посвященный регуляции секреции кортизола). У гипопитуитарных или адrenaлэктомированных животных или людей даже довольно легкий стресс может иметь фатальные последствия, которых можно избежать, если быстро ввести заместительные дозы глюкокортикоидов. Точный механизм повышения устойчивости организма к стрессу под действием глюкокортикоидов неизвестен, но такая «толерантность» отчасти, возможно, связана с метаболическими и сердечно-сосудистыми эффектами этих гормонов. Кроме того, все больше данных

свидетельствует о регуляции иммунной системы глюкокортикоидами, что можно рассматривать как жизненно важный компонент реакции организма на действие стрессоров (см. Иммуносупрессивное действие глюкокортикоидов).

Фармакологические эффекты глюкокортикоидов

Противовоспалительное действие. Кортизол и другие глюкокортикоиды угнетают воспалительный процесс, обычно развивающийся при повреждении тканей, но этот эффект проявляется только в тех случаях, когда гормоны (или их синтетические аналоги) присутствуют в крови в избыточных количествах. При обычном воспалительном процессе повышение проницаемости капиллярных стенок приводит к диффузии плазмы и миграции лейкоцитов через мембрану капилляров (диapedез) в поврежденную область. Нарушение целостности лизосомных мембран лейкоцитов обуславливает высвобождение в окружающую среду различных протеолитических ферментов, которые разрушают поврежденные клетки и их компоненты. Затем формируются коллагеновые волокна, замещающие поврежденную ткань. Кортизол блокирует все стадии этого процесса и тем самым препятствует нормальному заживлению раны. Данный эффект высоких концентраций глюкокортикоидов имеет неоценимое терапевтическое значение при некоторых воспалительных заболеваниях, например при ревматоидном артрите. Особенно важную роль может играть стабилизирующее влияние кортизола на мембраны лизосом.

Противоаллергическое действие. Высокие концентрации глюкокортикоидов вызывают противоаллергический эффект. Отчасти это объясняется, вероятно, торможением синтеза гистамина в тучных клетках и базофилах. При взаимодействии антигена с антителом целостность тучных клеток нарушается, причем с последующим выделением гистамина из них часто связана аллергическая реакция. Например, гистамин вызывает расширение капилляров и повышение проницаемости их стенок, что способствует выходу плазмы в интерстициальное пространство. Это приводит к снижению венозного возврата к сердцу и падению артериального давления, т. е. к одному из характерных проявлений анафилактического шока. Падению артериального давления способствует и дополнительное расширение артериол под влиянием гистамина. Гистамин также вызывает сокращение некоторых гладких мышц, особенно бронхиоллярных, и таким образом участвует, вероятно, в патогенезе астмы. Он усиливает и секрецию слюнных желез, поджелудочной железы, желез желудка и кишечника. Именно поэтому кортизол, ингибирующий синтез и секрецию гистамина, ослабляет (по крайней мере некоторые) аллергические реакции.

Противоаллергическое действие глюкокортикоидов отчасти может быть следствием и других их эффектов, например торможения синтеза кининов, уменьшения продукции антител и стабилизации лизосомных мембран.

Иммunosupрессивные эффекты. Еще один полезный в терапевтическом отношении эффект больших количеств глюкокортикоидов — торможение нормального иммунного ответа. Оно обусловливается постепенным разрушением лимфоидной ткани, что сопровождается снижением образования антител, а также уменьшением количества лимфоцитов, базофилов и эозинофилов в крови. Данный эффект можно использовать при операциях по пересадке органов и тканей, хотя он оставляет больного беззащитным перед диссеминацией тяжелой инфекции. Поэтому необходимым дополнением к терапевтическому применению высоких доз стероидов являются антибиотики.

Все больше становится ясным, что влияние глюкокортикоидов на иммунную систему проявляется не только тогда, когда они присутствуют в избыточных количествах (т. е. при введении их с терапевтической целью или при эндогенной гиперсекреции, как в случае синдрома Кушинга), но и в нормальных условиях как часть физиологического регуляторного действия, препятствующего разрушительному действию иммунной системы на организм. Например, в тех условиях когда стимуляция лимфоцитов могла бы сопровождаться выделением токсичных веществ (например, фактора некроза опухолей, ФНО), способных наносить огромный вред не только раковым, но и здоровым тканям, жизненно необходимо строгое контролирование чувствительности этих клеток к соответствующему стимулу. Важный аспект взаимодействия между гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью и иммунной системой заключается в продукции иммунocyтaми (в частности, макрофагами) ряда пептидов, называемых интерлейкинами. Например, один из этих пептидов, интерлейкин I (ИЛ-1), способен стимулировать продукцию КРГ и кортикотропина соответственно гипоталамусом и аденогипофизом. Более того, сами макрофаги при стимуляции могут выделять кортикотропин, влияющий на клетки коры надпочечников и стимулирующий секрецию кортизола. Таким образом, макрофаги, выделяя соединения с мощным деструктивным действием на чужеродные организмы, в то же время запускают систему отрицательной обратной связи, что приводит к «сдерживанию» активности иммунной системы. Вполне вероятно, что взаимодействие между кортизолом и иммунной системой является важнейшей функцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (рис. 5.8).

Влияние на клетки крови. При повышении концентрации глюкокортикоидов число лимфоцитов, базофилов и эозинофилов в

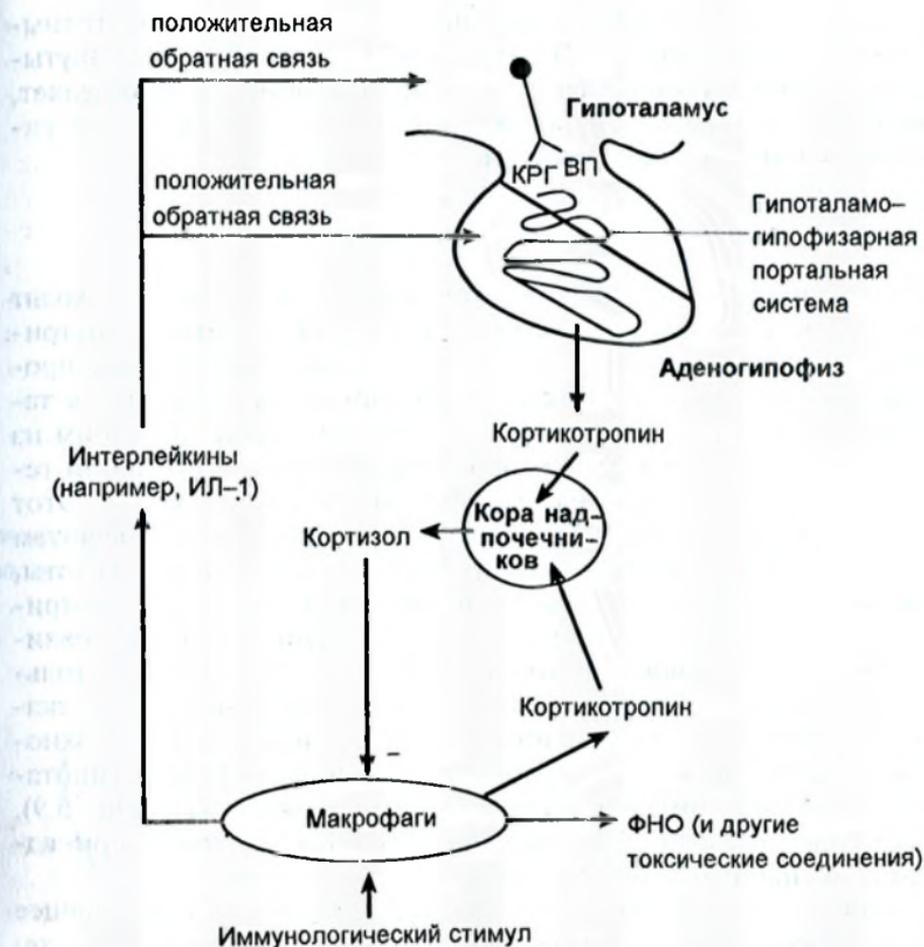


Рис. 5.8. Схема некоторых аспектов взаимодействия между гипоталамо-аденогипофизарно-надпочечниковой и иммунной системами (на примере макрофага). Значение этого взаимодействия в настоящее время не вызывает сомнений. (КРГ — кортикотропин-рилизинг гормон; ВП — вазопрессин; ФНО — фактор некроза опухолей.)

крови уменьшается (см. выше раздел, посвященный иммуносупрессивному действию). Однако общее количество клеток крови на самом деле увеличивается, так как количество нейтрофилов, эритроцитов и тромбоцитов возрастает. Следует отметить также, что вследствие стимулирующего влияния стероидов на синтез белка в печени увеличивается и концентрация белка в плазме.

Влияние на обмен кальция и костную ткань. Большие количества кортизола препятствуют действию метаболитов витамина D [$25(\text{OH})\text{D}_3$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; см. главу 10] на всасывание кальция из кишечника и одновременно усиливают экскрецию этого иона почками. Последний эффект (по крайней мере частично) связан с повышением СКФ под влиянием стероидов. Поскольку име-

ются данные о торможении секреции соматотропина избыточными количествами кортизола, этот эффект наряду с упомянутыми влияниями на кальциевый и белковый обмен и определяет, вероятно, развитие остеопороза — очень частого симптома гиперпродукции глюкокортикоидов.

Механизм действия глюкокортикоидов

Глюкокортикоиды, как и другие стероидные гормоны, проходят через мембрану своих клеток-мишеней и связываются с внутриклеточными рецепторами. Считается, что внутриклеточные процессы, опосредующие эффекты глюкокортикоидов, сходны с таковыми для других стероидных гормонов (см. главу 2). Одним из внутриклеточных медиаторов, образующихся при стимуляции генома кортизолом, является белок липокортин I (ЛК-I). Этот белок ингибирует мембранную фосфолипазу А₂, уменьшая тем самым синтез (из мембранных липидов) арахидоновой кислоты, которая служит предшественником простагландинов и лейкотриенов. Таким образом, липокортин опосредует противовоспалительное действие глюкокортикоидов. Глюкокортикоиды не только стимулируют внутриклеточный синтез ЛК-I во многих тканях-мишенях, но и могут направлять его к наружной поверхности клеточной мембраны (например, в аденогипофизе и гипоталамусе), где он взаимодействует со своими рецепторами (рис. 5.9). В настоящее время найден ряд липокортинов, которые принадлежат к большому семейству аналогичных белков.

Подобно альдостерону, кортизол (как полагают в настоящее время) способен и на гораздо более быстрые эффекты, чем те, которые можно объяснить на основе стимуляции синтеза РНК и белка (через геномное действие гормона). Одним из примеров таких быстрых реакций на кортизол является острое торможение секреции кортикотропина по механизму отрицательной обратной связи.

Регуляция секреции кортизола

Как известно, гипофизэктомия приводит к постепенной атрофии пучковой и сетчатой зон коры надпочечников, и сегодня не вызывает сомнений то, что синтез и секреция глюкокортикоидов (и в некоторой степени надпочечниковых половых стероидов) находятся под контролем аденогипофизарного гормона кортикотропина. Как отмечалось выше, суточные колебания секреции кортизола прямо связаны с суточными колебаниями секреции кортикотропина. Стимулирующее действие кортикотропина опосредуется активацией аденилциклазы через мембранный рецептор при последующем возрастании концентрации цАМФ. Об-

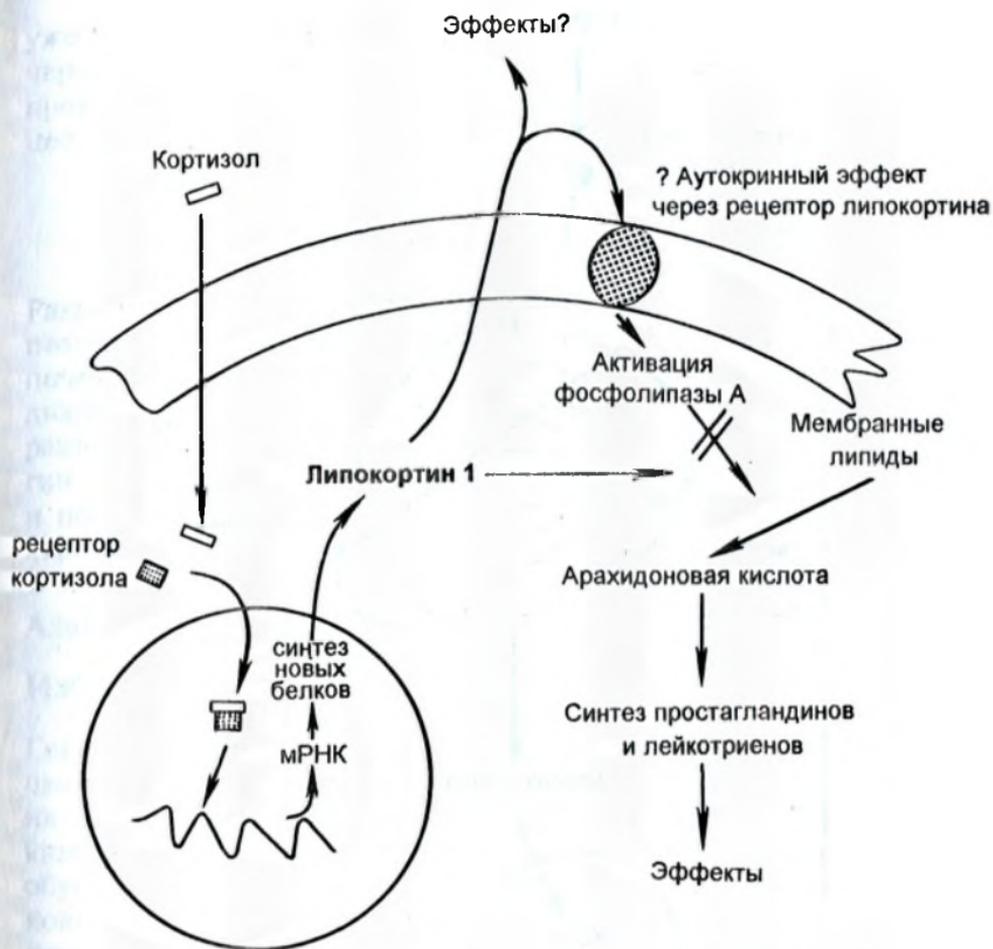


Рис. 5.9. Схема механизма действия кортизола через изменение продукции белка липокортина I.

разующийся цАМФ через ряд ферментных систем стимулирует превращение холестерина в прегненолон, а также превращение последнего в прогестерон и (в конце концов) в кортизол. Секретия аденогипофизарного кортикотропина контролируется в основном гипоталамусом посредством полипептидного кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ, или кортиколиберина), состоящего из 41 аминокислоты. Как отмечалось в главе 4, синергично с КРГ действует вазопрессин, выделяющийся нервными окончаниями срединного возвышения в гипоталамо-гипофизарную портальную систему. Действительно, в нейронах мелкоклеточных ядер гипоталамуса присутствуют КРГ и вазопрессин, которые, вероятно, и секретируются вместе в первичное сплетение срединного возвышения (по крайней мере, в определенных условиях; см. главу 4).

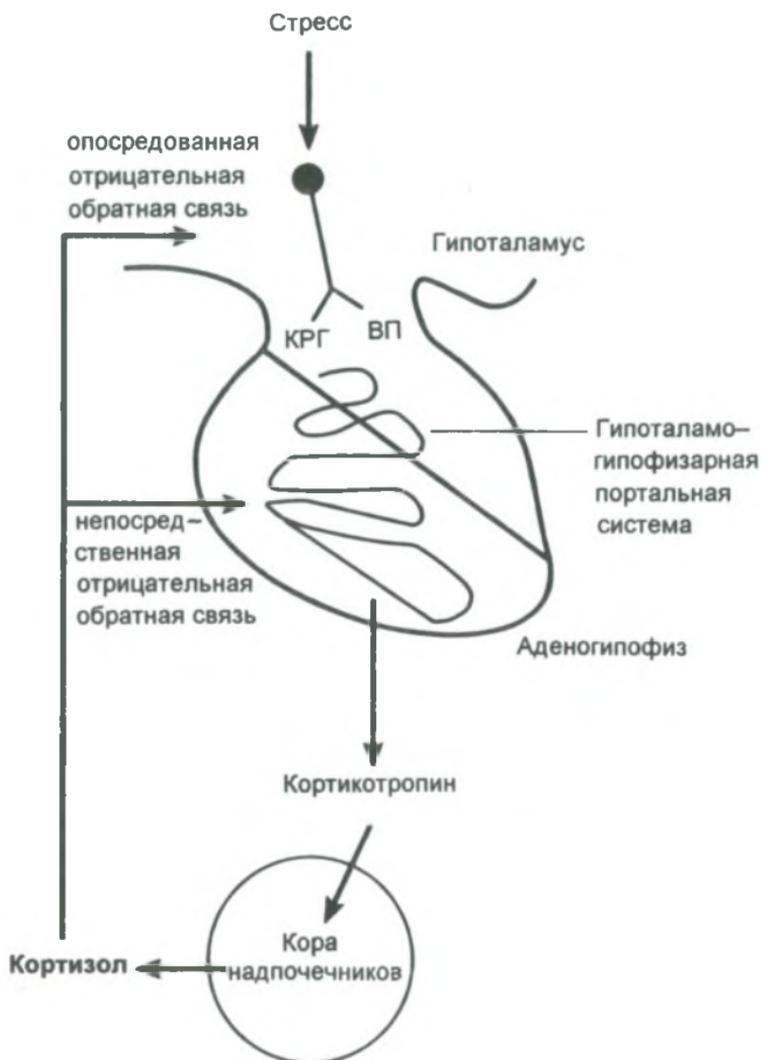


Рис. 5.10. Схема основных путей регуляции продукции кортизола.

В регуляции секреции кортикотропина принимают участие аминергические и холинергические нейроны, которые, вероятно, модулируют выделение КРГ.

Кортизол тормозит секрецию кортикотропина по механизму отрицательной обратной связи, замыкающейся на уровне аденогипофиза. Существуют и опосредованные отрицательные обратные связи между корой надпочечников и гипоталамусом и/или другими отделами головного мозга (например, гиппокампом), через которые кортизол влияет на секрецию КРГ (рис. 5.10). Все эти отрицательные обратные связи делятся на быструю, отложенную и позднюю, которые реализуются, вероятно, посредством разных механизмов. Быстрая обратная связь срабатывает

уже через считанные минуты и осуществляется, по-видимому, через мембранный эффект кортизола, тогда как отставленная проявляется в течение последующего часа и опосредуется процессами синтеза белка (вероятно, липокортин 1).

КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Разработка высокочувствительных методов определения гормонов позволила гораздо глубже понять природу заболеваний коры надпочечников и обеспечила возможность использования важнейших диагностических приемов. С помощью таких методов удастся гораздо точнее контролировать процесс лечения. Однако в этиологии и патогенезе этих заболеваний остается еще много неясного, и подлинное понимание должны принести лишь успехи молекулярной биологии.

Альдостерон

Избыток

Гиперальдостеронизмом называют состояние хронически повышенной секреции альдостерона корковым слоем одного или обоих надпочечников. Гиперальдостеронизм можно разделить на две категории. При первичном гиперальдостеронизме гиперфункция обусловлена автономной секрецией надпочечником избыточных количеств альдостерона, тогда как при вторичном гиперальдостеронизме гиперсекреция альдостерона связана с повышением уровня ангиотензина II вследствие возрастания активности ренина в плазме (АРП). Последнее же может иметь различный генез. Первичная и вторичная формы заболевания имеют разные проявления.

В клинической картине первичного гиперальдостеронизма превалируют патофизиологические эффекты самого альдостерона, а при вторичном клиническая картина часто зависит от причин повышения уровня ренина. И в том, и в другом случае содержание альдостерона в сыворотке крови и моче возрастает. Важное для диагностики биохимическое различие заключается в том, что при первичном гиперальдостеронизме уровни ангиотензина и ренина снижены, а при вторичном они повышены.

Первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна)

В основе этого заболевания чаще всего лежат одиночные или (реже) множественные аденомы клубочковой зоны коры надпочечников. Эти опухоли почти никогда не бывают злокачествен-

ными, а их размеры редко превышают 10 см. Все чаще встречаются случаи двусторонней гиперплазии клубочковой зоны, которая, вероятно, является более распространенной причиной гиперальдостеронизма по сравнению с аденомами. Конкретные причины развития аденом или гиперплазии не совсем ясны, но они могут быть связаны с различными мутациями рецепторных генов.

Клинические проявления

У больных обычно наблюдается гипертензия, связанная с задержкой в организме натрия и воды, увеличением объема ЭЦЖ и, возможно, повышением чувствительности артериол к вазоконстрикторным влияниям. Вторичные последствия гипертензии часто отсутствуют: ретинопатия и кардиомегалия обычно выражены слабо. Характерно практическое отсутствие периферических отеков, что связано с «механизмом ускользания», описанным в физиологическом разделе данной главы. Может иметь место легкая гипернатриемия. Основную роль в клинической картине обычно играет гипокалиемия, лежащая в основе таких симптомов, как мышечная слабость и полиурия; последняя связана с частично обратимой канальцевой нефропатией, обуславливающей потерю чувствительности к АДГ (нефрогенный несахарный диабет). Отмечаются также аритмии сердца и изменения психики. Частота первичного гиперальдостеронизма среди лиц с гипертензией, вероятно, не превышает 1:500 случаев.

Обследование

Первичный гиперальдостеронизм может быть заподозрен на основании постоянно низкого уровня калия в сыворотке (менее 3,4 ммоль/л), если больной не принимал какие-либо диуретические средства. Случаи нормокалиемического гиперальдостеронизма встречаются крайне редко. Однако причиной гипокалиемии могут быть не только гиперальдостеронизм, но и многие другие состояния, включая тайный прием тиазидных диуретиков или слабительных. Более того, гипокалиемия иногда является признаком вторичного гиперальдостеронизма, развивающегося при злокачественной (быстротекущей) гипертензии, почечных заболеваниях или при стенозе почечной артерии.

После выявления гипокалиемии (в идеальном случае с одновременным доказательством чрезмерных потерь калия с мочой: уровень K^+ в моче > 10 ммоль/л) диагноз подтверждают наличием высокой концентрации альдостерона в моче или плазме на фоне низкой активности ренина. Важно, чтобы пробы отбирались при стандартном положении тела (15-минутное сидение пе-

ред отбором проб) и на фоне достаточного потребления натрия, иначе результаты могут быть неубедительными. Гипокалиемию следует ликвидировать еще до определения альдостерона, так как низкий уровень калия прямо тормозит его секрецию даже при наличии аденомы. Без коррекции гипогликемии можно получить ложноотрицательный результат: уровень альдостерона будет низким или нормальным.

Диагноз гиперплазии клубочковой зоны как причины гиперальдостеронизма устанавливают обычно путем исключения. Имеют значение отрицательные результаты визуализации опухоли, но более значимым диагностическим феноменом является реакция альдостерона на изменение положения тела (вставание). При одиночной (автономной) аденоме эта реакция обычно отсутствует, а при гиперплазии сохраняется или даже усиливается.

Обнаружение гиперренинемического (вторичного) гиперальдостеронизма служит показанием для исключения стеноза почечной артерии или собственной патологии почек. В очень редких случаях с помощью методов визуализации удастся выявить продуцирующие ренин опухоли почек; столь же редко обнаруживается синдром Бартера, при котором причиной гиперренинемии, обуславливающей гипертензию, является гиперплазия юкстагломерулярного аппарата.

После установления биохимического диагноза можно взять пробы крови из надпочечниковых вен (путем ретроградной катетеризации бедренной вены), чтобы определить, продуцируется ли избыток альдостерона с одной или с обеих сторон. Может помочь и дополнительное радиоизотопное исследование с йод- или селенхолестерином. С помощью ультразвукового исследования локализовать небольшую аденому обычно не удается, но КТ-сканирование надпочечников, как и МРИ, в некоторых случаях помогает выяснить локализацию опухоли, являющейся источником избыточной продукции альдостерона.

Прочие причины избытка минералокортикоидов

Прием лакрицы (содержащей глицирризиновую кислоту) и редко применяемого в настоящее время противоязвенного препарата карбеноксилон (ингибирующего активность 11β -гидроксистероид-дегидрогеназы) приводит к усилению минералокортикоидных эффектов глюкокортикоидов. У больных, потребляющих большие количества лакрицы, может развиться гипокалиемия с мышечной слабостью.

В редких случаях имеет место гиперальдостеронизм, поддающийся действию глюкокортикоидов («глюкокортикоидоподавляемый»). При этом секреция альдостерона преимущественно регулируется не калиевым балансом и ренин-ангиотензиновой сис-

темой, а АКТГ (который, как отмечалось выше, в норме практически не влияет на секрецию этого гормона). Соответственно дозы глюкокортикоидов, подавляющие секрецию АКТГ (например, 0,5 мг дексаметазона), снижают артериальное давление и нормализуют все характерные для гиперальдостеронизма биохимические сдвиги, включая повышение уровня 18-гидрокортизола и 18-оксокортизола, которое служит отличительным признаком этого редкого состояния, наследуемого доминантным путем.

Столь же редкой причиной минералокортикоидной гипертензии является нарушение биосинтеза стероидов в надпочечниках вследствие дефекта 11β - или 17α -гидроксилазы; в обоих таких случаях гипертензия опять-таки поддается действию экзогенных глюкокортикоидов.

Лечение

Предпочтительным методом лечения при первичном гиперальдостеронизме является хирургическое удаление надпочечниковой аденомы, обычно обуславливающей развитие этого клинического синдрома. Чаще всего операция приводит к нормализации артериального давления и уровня электролитов в плазме. В запущенных случаях может иметь место постоянное гипокальциемическое повреждение почечных канальцев и даже клубочков, обуславливающее полиурию и уремию. Относительно лечения двусторонней патологии надпочечников, будь то аденома или гиперплазия, мнения специалистов расходятся. Некоторые предлагают удалять полностью один надпочечник и половину второго, но, если хирургическую операцию не стоит проводить (из-за неопределенности топического диагноза или наличия противопоказаний), хорошие долговременные результаты можно получить с помощью медикаментозной терапии антагонистом альдостерона спиронолактоном (50—400 мг в день). Однако при использовании этого средства иногда возникают нежелательные побочные эффекты в виде гинекомастии, импотенции и утомляемости.

Вторичный гиперальдостеронизм

Повышение уровня ангиотензина II в крови вследствие усиленной секреции ренина стимулирует кору надпочечников к производству и секреции избыточных количеств альдостерона. Эта физиологическая реакция направлена на сохранение натрия в организме в таких условиях, как кровотечение или потеря соли и воды (например, при диарее или рвоте). При различных патологических состояниях, характеризующихся гиповолемией, гипотензией и снижением перфузии почек, такая реакция может

Таблица 5.1. Причины вторичного гиперальдостеронизма

Снижение эффективного объема крови

Дегидратация

Кровотечение

Выход натрия и воды во внесосудистое пространство

Сердечная недостаточность и отеки

Цирроз и асцит

Нефротический синдром

Сольтеряющий нефрит

Механическая обструкция почечных сосудов

Быстротекущая (злокачественная) гипертензия

Фибромускулярная гиперплазия

Атерома

Ятрогенные причины

Лакрица, глицирризиновая кислота

Диуретики

Пероральные контрацептивы

Гиперплазия юкстагломерулярного аппарата (синдром Бартера)

Ренинсекретирующая опухоль почки

стать неадекватной, сохраняясь чересчур длительное время или будучи чрезмерной, так как задержка натрия и воды оказывается недостаточной для коррекции имеющихся нарушений гемодинамики. Поэтому при нефротическом синдроме, сердечной недостаточности и циррозе печени с асцитом развиваются отеки, поддающиеся лечению антагонистами альдостерона, такими как спиронолактон. Кроме того, секреция альдостерона возрастает при нарушении кровоснабжения юкстагломерулярного аппарата, как это имеет место при быстротекущей (злокачественной) гипертензии или при стенозе почечной артерии. Однако наиболее распространенной причиной вторичного гиперальдостеронизма в настоящее время является прием диуретиков (табл. 5.1).

Недостаточность

Возникновения минералокортикоидной недостаточности можно ожидать после адреналэктомии или при тотальном разрушении коры надпочечников (см. ниже). Описано и редкое состояние первичной и избирательной недостаточности альдостерона, иногда проявляющееся гипотензией, но чаще — бессимптомной гиперкалиемией. Во многих случаях это состояние сопровождало сахарный диабет, но механизмы такой ассоциации еще не расшифрованы.

Кортизол

Избыток (синдром Кушинга, фото 5.1)

Синдром Кушинга — редкое заболевание, поражающее преимущественно женщин в возрасте от 30 до 50 лет. В основе этого синдрома лежит избыточная продукция кортизола корой надпочечников. Клинически сходный синдром возникает при длительном введении высоких доз синтетических аналогов кортизола, применяемых обычно с целью иммуносупрессии.

Избыточная секреция кортизола может быть следствием увеличения продукции гипофизарного кортикотропина (АКТГ), а также эктопической продукции АКТГ или КРГ опухолями, и все это приводит к гиперплазии надпочечников. Избыточная секреция кортизола иногда обусловлена и независимой, автономной его продукцией надпочечниками при их аденоме или раке.

При все чаще практикуемых хирургических операциях на турецком седле в случае гипофиззависимого синдрома Кушинга (обычно называемого болезнью Кушинга) у большинства больных обнаруживаются микро-, а иногда даже макроаденомы. Являются ли они первичными или вторичными (вследствие гиперстимуляции со стороны гипоталамуса), все еще неизвестно. В некоторых опухолях находили активирующие мутации генов рецептора КРГ или вазопрессина. Самой распространенной причиной АКТГ-независимой гиперсекреции кортизола являются аденомы надпочечников; рак этих желез у взрослых встречается редко, но у детей — несколько чаще. Причина редкого состояния (узелковой гиперплазии надпочечников) при болезни Кушинга остается неясной. Не исключено, что периодическая стимуляция надпочечников АКТГ при классической болезни Кушинга вызывает образование множественных узелков, которые затем превращаются в аденомы (табл. 5.2).

Таблица 5.2. Причины синдрома Кушинга (с примерной относительной частотой)

<i>Кортикотропинзависимый синдром Кушинга</i>	
Болезнь Кушинга	64%
Эктопический АКТГ-синдром	13%
Эктопический КРГ-синдром	1%
<i>Кортикотропиннезависимый синдром Кушинга</i>	
Аденома надпочечников	10%
Рак надпочечников	8%
Узелковая гиперплазия	2%
<i>Псевдосиндром Кушинга</i>	
Депрессия	1%
Алкоголизм	1%

Клинические проявления

У одних больных синдром Кушинга ярко проявляется несомненными признаками заболевания, у других наблюдаются лишь отдельные признаки и симптомы (см. фото 5.1). К наиболее распространенным симптомам относятся слабость проксимальных мышц (вследствие стероидной миопатии), боли в спине (вследствие остеопороза), прибавление массы тела (вследствие вызываемого стероидами липогенеза) и угревая сыпь; кроме того, у женщин отмечаются избыточное оволосение (связанное с повышенной секрецией андрогенов) и аменорея (вследствие подавления кортизолом активности гипофизарно-яичниковой оси).

Выраженная атрофия проксимальных мышц с истончением рук и ног придает больным вид «леденца на палочке»; часто бросаются в глаза характерное красное «лунообразное» лицо и фиолетовые полосы растяжения (стрии) в нижней части живота, на плечах и бедрах, являющиеся следствием катаболического действия стероидов на белковые структуры кожи. Дополнительные признаки включают истончение и легкую травмируемость кожи.

Часто отмечаются также гипертензия (вследствие задержки натрия) и гипергликемия (вследствие стимулирующего влияния стероидов на глюконеогенез). В тех редких случаях, когда этот синдром развивается у детей, наблюдается остановка роста (как вследствие торможения кортизолом секреции гормона роста, так и в результате нарушения реакции скелета на ростовые факторы). В тяжелых случаях проявляются минералокортикоидные эффекты кортизола в отношении функции почечных канальцев, вследствие чего гипернатриемии сопутствует гипокалиемия, которая может играть роль в патогенезе мышечной слабости. Однако столь выраженная гипокалиемия обычно имеет место лишь при эктопической продукции АКТГ. Противовоспалительные и иммуносупрессивные эффекты стероидов увеличивают предрасположенность больных к бактериальной инфекции. Наконец, при эктопической продукции АКТГ могут появляться признаки и симптомы, обусловленные самим опухолевым процессом (часто раком бронхов).

В силу избыточной продукции АКТГ при болезни Кушинга, а также при эктопической продукции КРГ и АКТГ может наблюдаться аномальная пигментация тела (как при аддисоновой болезни). Этот признак особенно характерен для эктопических АКТГ-синдромов (при которых уровень АКТГ в крови бывает очень высоким) и для синдрома Нельсона, когда двусторонняя адреналэктомия по поводу болезни Кушинга приводит к неконтролируемому росту исходно существовавшей аденомы гипофиза (см. ниже).

Обследование

Точность диагностических исследований и затраты на них определяются двухэтапным подходом к установлению диагноза.

Подтверждение избытка кортизола. Повышение уровня кортизола в плазме может быть следствием стресса, депрессии и ожирения, поэтому однократное определение этого уровня не имеет никакого диагностического значения. И наоборот, при разовом определении уровень кортизола у больного с синдромом Кушинга может быть нормальным. Хотя в таких случаях часто отмечают потерю суточного ритма секреции кортизола, этот признак недостаточно надежен для установления диагноза. С другой стороны, в отсутствие синдрома Кушинга обычно сохраняется нормальный механизм отрицательной обратной связи между кортизолом и АКТГ. Поэтому можно использовать простой ориентировочный тест — прием больным в полночь 2 мг дексаметазона (ночной супрессивный тест с дексаметазоном); через 9—10 ч уровень кортизола в плазме должен быть ниже 200 ммоль/л. При патологических состояниях, характеризующихся избытком кортизола, этого не происходит. Иногда аналогичное нарушение наблюдается у пожилых и находящихся в состоянии депрессии лиц. Этот тест легко проводить в амбулаторных условиях.

Точнее всего общую продукцию кортизола отражает, вероятно, суточная экскреция свободного кортизола с мочой. При условии аккуратного сбора мочи именно это является наиболее надежным ориентировочным тестом.

Окончательный диагноз. Ни одну из описываемых ниже процедур не следует проводить, не убедившись в аномальности результатов вышеупомянутых тестов.

1. Можно точно определить концентрацию АКТГ. Такое измерение является самым лучшим и непосредственным способом разграничения первичной надпочечниковой и гипофизарной патологии. Однако, хотя у больных с гипофизарной гиперсекрецией АКТГ уровень этого гормона неадекватно высок, такие же или даже еще более высокие его уровни находят при эктопической секреции, поэтому дифференциальная диагностика этих двух состояний бывает очень трудной. При эктопической секреции АКТГ в крови могут присутствовать высокие уровни ПОМК-производных пептидов (см. главу 15), определение которых иногда помогает в таких трудных для дифференциальной диагностики случаях. У больных с опухолями надпочечников уровни АКТГ снижены или вообще не поддаются определению.

2. Поскольку при гипофизависимой болезни Кушинга надпочечники функционируют не совсем автономно, трехдневный

прием дексаметазона по 2 мг каждые 6 ч обычно нормализует содержание кортизола в моче. В то же время при патологии собственно надпочечников, когда они, как правило, функционируют совершенно автономно, такой супрессии не происходит. Тем не менее хорошо известно, что этот тест может давать как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты.

3. Метирапон (метопирон) препятствует гидроксированию 11-дезоксикортизола, что приводит к снижению уровня кортизола в плазме. Введение этого препарата здоровым людям или больным с гипофиззависимой болезнью Кушинга сопровождается повышением содержания АКТГ (что можно определить), а также усилением секреции 11-дезоксикортизола и его метаболитов. Это опять-таки отражает относительную неавтономность функционирования системы. Однако если суть заболевания заключается в автономии надпочечников (аденома или рак) или эктопической секреции АКТГ, то описанная выше реакция надпочечников отсутствует.

Нечто подобное наблюдается и при стимуляции КРГ. Как у здоровых людей, так и у больных с гипофиззависимой болезнью Кушинга реакция АКТГ на КРГ нормальна или даже усилена, тогда как при автономных аденомах или эктопическом АКТГ-синдроме эта реакция отсутствует.

4. Рентгенография черепа при болезни Кушинга редко обнаруживает увеличение турецкого седла. С гораздо большей частотой интраселлярная опухоль выявляется при КТ-сканировании с высоким разрешением или МРИ. Кроме того, для подтверждения гипофизарной этиологии заболевания, равно как и для определения стороны расположения опухоли, можно воспользоваться очень тонкой методикой избирательного отбора проб венозной крови из нижних каменистых пазух.

5. С помощью рентгенографии брюшной полости можно обнаружить кальцификацию надпочечниковой опухоли, а КТ-сканирование или МРИ позволяет непосредственно визуализировать патологический процесс. Иногда необходимо подтвердить типичский диагноз данными трансфеморальной трансортальной ангиографии надпочечников. Можно ретроградно катетеризировать бедренную вену с введением контраста для того, чтобы увидеть очертания опухоли (надпочечниковая венография). Эта методика позволяет также брать пробы крови из надпочечниковых вен для определения кортизола: для опухоли характерен высокий градиент концентраций этого гормона между надпочечниковой и полой венами. Использование конкретных тонких методик обычно зависит от технических возможностей учреждения, в котором обследуется больной.

Гипофиззависимая болезнь Кушинга. В различных центрах по-разному подходят к лечению этого заболевания. После установления его первичной гипофизарной причины все чаще применяют прямое хирургическое вмешательство на гипофизе. Трансфеноидальный трансназальный хирургический подход позволяет осмотреть турецкое седло снизу и избирательно удалить микроаденомы на ранних стадиях болезни, сохранив остаточную функцию гипофиза. Необходимость в более обширной трансфронтальной операции возникает редко.

Существуют и другие способы лечения первичной гипофизарной патологии, в том числе наружное облучение с помощью кобальтовой пушки с подведением к ямке гипофиза примерно 4500 рад (сГр). В отдельных центрах вместо этого имплантируют радиоактивные иттрий или золото или проводят наружное облучение протоновым пучком с циклотрона (что позволяет увеличить локальную дозу облучения). Эффективность таких менее инвазивных методов лечения уступает эффективности хирургической операции. Кроме того, не всегда удается избежать риска лучевого повреждения зрительных нервов и головного мозга, причем высока опасность и таких отдаленных последствий, как прогрессирующее снижение других функций гипофиза. Вероятно, это связано со случайным облучением более радиочувствительного гипоталамуса.

Раньше стандартным методом лечения была двусторонняя адреналэктомия. Однако в 10—25% случаев при этом усиливается рост гипофизарных аденом, вероятно, вследствие «высвобождения» гипофиза из-под ингибиторного влияния кортизола по механизму отрицательной обратной связи. Это приводит к быстрому увеличению турецкого седла из-за инфильтративного роста опухоли, равно как и к нарастанию пигментации ввиду продолжающегося увеличения уровня АКТГ (синдром Нельсона). Хотя все это можно предотвратить предварительным облучением гипофиза, адреналэктомия стала менее актуальным способом лечения при данном типе синдрома Кушинга, за исключением особых случаев.

На основе того, что избыток гипофизарного АКТГ может быть обусловлен гипоталамическим влиянием, предприняты попытки лечить это состояние агонистами дофамина, аналогами соматостатина и антагонистом серотонина ципрагептадином (поскольку оказалось, что секреция АКТГ стимулируется серотонином и ингибируется дофамином). При гипофиззависимой болезни Кушинга с определенным успехом применяют и противогрибковое средство кетоконазол, которое, как выяснилось, одновременно ингибирует биосинтез надпочечниковых гормонов.

Все эти способы иногда используют в качестве основного лечения, но гораздо чаще — как дополнительные средства в тех случаях, когда другие методы не дают полного результата. Для временного ослабления гиперсекреции надпочечниковых гормонов можно применять и вещества, которые прямо ингибируют их биосинтез. Такие вещества описываются в следующем разделе.

Первичные поражения надпочечников (фото 5.2, 5.3). В этих случаях просто удаляют пораженный надпочечник через забрюшинный (задний) разрез. Хотя контрлатеральная железа может быть временно угнетена в силу снижения секреции АКТГ (механизм отрицательной обратной связи), ее функция в конце концов нормализуется. Рак надпочечника в отсутствие метастазов обычно диагностируют только после удаления опухоли и ее гистологического исследования. Поэтому операция может и не приводить к полному излечению синдрома Кушинга. В таких случаях возникает необходимость в дополнительном применении средств, блокирующих надпочечниковый стероидогенез; назначают метирапон (по 500—750 мг каждые 6 ч) или аминоглутетимид (по 250 мг каждые 6—8 ч) порознь или вместе при соответствующем контроле уровня кортизола в плазме. В некоторых случаях дополнительного эффекта удавалось добиться с помощью аналога ДДТ — о'п-ДДД (митотана). Это вещество не только подавляет функцию надпочечников, но и оказывает цитотоксическое действие, приводя в отдельных случаях метастазирующего рака надпочечников к явной, хотя обычно и временной, ремиссии. Однако иногда это достигается ценой тяжелых системных последствий в силу токсичности препарата.

Эктопическая продукция кортикотропина (см. главу 15)

Псевдосиндром Кушинга

Хронический алкоголизм сопровождается рядом клинических проявлений, свойственных избытку кортизола. К ошибочному диагнозу могут приводить такие признаки, как центральное ожирение, стрии, красное апоплексичное лицо, атрофия кожи и повышение артериального давления. Хотя механизм появления этих признаков не совсем ясен, все больше данных указывает на возможную роль избытка КРГ в сочетании с нарушением печеночного клиренса кортизола вследствие вызываемой алкоголем дисфункции печени.

Вторая форма псевдосиндрома Кушинга наблюдается при хронической депрессии (хотя сама депрессия может быть проявлением синдрома Кушинга). Несмотря на возможное отсутствие других клинических признаков, экзогенные стероиды у таких

больных не снижают содержания кортизола в плазме и моче, что свидетельствует о нейроэндокринной стимуляции выделения гипоталамического КРГ. Нормализация психического состояния больных приводит к восстановлению «подавляемости» кортизола.

Недостаточность

Недостаточность коры надпочечников удобно разделить на две категории: первичную недостаточность вследствие заболевания самих надпочечников (аддисонова болезнь) и вторичную, связанную с отсутствием или снижением секреции АКТГ. В последнем случае причиной атрофии надпочечников является либо поражение гипофиза, либо угнетение гипоталамо-гипофизарной оси вследствие предшествующего длительного введения высоких доз экзогенных стероидов.

Важное клиническое различие между этими двумя состояниями заключается в том, что при первом снижается концентрация не только глюкокортикоидов (кортизола), но и минералокортикоидов (альдостерона), тогда как при втором уровень альдостерона остается почти нормальным, поскольку функция клубочковой зоны в физиологических условиях не зависит от АКТГ.

Надпочечниковая недостаточность может проявляться либо как острое состояние, требующее неотложной помощи, либо как хроническое изнурительное состояние, долгое время остающееся нераспознанным. В последнем случае более очевидные острые и подчас критические проявления возникают лишь при стрессе.

Первичная надпочечниковая недостаточность (фото 5.4)

Клинические проявления

Обычные проявления острого состояния — чрезвычайная мышечная слабость и обезвоживание — связаны с дефицитом альдостерона. Это приводит к падению артериального давления, спутанности сознания и даже коме. К счастью, благодаря расширению знаний в этой области и разработке эффективных способов ранней диагностики и лечения такие «аддисонические кризы» стали довольно редким явлением. Хроническая же надпочечниковая недостаточность развивается исподволь и вначале имеет неспецифические проявления, включая утомляемость, слабость, потерю аппетита, неопределенные боли в животе и похудание, иногда с головокружениями. Более специфическим признаком является усиленная пигментация, особенно на открытых частях

Таблица 5.3. Причины первичной надпочечниковой недостаточности

Хроническая первичная надпочечниковая недостаточность (аддисонова болезнь):

- Наиболее частая причина — аутоиммунный адреналит, в 30% случаев сопровождающийся другими аутоиммунными заболеваниями, такими как пернициозная анемия и тиреоидит.
- Туберкулез надпочечников.
- Пневмоцистная инфекция (как осложнение СПИДа).
- В редких случаях — метастазы рака, амилоидоз, грибковая инфекция, гемохроматоз.

Острая первичная надпочечниковая недостаточность:

- Любый случай хронической первичной надпочечниковой недостаточности при инфекционном или хирургическом стрессе.
- Септицемия с кровоизлиянием в надпочечники (синдром Уотерхауза — Фридериксена); часто следствие менингококковой септицемии.
- После двусторонней адrenaлэктомии в отсутствие заместительной терапии.
- Кровоизлияние в надпочечники при передозировке антикоагулянтов или при тазовом предлежании плода.
- Стероидная терапия в тех случаях, когда при стрессе не увеличивают прием стероидов.

тела, трущихся местах или ладонных складках. Аналогичную пигментацию можно заметить на слизистой оболочке рта, рубцах, шрамах и на конъюнктиве. Эти клинические проявления — прямой результат стимуляции меланоцитов кортикотропином. У некоторых больных наблюдаются резко выделяющиеся депигментированные участки кожи (витилиго), отражающие сопутствующие иммунологические нарушения.

Снижение артериального давления связано с потерей натрия и жидкости вследствие дефицита альдостерона, тогда как «падение сосудистого тонуса» относят на счет низкого уровня в плазме не только альдостерона, но и кортизола. Уменьшение объема крови приводит к возникновению постуральной гипотензии, а приступы гипогликемии связаны с ослаблением глюконеогенеза, характерным для глюкокортикоидной недостаточности. Важно подчеркнуть, что это состояние все чаще диагностируется и в отсутствие перечисленных признаков; единственным клиническим симптомом может быть повышенная утомляемость.

Хотя самой распространенной причиной первичной надпочечниковой недостаточности является аутоиммунный адреналит (как часть тиреогастрической группы аутоиммунных нарушений), это состояние может иметь и другие причины (табл. 5.3). Соответственно, возникают и дополнительные клинические симптомы, связанные с основным патологическим процессом.

Обследование

При обычном обследовании можно обнаружить ожидаемое снижение уровня натрия и повышение концентрации калия в плазме. Однако это наблюдается не всегда, особенно на ранних стадиях заболевания.

Ориентировочным критерием является реакция на внутримышечное или внутривенное введение аналога АКТГ — тетракозактрина. В норме уровень кортизола в плазме должен возрасти как минимум на 250 нмоль/л над исходным и через 30 мин составлять не менее 550 нмоль/л. Отсутствие такой реакции указывает на аддисонову болезнь. Этот тест легко выполним в амбулаторных условиях. Базальный уровень кортизола может оставаться нормальным из-за максимальной стимуляции коры надпочечников высоким количеством эндогенного АКТГ. Поэтому базальный уровень кортизола (при разовых определениях), суточные его колебания и даже суточная экскреция с мочой могут находиться в рамках нормы.

После получения аномальных результатов «короткого» тетракозактринового теста обычно определяют уровень АКТГ в плазме, повышение которого имеет диагностическое значение при аддисоновой болезни. Иногда для подтверждения неспособности надпочечников реагировать на максимальную стимуляцию пытаются продлить тетракозактриновый тест путем длительной инфузии или повторных внутримышечных инъекций этого соединения.

При аутоиммунном адреналите в 90 % случаев обнаруживается высокий титр антител к надпочечникам, что редко наблюдается при других деструктивных или инфильтративных процессах в надпочечниках.

Для выявления менее распространенных причин аддисоновой болезни могут потребоваться и другие исследования.

Лечение

Лечение острого аддисонического криза с падением артериального давления заключается во внутривенном введении 2—4 л обычного солевого раствора в течение первых 24 ч для коррекции как гиповолемии, так и дефицита натрия. Одновременно путем непрерывной внутривенной инфузии вводят гидрокортизон в дозе 200—400 мг в сутки, постепенно уменьшая дозу по мере клинического улучшения.

Длительная заместительная терапия глюкокортикоидами предусматривает назначение кортизола дробными дозами от 20 до 30 мг в сутки с обязательным добавлением минералокортикоида фторкортизола по 0,05—0,2 мг в сутки. Вначале часто использу-

ют дозы глюкокортикоидов, в 2—3 раза превышающие базальные потребности, чтобы как можно скорее насытить ими организм и добиться более быстрого восстановления состояния. Следует избегать чрезмерно длительной передозировки этих препаратов, так как иначе у детей может нарушиться рост, а у взрослых — развиться остеопороз.

Точно подобрать заместительную дозу трудно; при этом все еще полагаются на клиническое впечатление и используют минимальную дозу кортизола, способную восстановить хорошее самочувствие. Делались попытки более точного подбора дозы на основе уровня кортизола в плазме или суточной его экскреции с мочой и/или суточного профиля АКТГ; пытались также вводить кортизол в определенное время, чтобы имитировать физиологический ритм его секреции. Однако это часто приводит к передозировке, чреватой отдаленными последствиями для организма. При подборе заместительных доз фторкортизола можно ориентироваться на результаты определения ренина в плазме, но опять-таки полная нормализация активности ренина иногда сопровождается повышением артериального давления и отеками.

Поскольку у больных во время стресса секреция надпочечниковых гормонов не возрастает, они остаются беззащитными перед такими стрессорными ситуациями, как инфекция, хирургическая операция или травма. Поэтому они должны знать о необходимости втрое увеличивать заместительную дозу принимаемых ими стероидов в периоды стресса и носить с собой специальную карточку с указанием своего заболевания, что позволит при несчастном случае парентерально ввести стероиды. Необходимо часто проверять и повторно инструктировать больных в отношении этих мер предосторожности. При острых тяжелых заболеваниях дополнительно вводят кортизол внутримышечно в дозе 100 мг 3 раза в сутки, а иногда прибегают к постоянной инфузии этого гормона.

Вторичная надпочечниковая недостаточность: эффекты приема стероидов с лечебной целью

Стероидная терапия является частой причиной вторичной надпочечниковой недостаточности. Поскольку аналоги кортикостероидов применяются в лечении многих иммунологических нарушений, важно представлять себе их эндокринные и иные эффекты.

Применяемые дозы стероидов могут быть настолько большими, что способны надолго обусловить частичное или полное угнетение гипофизарно-надпочечниковой оси (с изменениями не

только в коре надпочечников, но и в гипофизе). Такое угнетение возникает при любой дозе, примерно соответствующей физиологическим заместительным эквивалентам (5 мг преднизолона, 0,5 мг бетаметазона или дексаметазона в сутки) или превышающей их, и, если лечение продолжалось более 2—3 мес, его отмена будет в той или иной степени сопровождаться надпочечниковой недостаточностью. Хотя в таких случаях эндогенная секреция стероидов иногда удовлетворяет базальную потребность в них, дополнительный стресс (инфекция или хирургическое вмешательство) еще долго будет требовать кратковременного экзогенного введения стероидов. После непрерывного приема стероидов более 1,5—2 лет иногда вообще не происходит полного восстановления гипофизарно-надпочечниковой оси, и в таких случаях больным приходится пожизненно оставаться на физиологических дозах заместительной стероидной терапии.

«Освобождение» от супрессивного действия экзогенных стероидов — процесс, по-видимому, стадийный. Вначале восстанавливается гипофизарная секреция АКТГ и лишь через то или иное время — реакция кортизола на АКТГ. Такое позднее восстановление функции гипофизарно-надпочечниковой оси после ее экзогенного угнетения представляется уникальным явлением, так как и гипофизарно-гонадная, и гипофизарно-тиреоидная ось восстанавливаются почти сразу же даже после 10—15-летнего приема половых или тиреоидных гормонов.

Если применение кортикостероидов с лечебной целью решено отменить, то для определения степени супрессии гипофизарно-надпочечниковой оси ее состояние проверяют путем проб с инсулиновой гипогликемией или тетракозактрином. На основании результатов таких проб оценивают необходимость продолжения заместительной стероидной терапии. На практике используют более прагматичный подход: когда необходимость в иммуносупрессивной терапии отпадает, дозы вводимых стероидов постепенно уменьшают до нуля. При появлении у больного симптомов стероидной недостаточности (утомляемости, анорексии и гипотензии) ему назначают физиологические заместительные дозы этих препаратов (лучше всего гидрокортизон по 10 мг каждые 12 ч) в течение 4—6 мес, а затем лечение отменяют. При отсутствии же у больного симптомов надпочечниковой недостаточности постоянную заместительную терапию не проводят, а рекомендуют ему в периоды интеркуррентных заболеваний, хирургического или эмоционального стресса на протяжении последующих 6—12 мес принимать «стрессорные» дозы стероидов (например, преднизолон по 5 мг каждые 8 ч). Считается, что за это время происходит полное восстановление функции гипофизарно-надпочечниковой оси.

Вредные эффекты терапевтических доз кортикостероидов

При кортикостероидной терапии обычно наблюдается не только торможение гипофизарно-надпочечниковой оси, но и ряд других нежелательных эффектов. Они имитируют клиническую картину синдрома Кушинга, причем большинство из них зависит от доз и длительности лечения. Наиболее существенные из таких эффектов перечислены ниже.

1. Пептические язвы со склонностью к кровотечениям и скрытой перфорации; применение ингибиторов H_2 -рецепторов или протонного насоса предотвращает это осложнение.
2. Иногда (даже на первом году лечения) развивается остеопороз. Одновременное применение бифосфонатов снижает риск этого осложнения (см. главу 10).
3. Могут проявляться или приобретать более тяжелое течение сахарный диабет и гипертензия; профилактические средства отсутствуют.
4. У детей может нарушаться процесс роста (см. главу 13).
5. Замедляется процесс заживления ран, и возрастает восприимчивость к инфекционным заболеваниям.
6. Иногда развивается бессосудистый некроз костей (обычно головки бедра).
7. Иногда возникают психические отклонения (особенно депрессия и психоз).
8. Может иметь место миопатия, поражающая обычно проксимальные мышцы тазового пояса.

В тех случаях, когда невозможно отказаться от длительной стероидной терапии, предпринимаются попытки уменьшить риск перечисленных осложнений. Этот риск, по-видимому, не зависит от типа стероида, хотя большая вероятность осложнений существует при применении длительно действующих препаратов, поэтому наилучшим средством может оказаться дефлазакорт. Показано также, что в некоторых случаях помогает использование схемы приема стероидов через день.

Нарушения синтеза надпочечниковых стероидов

Врожденные ферментативные дефекты, приводящие к нарушению синтеза кортизола и альдостерона, иногда проявляются клинически. Такие синдромы достаточно редки, хотя небольшие нарушения могут оставаться и невыявленными.

Соответствующие дефекты имеют два основных следствия. Во-первых, дефицит гормонов, образующихся дистальнее ферментативного блока, приводит к выпадению их действия на секре-

цию АКТГ по механизму отрицательной обратной связи. Во-вторых, из-за повышенной концентрации АКТГ в плазме активируются АКТГ-зависимые пути биосинтеза других гормонов, продукция которых не требует участия дефектного фермента; это обычно приводит к избыточному образованию и чрезмерной секреции андрогенов и минералокортикоидов (см. рис. 5.2). Кроме того, вследствие длительной гиперстимуляции АКТГ происходит гиперплазия желез, что и обусловило появление диагностического термина «врожденная гиперплазия надпочечников» (ВГН). Клинические проявления зависят от тяжести того или иного дефекта, который иногда бывает столь слабым, что для его биохимического выявления приходится дополнительно вводить экзогенный кортикотропин.

Почти всегда такие нарушения обусловлены дефектом единичного гена, передающимся как аутосомный рецессивный признак. Мутантные гены, ответственные за относительно распространенный дефицит 21-гидроксилазы, выявляются с частотой 1:50. Поэтому вероятность вступления в брак двух гетерозигот составляет 1:2500. Если вероятность гомозиготного потомства — 1:4, распространенность этого типа врожденной гиперплазии надпочечников должна составлять примерно 1:10 000 новорожденных. Изменение активности микросомального и митохондриального P-450-ферментов (каждый из которых отвечает за определенный этап биосинтеза кортизола) вследствие делеций соответствующих генов создает биохимический блок. Выявление генетического дефекта у потомка позволяет определять носительство патологического гена по результатам анализа ворсинок плаценты при последующих беременностях. Это в свою очередь дает шанс как можно раньше устанавливать диагноз (и начинать лечение). Показано, что кортикостероидная терапия во время беременности предотвращает рождение плода с «двойственными» гениталиями.

Недостаточность 21-гидроксилазы (фото 5.5)

Этот дефект обуславливает 95 % случаев врожденной гиперплазии надпочечников и почти такой же процент случаев «двойственности» гениталий у женщин. Ген, кодирующий 21-гидроксилазу (CYP21B), расположен на коротком плече 6-й хромосомы в тесной близости к генам, кодирующим HLA-B и HLA-DR. У гомозигот имеет место тяжелая недостаточность фермента, в силу которой 17 α -гидроксипрогестерон и прогестерон не превращаются соответственно в 11-дезоксикортизол и 11-дезоксикортикостерон; возникает глюкокортикоидная и (в той или иной степени) минералокортикоидная недостаточность. В результате под непосредственным влиянием повышенного уровня АКТГ избыток субстратов направляется на путь синтеза и секреции андрогенов.

Клинические проявления

В тяжелых случаях ребенок женского пола рождается с явно мужскими наружными гениталиями, что ведет к неправильному определению пола. Через несколько дней из-за недостаточности кортикозола возникают рвота и обезвоживание, и, если быстро не установить диагноз и не начать заместительную стероидную терапию, может наступить смерть. Подобным же образом заболевание протекает у новорожденных мужского пола, но гениталии у них сохраняют соответствующий полу вид.

В менее тяжелых случаях, когда выраженные нарушения метаболизма отсутствуют, заболевание может долгое время оставаться нераспознанным. У девочек вызванные андрогенами гипертрофия клитора и сращение половых губ имитируют нормальные мужские гениталии, а на проксимальное расположение наружного отверстия уретры (гипоспадия) не всегда обращают внимание. Диагноз в таких случаях часто устанавливается лишь позднее, когда у девочек отмечаются гипертрофия мышц, снижение тембра голоса и избыточное оволосение (псевдогермафродитизм). В некоторых случаях имеется столь полная андрогенизация, что девочек растят, как мальчиков, а диагноз устанавливается лишь при обнаружении бесплодия! Единственным проявлением заболевания у мальчиков может быть преждевременное половое развитие.

В самых легких случаях у женщин имеется лишь гирсутизм (практически без увеличения клитора), и они обращаются к врачу по поводу аменореи только в позднем подростковом или даже двадцатилетнем возрасте. У мужчин единственным проявлением такого минимального нарушения биосинтеза гормонов может быть бесплодие. В обоих этих случаях речь идет, вероятно, о гетерозиготной форме патологии.

Обследование

1. При тяжелой («сольтеряющей») форме находят гипонатриемию и (иногда) гиперкалиемию. Менее тяжелую недостаточность минералокортикоидов можно обнаружить путем определения активности ренина в плазме.

2. При женском генотипе (XX) в окрашенном мазке со слизистой оболочки щек выявляют ядерные тельца Барра и у любого ребенка с сомнительным полом определяют кариотип в клеточной культуре лейкоцитов крови.

3. Концентрация 17α -гидроксипрогестерона в плазме и экскреция с мочой его метаболита прегнантриола повышены, причем оба показателя полностью нормализуются после введения физиологических доз экзогенных кортикостероидов.

В менее отчетливых случаях (обычно у девочек старшего возраста с гирсутизмом) гетерозиготное состояние характеризуется нормальным или чуть повышенным уровнем 17α -гидроксипрогестерона, и единственное, что можно обнаружить, — это чрезмерное возрастание его уровня при стимуляции АКТГ.

4. Менее специфическое исследование, каким является определение костного возраста, обнаруживает отставание паспортного возраста от костного, что обусловлено чрезмерной продукцией андрогенов.

Лечение

В острых ситуациях для спасения жизни необходима регидратация путем внутривенного введения солевого раствора с добавлением кортикостероидов. Затем переходят на пероральное введение глюкокортикоидов и (иногда) минералокортикоидов (фторкортизон по 0,05—0,1 мг в сутки).

В менее тяжелых случаях, выявляемых в более позднем возрасте, применяют кортизол в дозах 10—50 мг в сутки, причем вечерняя доза должна быть несколько выше утренней, чтобы подавить преимущественно ночную физиологическую секрецию АКТГ.

У больных в постпубертатном возрасте более эффективное подавление секреции АКТГ и соответственно андрогенов достигается назначением кортикостероидов длительного действия (дексаметазон дозой 0,25—0,75 мг в сутки). Детям же дексаметазон противопоказан, так как его дозы, подавляющие функцию гипофиза, могут приводить к замедлению роста.

Заместительную терапию проводят, контролируя уровни 17α -гидроксипрогестерона в плазме или прегнантриола в моче, которые при правильной дозе глюкокортикоидов должны снижаться до нормы. У детей с потерей соли при рождении иногда приходится в более позднем возрасте продолжать лечение фторкортизоном в указанных выше дозах. Однако у некоторых таких детей происходит как бы «созревание» дефицитного фермента, и потребность в продолжении заместительной минералокортикоидной терапии исчезает.

Всех больных инструктируют относительно необходимости утраивать принимаемую ими дозу глюкокортикоидов в периоды интеркуррентных стрессов, поскольку здесь существует та же опасность, что и при недостаточности коры надпочечников, характерной для аддисоновой болезни. Обычно удается обеспечить больным нормальную продолжительность жизни и фертильность, хотя в поздно выявленных случаях иногда приходится проводить пластические операции на гениталиях. Поздно выявляемые «компенсированные» случаи, когда половая принадлежность уже ус-

тановлена, обычно не требуют лечения; у таких индивидов сохраняется способность надпочечников отвечать на стресс повышением секреции глюкокортикоидов.

Недостаточность 11 β -гидроксилазы

При данном состоянии снижается синтез как кортизола, так и альдостерона. Возрастающий в результате этого уровень АКТГ стимулирует сохранившиеся метаболические пути, что приводит к избыточной продукции андрогенов. Усиление секреции 11-дезоксикортикостерона создает избыток минералокортикоидов.

Клинические проявления

Клиническая картина опять-таки сводится к вирилизации, проявляющейся в детстве или в более позднем возрасте. Потеря соли отсутствует, но гипертензия наблюдается почти во всех случаях.

Обследование

Уровень 17 α -гидроксипрогестерона обычно повышен в меньшей степени, чем при недостаточности 21-гидроксилазы. Возрастают содержание 11-дезоксикортизола в плазме и экскреция его тетрагидропроизводного с мочой.

Лечение

Как и при недостаточности 21-гидроксилазы, назначают глюкокортикоиды. При оптимальных заместительных дозах удается ликвидировать и вирилизацию, и гипертензию.

Прочие редкие ферментативные нарушения

Недостаточность 17-гидроксилазы приводит к снижению уровня кортизола, андрогенов и эстрогенов на фоне синтеза минералокортикоидов, усиленного под влиянием АКТГ. Клинически у лиц того и другого пола имеет место гипогонадизм с гипертензией и (иногда) гипокалиемией. Введение кортикостероидов нормализует уровень кортизола и артериальное давление. Однако нарушение продукции половых гормонов у мужчин обычно требует дополнительного введения андрогенов.

Недостаточность 3 β -дегидрогеназы приводит к снижению синтеза всех основных кортикостероидов: кортизола, альдостерона, тестостерона и эстрогенов. Заболевание проявляется низким артериальным давлением, уменьшением объема внеклеточной жидкости и гипонатриемией. Такие больные выживают редко.

Нефункционирующие аденомы надпочечников

Широкое использование КТ-сканирования и МРИ привело к тому, что при исследовании органов брюшной полости по совершенно иным поводам иногда выявляются так называемые «инциденталомы» надпочечников. Диагностика и терапия в таких случаях сталкиваются с большими трудностями. Почти всегда при этом отсутствуют какие-либо клинические и биохимические признаки нарушения функции надпочечников (хотя обычно проводится систематическое тестирование на избыток альдостерона, кортизола и катехоламинов). Чаще всего врачи рекомендуют повторную визуализацию через 6—12 мес. Примерно 25 % больных в конце концов подвергаются хирургической операции — либо потому, что опухоль увеличивается в размерах, либо из-за обеспокоенности больных (или врачей). Как правило, в этих случаях находят нефункционирующую доброкачественную аденому коры надпочечников.

По данным аутопсий, распространенность таких доброкачественных опухолей, причем не только в надпочечниках, но и в гипофизе, составляет примерно 5—10 %.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

ФИЗИОЛОГИЯ

- Gutkowska, J. and Nemer, M.* (1989) Structure, expression and function of atrial natriuretic factor and extraatrial tissues. *Endocrine Reviews*, **10**, 519—536.
- Jacobson, L. and Sapolsky, R.* (1991). The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrine Reviews*, **12**, 118—34.
- Skott, O. and Jensen, B.L.* (1993). Cellular and intrarenal control of renin secretion. *Clinical Science*, **84**, 1—10.
- Walker, B.R. and Williams, B.C.* (1992). Corticosteroids and vascular tone; mapping the messenger maze. *Clinical Science*, **82**, 597—605.

КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

- Bockman, R.S. and Weinerman, S.A.* (1990). Steroid-induced osteoporosis. *Orthop. Clinics North America*, **21**, 97—107.
- Derksen, J., Nagesser, S.K., Meinders, A.A., et al.* (1994). Identification of virilizing adrenal tumours in hirsute women. *New England Journal of Medicine*, **331**, 968—73.
- Edwards, C.R.W.* (1991). Lessons from liquorice. *New England Journal of Medicine*, **325**, 1242—3.
- Gordon, R.D.* (1994). Mineralocorticoid hypertension. *Lancet*, **344**, 240—3.
- Migeon, C.J. and Donohue, P.A.* (1991). Congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: its molecular basis and remaining therapeutic problems. *Endocrinology Metabolism Clinics North America*, **20**, 277—96.

- Miller, W.L. (1994). Genetics, diagnosis and management of 21-hydroxylase deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **78**, 241–6.
- Oelkers, W., Diederich, S., and Bahr, V. (1992). Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: ACTH test and measurement of plasma ACTH, renin and aldosterone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **75**, 259–64.
- Orth, D.N. (1995). Medical progress: Cushing's syndrome. *New England Journal of Medicine*, **332**, 791–803.
- Osella, G., Terzolo, M., Borretto, G., et al. (1994). Endocrine evaluation of the incidentally discovered adrenal mass (incidentalomas). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **79**, 1532–9.
- Reznek, R.H. and Armstrong, P. (1994). The adrenal gland: imaging procedures. *Clinical Endocrinology*, **40**, 561–76.
- White, P.C. (1994). Disorders of aldosterone biosynthesis and action. *New England Journal of Medicine*, **331**, 250–8.
- Yanovski, J.A. (1994). Glucocorticoid action and the clinical features of Cushing's syndrome. *Endocrinology Metabolism Clinics North America*, **23**, 487–509.

Мозговое вещество надпочечников

ФИЗИОЛОГИЯ

Мозговое вещество надпочечников составляет сердцевину надпочечных желез, располагающихся над верхним полюсом каждой почки. Это вещество секретирует катехоламины, которые у человека на 80 % состоят из адреналина (эпинефрина), остальное приходится на долю норадреналина (норэпинефрина) и небольшого количества дофамина. Мозговое вещество надпочечников не является необходимой для жизни железой, так как его функцию может компенсировать возрастающая активность симпатической нервной системы.

Анатомия, гистология и эмбриология

Мозговое вещество надпочечников образуется в эмбриогенезе из нервного гребешка и состоит из содержащих гранулы клеток, называемых хромаффинными. Имеющиеся гистологические данные позволяют говорить о существовании двух типов таких клеток: синтезирующих соответственно адреналин и норадреналин. Примерно 80 % хромаффинных клеток в мозговом веществе надпочечников принадлежат, по-видимому, к адреналинсинтезирующему типу.

Кровоснабжение надпочечников осуществляется ветвями почечных и диафрагмальных артерий (и в незначительной степени — ветвями самой аорты), которые достигают наружной капсулы железы. Основная часть крови из капиллярного сплетения под этой капсулой поступает в синусы, проходящие сквозь ткань коркового слоя, перфузируя лежащие по пути клетки. Таким образом, кровь, достигающая мозгового вещества, оказывается частично лишенной кислорода, но содержит довольно высокую концентрацию гормонов, секретируемых клетками коркового слоя надпочечников. Имеются и две мелкие артерии, которые прямо питают мозговое вещество чисто артериальной кровью из субкапсулярного сплетения. Венозная кровь собирается в центральную надпочечниковую вену, которая проходит вдоль оси железы. Мозговое вещество надпочечников иннервируется преганглионарными симпатическими волокнами, оканчивающимися непосредственно на хромаффинных клетках. Таким образом, глав-

ным стимулятором секреции гормонов мозгового вещества является выделяемый преганглионарными симпатическими волокнами нейротрансмиттер — ацетилхолин.

Функциональная роль мозгового вещества надпочечников

Физиологическая роль мозгового вещества надпочечников остается неясной, так как его удаление не влечет за собой каких-либо видимых нарушений гомеостаза. Более того, чувствительность тканей к симпатической стимуляции при этом даже возрастает. Тем не менее, секреция катехоламинов в кровь может быть важным механизмом усиления эффектов симпатической нервной системы, который не только увеличивает продолжительность последних, но и обеспечивает повышение концентрации энергетических субстратов в крови за счет прямого метаболического действия адреналина крови. Эти метаболические эффекты определяют разницу между гормоном (адреналином), который через кровь поступает ко всем клеткам организма, и норадреналином, который высвобождается преимущественно нервными окончаниями и действует только на клетки, обладающие симпатической иннервацией.

Выделение катехоламинов из мозгового вещества надпочечников как проявление общей симпатической стимуляции играет, вероятно, особенно важную роль в чрезвычайных обстоятельствах и при стрессе (ситуация «страх — борьба — бегство», впервые описанная Кенноном в 1920 г.).

Катехоламины

Синтез, запасание и секреция

Катехоламины (дофамин, норадреналин и адреналин) синтезируются в головном мозге, в окончаниях постганглионарных симпатических нервов и в хромоаффинной ткани (например, мозговое вещество надпочечников). Путь синтеза этих соединений начинается с аминокислоты тирозина (получаемого преимущественно с пищей, хотя важное значение имеет и его образование путем гидроксирования фенилаланина в печени). В результате гидроксирования тирозина образуется L-дофа (диоксифенилаланин), который подвергается декарбоксилированию с образованием дофамина; после гидроксирования дофамина образуется норадреналин. Последний путем метилирования под действием фермента фенилэтанолламин-N-метилтрансферазы может превращаться в адреналин. Фенилэтанолламин-N-метилтрансфераза присутствует только в мозговом веществе надпочечников, органе Цу-

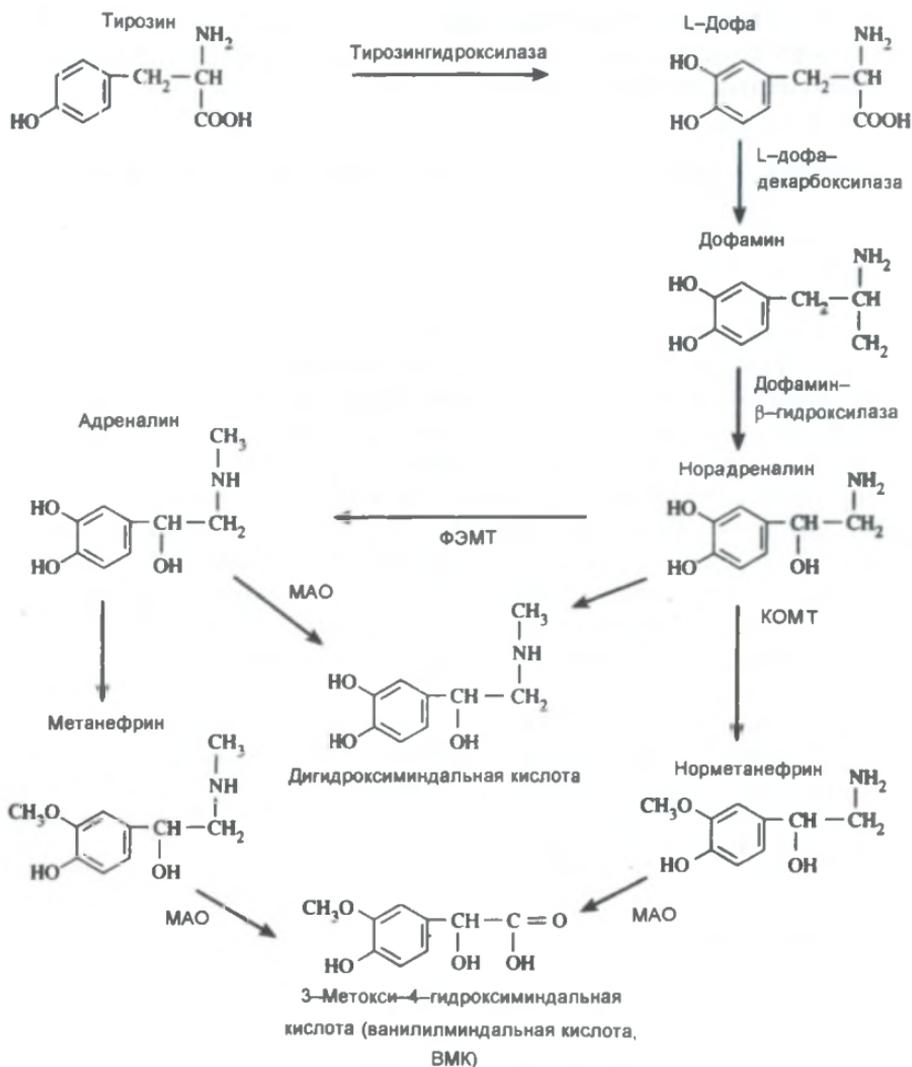


Рис. 6.1. Схема синтеза и распада катехоламинов мозгового вещества надпочечников — адреналина и норадреналина. (КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза; MAO — моноаминоксидаза; ФЭМТ — фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза.)

курандля и (в очень небольшом количестве) в головном мозге (рис. 6.1). Чрезвычайно высокая местная концентрация глюкокортикоидов, попадающих из коркового слоя надпочечников в их мозговое вещество через систему венозных синусов, стимулирует реакцию метилирования.

Катехоламины запасаются в гранулах хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников, и их секреция (путем экзоцитоза) стимулируется ацетилхолином, высвобождающимся

из окончаний преганглионарных симпатических нервов. Поэтому хромаффинные клетки можно рассматривать как своеобразные постганглионарные волокна симпатических нервов, способные выделять свои катехоламины непосредственно в кровотоки.

Прямая электрическая стимуляция определенных областей гипоталамуса, вызывающая общую активацию симпатической нервной системы (с выделением норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических нервов), сопровождается и выбросом катехоламинов из мозгового вещества надпочечников в системный кровоток. У человека мозговое вещество выделяет в основном адреналин, тогда как из окончаний постганглионарных симпатических нервов выделяется норадреналин. Интересно отметить, что при прямой электрической стимуляции отдельных участков гипоталамуса можно наблюдать избирательный выброс катехоламинов из мозгового вещества: при стимуляции одних областей секретируется только норадреналин, тогда как при стимуляции других — только адреналин. Такие наблюдения указывают на различие нервных путей, связывающих гипоталамус с разными клетками мозгового слоя надпочечников, что и определяет возможность выделения этой железой либо того, либо другого катехоламина.

В хромаффинных клетках найдены также другие биологически активные соединения: энкефалины, нейропептид Y, галанин и вазопрессин. Эти пептиды присутствуют вместе с катехоламинами и, вероятно, высвобождаются из тех же гранул после действия ацетилхолина на мембрану хромаффинной клетки.

Эффекты

Стимуляция мозгового вещества надпочечников и симпатических нервов в целом имеет сходные последствия. Однако в ряде тканей адреналин и норадреналин действуют по-разному. Это обусловлено существованием по меньшей мере двух разных видов рецепторов (α и β), обладающих разной чувствительностью к различным катехоламинам. Согласно такой классификации, α -рецепторы обладают равной чувствительностью к адреналину и норадреналину, тогда как β -рецепторы сильнее реагируют на адреналин и, как правило, менее чувствительны к норадреналину. Однако это чересчур упрощенное представление. Более современная классификация различает разные подвиды α - и β -рецепторов: α_1 и α_2 , с одной стороны, и β_1 , β_2 и β_3 , с другой. Основные системы организма, реагирующие на адреналин и норадреналин, целесообразно рассмотреть отдельно.

Сердечно-сосудистая система

- (1) *Частота сердечных сокращений*: возрастает под действием как адреналина, так и норадреналина (положительный хронотропный эффект, реализующийся через β_1 -рецепторы, которые связывают оба катехоламина).
- (2) *Сила сокращений сердечной мышцы*: возрастает под действием как адреналина, так и норадреналина (положительный инотропный эффект, также реализующийся через β_1 -рецепторы).
- (3) *Коронарный кровоток*: неизвестно, увеличивает ли адреналин или норадреналин коронарный кровоток у человека.
- (4) *Кровеносные сосуды кожи, слизистых оболочек и внутренних органов*: суживаются под действием адреналина и норадреналина.
- (5) *Кровеносные сосуды скелетной мускулатуры*: сужаются под действием норадреналина (через α_1 -рецепторы), но расширяются под действием адреналина (через β_2 -рецепторы).

Под влиянием норадреналина (вследствие его генерализованного вазоконстрикторного эффекта) возрастает периферическое сопротивление кровотоку. Вместе с повышением ударного объема это приводит к увеличению систолического и диастолического давления, а тем самым — и среднего артериального давления. Повышение среднего артериального давления стимулирует барорецепторы каротидного синуса и дуги аорты, откуда возбуждающие импульсы поступают в центр продолговатого мозга, рефлекторно замедляющий деятельность сердца через блуждающий нерв (вагус). Влияние вагуса «пересиливает» исходную тахикардию. Адреналин же действует на сердце таким образом, что систолическое артериальное давление возрастает, но диастолическое может снижаться; поэтому среднее артериальное давление под влиянием адреналина либо не меняется, либо незначительно увеличивается. Поскольку адреналин расширяет сосуды скелетной мускулатуры, это компенсирует его вазоконстрикторный эффект в коже и внутренних органах, и периферическое сопротивление снижается. В то же время диастолическое давление может и не снижаться, так как возрастает ударный объем сердца. Хотя барорецепторы обычно реагируют на повышение пульсового давления увеличением частоты генерируемых ими импульсов, тахикардия, обусловленная прямым действием адреналина на сердечную мышцу, все же сохраняется, поскольку идущая от барорецепторов стимуляция оказывается недостаточной, чтобы вызвать рефлекторное снижение частоты сердечных сокращений.

Система дыхания

Как симпатическая стимуляция (или введение норадреналина), так и адреналин вызывают расширение бронхов и бронхиол, расслабляя бронхиальные и бронхиоллярные мышцы. Однако адреналин является более мощным бронходилататором, чем норадреналин, поскольку он сильнее влияет на β_2 -рецепторы.

Желудочно-кишечный тракт

Адреналин и норадреналин расслабляют гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта (снижают его тонус) и угнетают перистальтику; сфинктеры привратника и подвздошной кишки сокращаются.

Центральная нервная система

Адреналин активирует восходящую ретикулярную систему («пробуждающий» эффект). У человека он также вызывает чувство тревоги, усиление дыхания и грубый тремор пальцев. Норадреналин, по-видимому, действует в этом отношении гораздо слабее.

Кровь

Адреналин увеличивает время свертывания (вероятно, за счет повышения активности фактора V). Он также увеличивает число эритроцитов и концентрацию гемоглобина, равно как и концентрацию белка в плазме. Считается, что эти эффекты отражают просто сгущение крови вследствие перемещения жидкости из кровяного русла в интерстициальное пространство. Число эозинофилов под влиянием адреналина уменьшается, хотя этот эффект может быть опосредован кортизолом, секретлируемым корой надпочечников (см. главу 5). Норадреналин, по-видимому, не влияет на систему крови.

Обмен веществ

Углеводы. Адреналин, действуя на печень, а также на поджелудочную железу (см. главу 11), вызывает гипергликемию. В печени он усиливает гликогенолиз и гликонеогенез. Поскольку в печеночной ткани присутствует фосфатаза, глюкозо-6-фосфат (образующийся при гликогенолизе) гидролизуется в глюкозу, которая может затем диффундировать в кровь. Адреналин усиливает гликогенолиз и в скелетных мышцах, но так как в них фосфатаза отсутствует, метаболизм глюкозо-6-фосфата приводит к об-

разованию молочной кислоты. Последняя поступает в печень, где вновь превращается в глюкозу.

Хотя норадреналин обладает слабым прямым действием на обмен глюкозы, оба катехоламина ингибируют опосредованную глюкозой секрецию инсулина β -клетками панкреатических островков Лангерганса (см. главу 11). Считается, что это действие реализуется через α -рецепторы. Действительно, стимуляция β -рецепторов островковых клеток, по-видимому, усиливает реакцию инсулина на другие стимулы.

Жиры. Адреналин и (в меньшей степени) норадреналин повышают липолитическую активность в жировой ткани (и мышцах), приводя к возрастанию концентрации свободных жирных кислот в плазме. Этот эффект опосредуется β_2 -рецепторами. Адреналин увеличивает общее потребление кислорода (калоригенный эффект) и повышает основной обмен.

Глаз

Адреналин (и в меньшей степени норадреналин) расширяет глазной зрачок за счет сокращения радиальных гладких мышц.

Метаболизм и экскреция

Катехоламины крови захватываются главным образом окончаниями постсинаптических нервов (где они либо запасаются в гранулах, либо инактивируются), а также печенью и почками (где они только инактивируются). Двумя основными ферментами, принимающими участие в инактивации катехоламинов, являются моноаминоксидаза (МАО) и катехол-*O*-метилтрансфераза (КОМТ). Первый из этих ферментов (МАО) локализуется в митохондриях нервных аксонов, а второй (КОМТ) — на постсинаптических клеточных мембранах, а также в печени и почках. Под действием КОМТ катехоламины превращаются в метадреналин (метанефрин) и норметадреналин (норметанефрин). Оба метаболита могут прямо выводиться с мочой, но могут подвергаться конъюгированию, выделяясь в виде глюкуронидов и сульфатов, или окислению — с образованием промежуточного альдегида и экскрецией в виде 3-метокси-4-гидроксиминдальной (ванилилминдальной, ВМК) кислоты. Несколько меньшая часть промежуточного альдегида восстанавливается до 4-гидрокси-3-метоксифенилгликоля (ГМФГ). Образование альдегида происходит под действием МАО. Однако последовательность действия ферментов может быть и обратной: сначала МАО окисляет катехоламины, а КОМТ действует уже на их окисленные продукты. Небольшое количество (2—3 %) катехоламинов прямо выводит-

ся с мочой (преимущественно в виде конъюгатов). При секреции хромоаффинными клетками больших количеств адреналина (как это бывает в случае феохромоцитомы) на первый план выступает роль КОМТ. Это приводит к появлению в моче непропорционально высоких концентраций метанефрина, хотя в ней присутствуют и другие продукты распада катехоламинов, особенно ВМК, определение которой широко используют с диагностической целью (см. рис. 6.1).

Взаимодействие с другими гормонами

С катехоламинами взаимодействуют, очевидно, многие гормоны. Например, при избыточной секреции йодтиронинов щитовидной железы возникают клинические проявления избытка катехоламинов, причем отдельные эффекты йодтиронинов (например, тахикардия) частично ослабляются при использовании блокаторов β -рецепторов, таких как пропранолол. Имеются данные о стимуляции йодтиронинами синтеза катехоламиновых рецепторов в тканях. Еще одним примером взаимодействия между катехоламинами и другими гормонами может служить влияние адреналина и норадреналина на продукцию инсулина β -клетками островков поджелудочной железы.

КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Гиперсекреция катехоламинов вследствие патологических процессов в мозговом веществе надпочечников в клинической практике встречается редко; однако нарушение выделения катехоламинов из нервных окончаний составляет основу гораздо более распространенной в клинике автономной нейропатии. Последняя рассматривается в этой книге только в контексте диабетической нейропатии (глава 11). Дизавтономия (нарушение активности автономной нервной системы) сопровождается многие другие состояния, включая синдромы Шая—Дрейджера и Гийена—Барре. Описан также редкий врожденный синдром недостаточности дофамин- β -гидроксилазы, при котором низкие уровни адреналина и норадреналина регистрируются на фоне соответственно повышенных концентраций дофамина.

Хотя возможно и двустороннее поражение мозгового вещества надпочечников (например, при туберкулезе, разрушении надпочечников злокачественной опухолью или после адреналэктомии), никакие клинические проявления недостаточности катехоламинов при этом не возникают, поскольку их продукция окончаниями симпатических нервов полностью удовлетворяет нормальные биологические потребности.

Вещества, вызывающие внутриклеточную глюкопению, например 2-дезоксиглюкоза или инсулин, индуцируют острый выброс адреналина и норадреналина из мозгового вещества надпочечников, поэтому их можно применять для выявления деструкции или дисфункции мозгового вещества. Иногда этот тест помогает установить первичную причину недостаточности коры надпочечников: при инфекционных или инфильтративных процессах поражается и мозговое вещество, тогда как при недостаточности коры надпочечников аутоиммунного происхождения (см. главу 5) мозговое вещество остается инактным.

Гиперсекреция катехоламинов наблюдается при опухолях двух типов: феохромоцитоме и нейробластоме.

Феохромоцитома

Эта опухоль встречается преимущественно у людей в возрасте 25—55 лет и является одной из редких причин гипертензии и других связанных с катехоламинами симптомов. Примерно в 30 % случаев она представляет собой часть семейного синдрома, при котором имеются нарушения и других эндокринных желез. Этот синдром носит название множественной эндокринной неоплазии (МЭН) типа II (подробнее см. главу 16). Приблизительно в 5 % случаев феохромоцитома сопровождается нейрофиброматозом.

Подавляющее большинство (около 85 %) феохромоцитом локализуется в мозговом веществе надпочечников; иногда они бывают множественными (10 %) и злокачественными (5 %). Остальные имеют иную локализацию — симпатические ганглии, а чаще — орган Цукеркандля. Хотя среди индивидов с повышенным артериальным давлением феохромоцитома встречается с частотой менее 1:1000, клиническая значимость этой причины гипертензии связана с тем, что удаление опухоли в большинстве случаев приводит к нормализации давления, а отсутствие лечения чревато плохим прогнозом для жизни больного. Несмотря на то что феохромоцитома обычно секретирует большие количества катехоламинов, клинические проявления, обусловленные их гиперпродукцией, нередко оказываются весьма скудными. Поэтому феохромоцитому часто впервые обнаруживают лишь при вскрытии лиц, которым при жизни ставился ошибочный диагноз гипертонической болезни. Иногда эту опухоль впервые обнаруживают при коллапсе (часто смертельном), возникающем перед оперативным вмешательством во время или непосредственно после него. Таким образом, серьезная настороженность врача в отношении вероятности феохромоцитомы при обследовании больных с повышенным артериальным давлением имеет жизненно важное значение.

Клинические проявления

Гипертензия, являющаяся кардинальным признаком, в зависимости от секреторной активности опухоли может быть эпизодической или постоянной. Как уже отмечалось, данные вскрытия лиц с гипертензией указывают на то, что число бессимптомных (кроме повышения давления) случаев превышает число случаев, в которых имеются другие симптомы. В отсутствие каких-либо других подозрительных признаков врач может и не догадываться о наличии опухоли, оставляя таких больных без диагноза. В типичных случаях при эпизодическом выбросе катехоламинов опухолью больные жалуются на приступы, которые могут провоцироваться эмоциональными переживаниями, физической нагрузкой или даже приемом пищи. Приступы включают пульсирующую головную боль, потливость, бледность, боли в груди или животе и ощущение страха надвигающейся смерти. Возможно также возникновение парестезий, тошноты и рвоты.

Если больной наблюдается во время приступа, то у него отмечаются профузное потоотделение и бледность кожи вследствие сужения кожных сосудов. Зрачки расширены, конечности холодные, давление повышено. Иногда имеет место гипертермия. После приступа часто возникает резкая слабость. Наркоз и хирургическая операция у больных с нераспознанными опухолями нередко провоцируют гипертонический «криз», который может оказаться летальным. Обычно отмечается постуральная гипотензия с клиническими симптомами или без них. Она чаще наблюдается у больных с постоянной гипертензией и связана с вызываемой катехоламинами гиповолемией.

Одно из главных состояний, от которых приходится дифференцировать феохромоцитому, — это простая тревога. Понятно, что тревога может сопровождаться аналогичными симптомами, в том числе и пароксизмальной гипертензией. Дифференциальной диагностике помогает тщательное изучение анамнеза, но психологическое состояние может быть одинаковым в обоих слу-

Таблица 6.1. Состояния, от которых следует дифференцировать феохромоцитому

Гипервентиляция
Приступы тревоги
Менопаузальные приливы
Гипогликемия
Гипертиреоз
Абстинентный синдром
Острая порфирия
Избыточный прием кофеина
Височно-долевая эпилепсия или диэнцефальные судороги

чаях. Согласно большинству данных, феохромоцитомы обнаруживаются лишь у одного из 400—500 больных, направляемых на биохимические исследования (табл. 6.1).

У детей феохромоцитомы имеет иногда отчетливые клинические проявления; тошнота, рвота, полифагия, полиурия и полидипсия относительно редко встречаются у взрослых больных, но у детей эти симптомы наблюдаются почти в 20 % случаев.

Обследование

Чаще всего в качестве ориентировочного теста определяют содержание в суточной моче метаболита катехоламинов — ВМК. Из-за своей относительной недороговизны это исследование применяется очень часто, но оно оказывается безрезультатным почти в 30 % случаев феохромоцитомы. Меньшую частоту ложноотрицательных результатов дает определение метанефрина. Многие считают, что единственным довольно надежным исследованием является определение адреналина и норадреналина в моче или плазме, которое лучше всего проводить в течение 3 дней подряд. Достаточно трудно оценить оправданность этих тестов для выявления феохромоцитомы при наличии только гипертензии. При пароксизмальной гипертензии показания к такого рода исследованиям не вызывают сомнений. При постоянно же повышенном артериальном давлении эти ориентировочные исследования редко дают положительные результаты, поэтому их следует проводить лишь у больных молодого возраста, особенно при отсутствии гипертензии в семейном анамнезе. В них нет нужды также в случаях тяжелой гипертензии, сопровождающейся упомянутыми выше симптомами или резистентной к обычной терапии.

Перед операцией необходимо выяснить локализацию биохимически подтвержденной опухоли. Применение обладающих высокой разрешающей способностью ультразвукового исследования (УЗИ), КТ-сканирования и МРИ значительно упростило визуализацию надпочечников. С помощью того или иного из этих методов удастся определить локализацию опухоли более чем в 90 % случаев. Если же эти методы не дают результата, часто помогает сканирование с использованием меченого метайодбензилгуанидина (МЙБГ-131), который избирательно поглощается клетками мозгового вещества надпочечников (рис. 6.2). Такое исследование дает ложноотрицательные результаты всего в 10 % случаев и практически всегда выявляет злокачественные опухоли; ложноположительные результаты крайне редки. Раньше применяли ретроградную трансфеморальную катетеризацию вен надпочечников с отбором множественных проб крови для определения уровня катехоламинов в плазме, но сегодня это исследование



Рис. 6.2. Изотопная сканограмма (МИБГ-131) больного с феохромоцитомой (стрелка). У данного больного имелся и нейрофиброматоз, причем самые крупные нейрофибромы также накапливали изотоп.

уступило место упомянутым выше менее инвазивным методам визуализации.

Фармакологические тесты, нацеленные на стимуляцию секреции катехоламинов и повышение артериального давления, представляют лишь исторический интерес. Хотя гистамин и тирамин вызывают при феохромоцитоме больший прирост давления, чем в норме, эти тесты в лучшем случае ненадежны, а в худшем опасны. Однако при небольшом повышении уровня катехоламинов иногда используют фармакологические супрессивные тесты. Клонидин (α_2 -агонист) при феохромоцитоме не нормализует артериальное давление. Точно так же пентолиний (короткодействующий ганглиоблокатор) снижает уровень катехоламинов только в отсутствие феохромоцитомы.

Лечение

Лечение после установления локализации опухоли сводится к ее удалению. В процессе хирургического вмешательства на надпочечниках может происходить выброс катехоламинов, поэтому чрезвычайно важна правильная предоперационная подготовка больного. Для предоперационной подготовки используют в качестве альфа-блокатора феноксибензамин (20—60 мг в день на протяжении нескольких дней). В некоторых случаях добавляют бета-блокаторы

(например, пропранолол по 40—160 мг в день). Как правило, стремятся ликвидировать гиповолемию либо с помощью указанных средств (что может занять почти 2 нед), либо путем восполнения объема до и во время операции. Это значительно уменьшает вероятность падения давления после удаления опухоли.

Иногда феохромоцитомы бывают злокачественной и даже множественной. В таких случаях с переменным успехом применяют и операцию, и облучение, и химиотерапию. Подчас лучевого разрушения опухолевой массы удается добиться путем введения избирательно накапливающегося в опухоли изотопа (МЙБГ-131). Хотя теоретически такой подход оправдан, на деле он в лучшем случае дает паллиативный результат. При неоперабельной опухоли и в тех случаях, когда операция противопоказана, долговременного снижения артериального давления и ослабления других симптомов можно добиться совместным применением альфа- и бета-адреноблокаторов.

Нейробластома (симпатобластома) — группа ганглионейром

Эти опухоли варьируются от крайне злокачественных нейробластом до относительно доброкачественных ганглионейром и встречаются у детей значительно чаще, чем у взрослых. Симптомы могут включать эпизодическое повышение артериального давления, приступы потливости, бледность кожи и иногда диарею, которая обуславливается, вероятно, сопутствующей гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида (ВИП). Отсутствие резко выраженных периферических эффектов катехоламинов объясняется, по всей вероятности, усиленным их разрушением в самой опухоли.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

ФИЗИОЛОГИЯ

Fedida, D., Braunm, A.P. and Giles, W.R. (1993). 1α adrenoceptors in myocardium: functional aspects and transmembrane signaling mechanisms. *Physiological Review*, **73**, 469—87.

КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Bouloux, P.M.G., Perrett D., and Besser, G.M. (1985). Methodological considerations in the determination of plasma catecholamines by high performance liquid chromatography coupled to electrochemical detection. *Annals of Clinical Biochemistry*, **22**, 194—203.

Elliott, W.J. and Murphy, M.B. (1988). Reduced specificity of the clonidine suppression test in patients with normal plasma catecholamines. *American Journal of Medicine*, **84**, 419—24.

- Kuchel, O. (1985). Phaeochromocytoma. *Hypertension*, **7**, 151—8.
- Lehnert, H., Weber, P., Nagele-Wohrle, B., et al. (1988). Intra-operative localization of phaeochromocytoma by I-123 MIBG single probe measurement. *Klinische Wochenschrift*, **66**, 61—4.
- Medeiros, L.J., Wolf, B.C., Balogh, K., and Federman, M. (1985). Adrenal phaeochromocytoma: a clinico-pathological review of 60 cases. *Human Pathology*, **16**, 580—9.
- Modlin, I.M., Farndon, J.R., Shepherd, A., et al. (1979). Phaeochromocytoma in 72 patients: clinical and diagnostic features, treatment and long-term results. *British Journal of Surgery*, **66**, 456—65.
- Ross, E.J. and Griffith, D.N.W. (1989). The clinical presentation of phaeochromocytoma. *Quarterly Journal of Medicine*, **266**, 485—96.
- Sheps, S.G., Jiang N.S., Klee, G.G., and Van Heerden, J.A. (1990). Recent developments in the diagnosis and treatment of phaeochromocytoma. *Mayo Clinic Proceedings*, **65**, 85—95.

Эндокринология размножения у мужчин

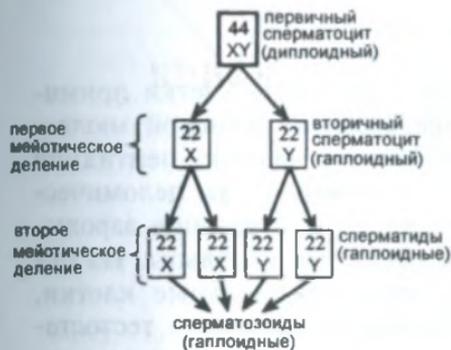
ФИЗИОЛОГИЯ

Эндокринной функции половых желез посвящены две главы. В данной главе рассматриваются мужские половые железы (яички), а в следующей (глава 8) — женские половые железы (яичники) и связанные с ними такие специфические процессы, как беременность, формирование фетоплацентарного комплекса, роды, лактация и переход к менопаузе. Поскольку генетическая половая дифференцировка и развитие половых желез на ранних стадиях эмбриогенеза имеют фундаментальное значение для физиологии как яичек, так и яичников, эти вопросы следует рассматривать в первую очередь.

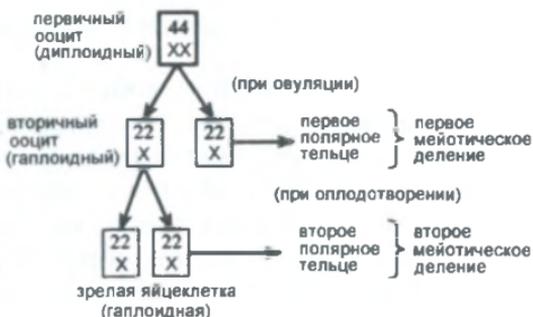
Дифференцировка генетического пола

Любая клетка человека содержит 46 хромосом, объединенных в пары: 22 пары — соматические хромосомы (аутосомы), а двадцать третья — это хромосомы, определяющие пол индивида. Генетической основой женского пола является пара X-хромосом, а мужского — пара, состоящая из одной X- и одной Y-хромосомы. Деление родительской зародышевой клетки путем мейоза (первое и второе мейотические деления) приводит в конце концов к расхождению хромосом каждой пары. В результате каждая из дочерних клеток содержит половинное число хромосом (23). Размножение зависит от слияния двух дочерних клеток, в каждой из которых присутствует половинное число хромосом (гаплоидные клетки), и образования новой клетки (диплоидной), содержащей уже полный набор из 46 хромосом. Одна дочерняя клетка — материнская, а вторая — отцовская. Образование дочерних клеток (гамет) путем мейоза называется гаметогенезом. Новая клетка, содержащая половые хромосомы XX, обуславливает генетический женский пол развивающегося организма, а клетка с половыми хромосомами XY — генетический мужской пол. Таким образом, генетический пол зависит в конечном счете от присутствия Y-хромосомы (рис. 7.1).

Сперматогенез



Оогенез



при слиянии сперматозоида и зрелой яйцеклетки образуется следующее:



Рис. 7.1. Образование сперматозоидов (сперматогенез) и зрелой яйцеклетки (оогенез).

Раннее эмбриональное развитие половых желез

Первичные зародышевые клетки эмбриона мигрируют из желточного мешка в мезодерму полового валика на задней стенке развивающейся брюшной полости. Пролиферация полового валика, содержащего примордиальные зародышевые клетки, приводит к появлению первичных гонад по обе стороны мезонефроса. Эти первичные гонады у того и другого пола вначале одинаковы. Вплоть до 6-й недели внутриутробной жизни развиваются как мюллеровы (женские), так и вольфовы (мужские) структуры полового тракта, и только после этого срока гонады начинают дифференцироваться в тестикулы или яичники. Образование тестикул определяется присутствием и влиянием Y-хромосомы. «Определяющий пол участок Y-хромосомы» кодирует синтез одного из факторов транскрипции, так называемого SRY-белка; этот белок в клетках Сертоли плода стимулирует экспрессию фактора, ингибирующего мюллеровы структуры (МИФ). МИФ тормозит дальнейшее развитие женского (мюллерова) полового тракта и вызывает его регрессию. Более того, одновременно SRY-белок репрессирует ген цитохром-P-450-ароматазы, вследствие чего тестостерон не ароматизируется в эстрадиол, а вызывает превращение вольфова тракта в придаток яичка (эпидидимис), семявыносящий проток и семенные пузырьки. Таким образом, развитие яичек и мужского полового тракта в целом требует стимулирующего влияния Y-хромосомы; в ее отсутствие первичные гонады «по умолчанию» превращаются в яичники; по мере регрессии вольфовых протоков развиваются женские гениталии.

Яички

Анатомия, гистология и развитие

С 6-й недели внутриутробной жизни сертолиевы клетки примитивных яичек подавляют дальнейшее развитие женской мюллеровой системы, секретирруя ингибирующий фактор пептидной природы (МИФ). Из покрывающего половой валик целомического эпителия развиваются половые тяжи, содержащие зародышевые клетки, и из них образуются семенные канальцы. Из окружающей мезодермы развиваются интерстициальные клетки, которые продуцируют андрогены, главным образом — тестостерон. Последний стимулирует образование придатка яичка, семявыносящего протока и семенных пузырьков из вольфовых протоков, а также, вероятно, оказывает программирующее влияние на головной мозг. При недостаточности функции примитивных яичек и сохранении системы мюллеровых протоков у плода с мужским генотипом развивается внешне нормальный, хотя и неполный, женский половой тракт.

Между 7-м и 8-м месяцами внутриутробной жизни обычно начинается опускание яичек в мошонку; этот процесс контролируется многими факторами, включая МИФ и андрогены, продуцируемые половыми железами плода. Находясь в мошонке, яички взрослого человека имеют температуру примерно на 2 °С ниже обычной температуры тела; считается, что это необходимо для нормального сперматогенеза.

Два яичка взрослого человека представляют собой железы овоидной формы длиной примерно 4 см и шириной 2 см, с объемом около 15—20 мл. Каркас каждой железы составляет фиброзная белочная оболочка (*tunica albuginea*), целиком окруженная серозной влагалищной оболочкой (*tunica vaginalis*). Стенки извитых семенных канальцев состоят из клеток Сертоли, с наружной стороны которых в несколько слоев располагаются сперматогенные клетки. Часть последних тесно примыкает к клеткам Сертоли. Семенные канальцы открываются в сеть яичка (*rete testis*), откуда семенная жидкость по экскреторным канальцам (*vasa efferentia*) поступает в извитой канал придатка яичка. Этот канал превращается в семявыносящий проток, стенки которого в отличие от предыдущих канальцев содержат гладкие мышцы (рис. 7.2). Наконец, оба семявыносящих протока открываются в уретру полового члена. Артериальная кровь поступает в яички по тестикулярным артериям, венозная же собирается в сплетения, а оттуда она поступает в тестикулярные вены. Правая тестикулярная вена впадает в нижнюю полую вену, а левая — в левую почечную вену. В каждом яичке имеются лимфатические сосуды, связанные с парааортальными узлами, а также симпатические

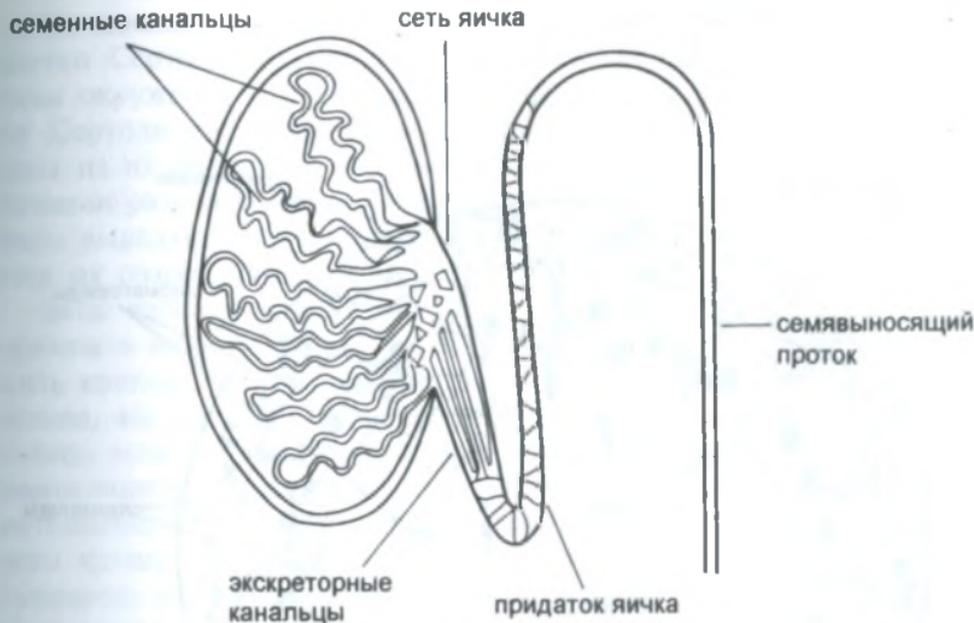


Рис. 7.2. Схематическое изображение основных структур яичка и репродуктивного тракта у взрослого мужчины.

нервные волокна. Нервы и сосуды входят в яички и выходят из них в составе семенных канатиков. Капилляры яичек обладают нефенестрированными мембранами.

Функции яичек

Яички взрослого человека выполняют две очень важные и взаимосвязанные функции: а) выработку зрелых мужских гамет (сперматогенез); б) продуцирование стероидных гормонов (стероидогенез). Полноценное осуществление этих функций начинается обычно в период полового созревания (как правило, в возрасте 12—14 лет).

Сперматогенез

Процесс сперматогенеза, протекающий в извитых семенных канальцах, продолжается с периода полового развития до старости. В результате митотического деления активированных клеток зародышевого эпителия, лежащего снаружи от «барьерной» выстилки семенных канальцев (образуемой клетками Сертоли), вначале образуются сперматогонии (рис. 7.3). Под влиянием активации из каждого клона сперматогоний последовательно образуются первичные, а затем (путем первого мейотического деления) и вторичные сперматоциты. Однако некоторые из них возвращаются в фазу покоя, чтобы активироваться позднее; поэтому мужчина сохраняет способность непрерывно продуцировать большое количество

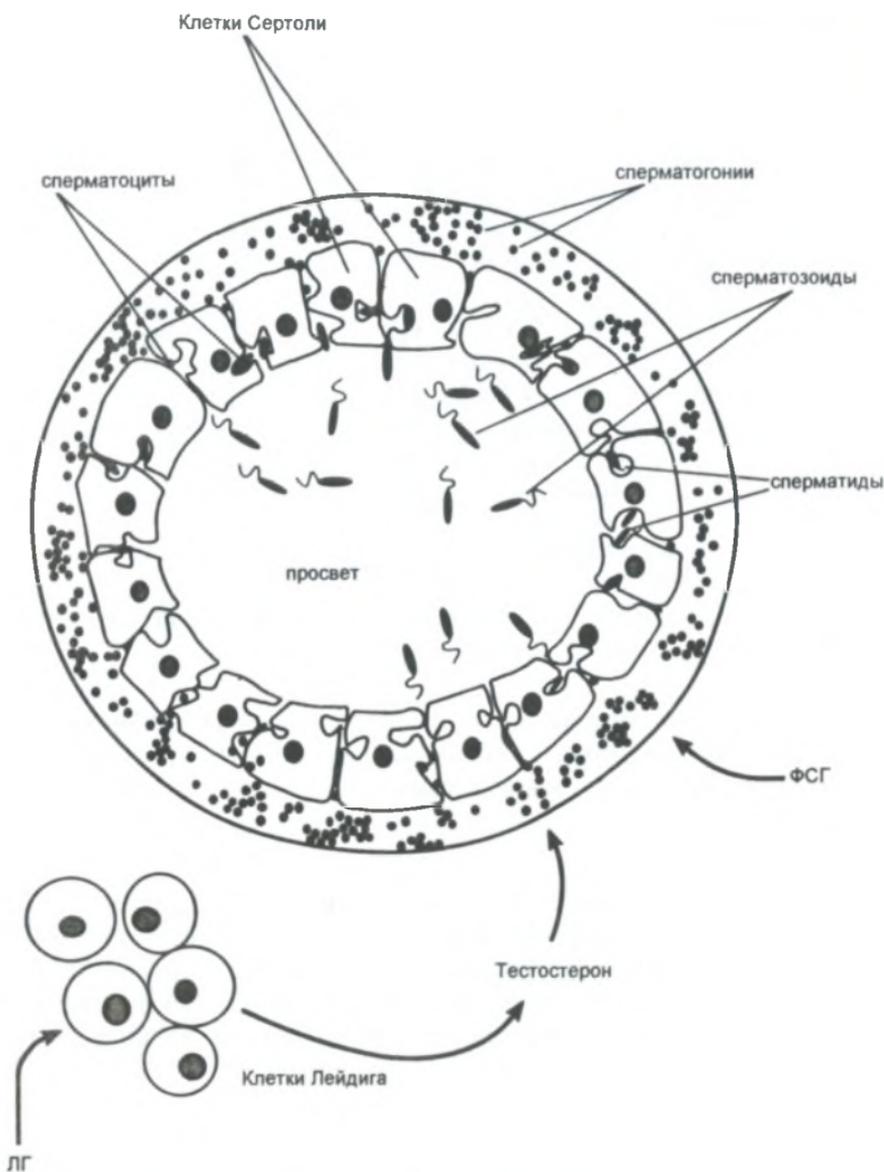


Рис. 7.3. Схематическое изображение поперечного среза семенного канальца. Показаны различные этапы сперматогенеза. (ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон.)

зрелых клеток на протяжении всей жизни. Развивающиеся первичные сперматоциты «вклиниваются» между соседними клетками Сертоли, разрывая прочные контакты между ними и проникая в пространство, непосредственно окружающее просвет канальца. Каждый короткоживущий вторичный сперматоцит еще раз делится путем мейоза и образует две гаплоидные сперматиды.

На последующих стадиях развития важнейшую роль играют клетки Сертоли, поскольку вторичные сперматоциты и сперматиды окружены ими и образуют с ними особые контакты. Клетки Сертоли содержат большое количество гликогена, поэтому одна из их функций, по всей вероятности, заключается в обеспечении развивающихся сперматид источником энергии. Сперматиды выделяются в просвет семенных канальцев, где продолжается их созревание в сперматозоиды.

Весь процесс сперматогенеза занимает примерно 60 дней, причем в любой момент в семенных канальцах можно обнаружить клетки, находящиеся на всех стадиях созревания. Действительно, на последовательных поперечных срезах семенного канальца можно видеть различные стадии развития клеток, регулярно повторяющиеся вдоль всей длины канальца («волна» сперматогенеза). Более того, при изучении поперечного среза семенного канальца в разные сроки можно убедиться в синхронизированном развитии клонов клеток разного типа; его называют сперматогенным «циклом». Непрерывная продукция гамет у мужчин отличается от соответствующего процесса у женщин, у которых количество яйцеклеток предопределяется еще до рождения (см. главу 8). Сперматогенез находится под контролем эндокринной системы, включая гипоталамус и аденогипофиз (см. ниже).

Как уже отмечалось, клетки Сертоли играют важнейшую роль в процессе созревания зародышевых клеток. Ультраструктурные исследования показали, что клетки Сертоли окружают развивающиеся сперматоциты и сперматиды, обеспечивая им питательную, механическую и иную (пока не совсем выясненную) поддержку. Клетки Сертоли связаны друг с другом как плотными, так и щелевидными контактами; через последние, возможно, и осуществляются межклеточные взаимодействия. Эти клетки секретуют в просвет семенных канальцев различные вещества, а также обладают эндокринной функцией, которая рассматривается в следующем разделе.

Стероидогенез

Вторая функция яичек заключается в синтезе стероидных гормонов, абсолютно необходимых для развития и сохранения способности мужчин к размножению. Гормоны, которые индуцируют рост и поддерживают развитие мужского полового тракта, называются андрогенами. Основным их источником у мужчин являются интерстициальные клетки Лейдига, расположенные между семенными канальцами. В количественном отношении первое место среди продуцируемых яичками андрогенов занимает тестостерон, 95 % которого синтезируется именно в клетках Лейдига, а остальная часть — в коре надпочечников (см. главу 5).

Пути биосинтеза тестостерона в яичках и коре надпочечни-

ков одинаковы. Исходным веществом служит холестерин, который либо поступает из плазмы в составе липопротеинов низкой плотности, либо синтезируется в самих железах из ацетата. Интенсивность синтеза тестостерона лимитируется превращением холестерина в прегненолон, причем эта реакция контролируется лютеинизирующим гормоном (ЛГ) (см. ниже). Клетки Лейдига в отличие от клеток коры надпочечников содержат лишь 17α -гидроксилазу, поэтому основной промежуточный продукт холестерина (прегненолон) еще до превращения в дегидроэпиандростерон (ДГЭА) под влиянием $17,20$ -десмолазы подвергается гидроксилированию только в 17 -м положении. Принято считать, что обеими этими активностями обладает один и тот же содержащий цитохром P-450-фермент. Некоторое количество прегненолона может превращаться и в прогестерон, который также подвергается гидроксилированию до образования кетостероида, хотя у человека этот механизм обычно отсутствует. В результате ряда реакций, ведущих к синтезу тестостерона, образуется последний его предшественник — андростендион (см. рис. 5.2).

Тестостерон не только сам обладает андрогенной активностью, но и способен превращаться во многих клетках-мишенях в гораздо более активный андроген — дигидротестостерон (ДГТ). Такое периферическое превращение гормона в более активное соединение происходит под влиянием цитоплазматического фермента 5α -редуктазы, присутствующей в клетках-мишенях, и имеет огромное значение. ДГТ образуется в семенных канальцах, предстательной железе и коже. Головной мозг некоторых млекопитающих (например, крыс) также способен превращать тестостерон в ДГТ. Какое-то количество ДГТ продуцируется клетками Лейдига и непосредственно.

В ряде периферических тканей, а также в самих клетках Лейдига происходит и ароматизация тестостерона в 17β -эстрадиол. В качестве побочных продуктов клетки Лейдига постоянно секретируют небольшие количества 17β -эстрадиола и прогестерона, хотя роль этих гормонов в развитии и поддержании функции размножения у мужчин до настоящего времени не выяснена.

В норме у взрослого мужчины вырабатывается 4—9 мг тестостерона в сутки. Примерно 98 % его количества, содержащегося в крови, связано с белками плазмы: либо с альбумином (40 %), либо с β -глобулином, который специфически взаимодействует с половыми гормонами (т. е. и с эстрогенами) и носит название секс-гормонсвязывающего глобулина (СГСГ). Общий уровень тестостерона в плазме у взрослого мужчины составляет примерно 13—30 нмоль/л, а у взрослой женщины — от 0,5 до 2,5 нмоль/л. У здоровых людей содержание тестостерона в плазме с возрастом меняется мало; его концентрация обычно остается в пределах колебаний, характерных для молодых лиц. Однако реакция

тестостерона на стимуляцию ЛГ с возрастом может ослабевать, что связано, по-видимому, с уменьшением числа клеток Лейдига.

Эффекты андрогенов

Андрогенами называются гормоны, стимулирующие рост и развитие мужского полового тракта, в который входят яички, вся система мужских протоков и добавочные органы. К последним относятся различные секреторные железы (такие, как предстательная железа, семенные пузырьки и бульбоуретральные железы), а также половой член. Все эти органы принимают участие в транспорте сперматозоидов или продуцировании необходимых компонентов семенной жидкости. В ростовой фазе полового созревания андрогены стимулируют также увеличение объема мошонки, которая должна вмещать растущие яички. Под влиянием андрогенов мошонка во время пубертата становится морщинистой и пигментированной.

Тестостерон необходим и для нормального сперматогенеза. Считается, что этот андроген, выделяясь из интерстициальных клеток Лейдига, путем облегченной диффузии проникает в семенные каналы, где взаимодействует с андрогенсвязывающим белком, продуцируемым клетками Сертоли, а также с внутриклеточными рецепторами этих клеток. В клетках он может превращаться в эстрогены или дигидротестостерон (ДГТ). Если функция эстрогенов неясна, то тестостерон и отчасти ДГТ необходимы для поддержания сперматогенеза: в отсутствие этих андрогенов процесс останавливается на стадии первичных сперматоцитов.

Образующиеся в семенных каналах сперматозоиды содержат очень мало собственной цитоплазмы, поэтому их питание и необходимая среда обеспечиваются продуктами добавочных половых желез. Семенная жидкость богата фруктозой, которая служит для сперматозоидов главным источником энергии и секретруется семенными пузырьками. Предстательная железа выделяет жидкость, богатую цитратом кальция, фибринолизин, фосфатазой и простагландинами. Бульбоуретральные железы секретируют слизь. Густая, слегка желтоватая семенная жидкость, образующаяся в результате деятельности всех этих желез, создает основной объем эякулята и необходима для обеспечения жизнедеятельности сперматозоидов.

Андрогены определяют также внешний вид и развитие вторичных половых признаков у мужчин. К таким признакам относятся и мужское телосложение, т. е. развитая мускулатура и более высокий рост, что связано главным образом со стимуляцией синтеза белка. Андрогены обладают мощным анаболическим действием и стимулируют также клеточное деление. Именно поэтому во время полового созревания они ускоряют линейный рост

тела (действуя совместно с гипофизарным соматотропином — гормоном роста), но одновременно способствуют и остановке роста, так как стимулируют сращение эпифизов длинных костей с их стволами. Андрогены усиливают рост волос на лице и теле, обуславливают лобное облысение и снижают тембр голоса вследствие утолщения голосовых связок и увеличения объема гортани. Андрогены, по всей вероятности, определяют появление либидо и поддерживают его, а также влияют на половое поведение, хотя пока не совсем ясно, насколько это зависит от гормонов, а насколько — от факторов окружающей среды (социальных условий, ролевых установок и т. п.). Характерные для мужчин поведенческие реакции (например, агрессивность) обусловлены, по видимому, сочетанием гормональных и средовых влияний.

Эксперименты на животных (крысах) указывают на то, что «поведенческие» эффекты андрогенов формируются еще в эмбриональном периоде. Интересно, что для проявления «маскулинизирующего» действия андрогенов необходимо, чтобы они вскоре после рождения подверглись в головном мозге ароматизации в эстрогены. Надежные данные о превращении тестостерона в эстрогены в мозге человека отсутствуют.

К другим эффектам андрогенов относятся стимуляция секреции слюнных желез (что часто вызывает появление угревой сыпи у мальчиков в период пубертата) и некоторая задержка в организме различных ионов (натрия, калия и кальция) и воды.

Регуляция продукции андрогенов

Производство тестостерона клетками Лейдига регулируется гипоталамусом опосредованно через аденогипофиз. Поэтому в данной системе регуляции можно выделить две стадии: на первой происходит взаимодействие центральной нервной системы (гипоталамуса) с аденогипофизом, а на второй — аденогипофиза с яичками (рис. 7.4).

Некоторые гипоталамические нейроны аркуатной и вентромедиальной областей при стимуляции выделяют в гипоталамо-гипофизарную портальную систему вещество, которое затем поступает в аденогипофиз. Этот нейросекрет представляет собой декапептид, называемый гонадотропин-рилизинг гормоном (ГнРГ), который, как видно из его названия, стимулирует гонадотрофные клетки передней доли гипофиза. ГнРГ секретируется импульсами, что обуславливает импульсную секрецию аденогипофизом лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. Именно ЛГ является тем гонадотропином, который стимулирует стероидогенез в интерстициальных клетках Лейдига яичек.

О существовании отрицательной обратной связи между андрогенами и ЛГ свидетельствует резкое возрастание уровня ЛГ в

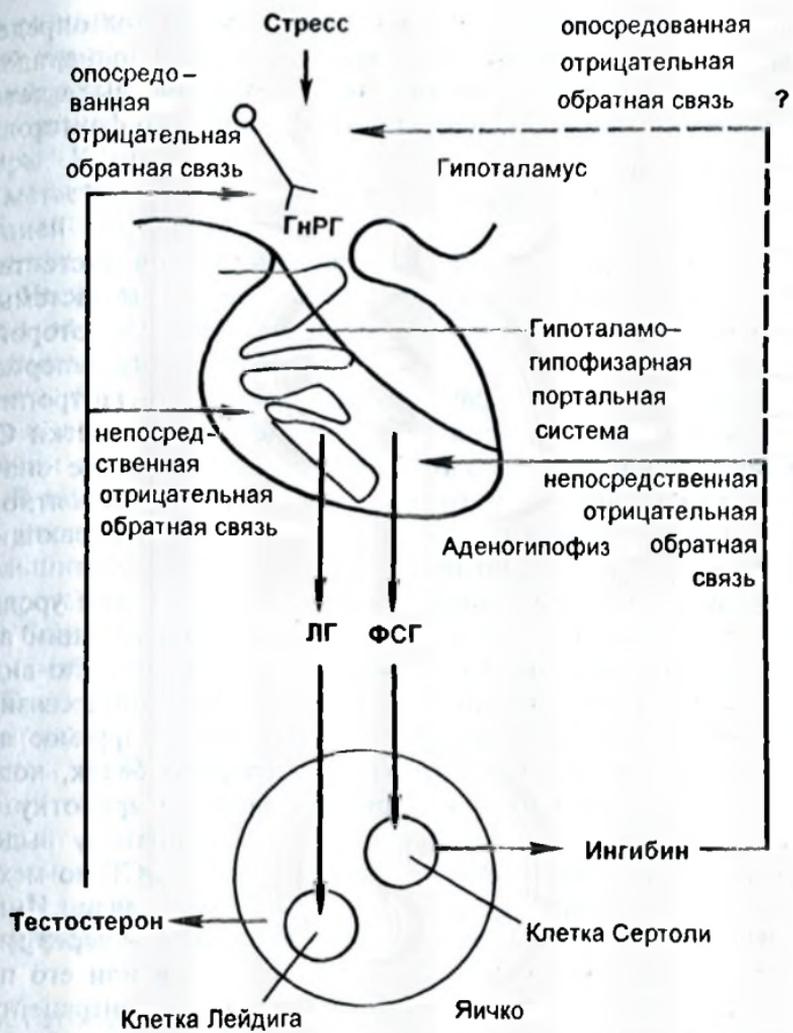


Рис. 7.4. Гипоталамо-аденогипофизарная регуляция функции яичек. (ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон.)

плазме после кастрации. Эта отрицательная обратная связь замыкается непосредственно на аденогипофизе, в ткани которого тестостерон может превращаться в ДГТ. Имеются данные о существовании и более длинной петли отрицательной обратной связи между концентрацией андрогенов в плазме и продукцией ГнРГ. Тестостерон уменьшает частоту секреторных импульсов ЛГ, а это считается доказательством замыкания отрицательной обратной связи на уровне гипоталамуса.

Физиологические концентрации андрогенов в плазме тормозят в основном секрецию ЛГ, а не ФСГ. Поскольку гипоталамический ГнРГ влияет на секрецию обоих гонадотропинов (см. гла-

ву 4), различие в реакции ЛГ и ФСГ на андрогены определяется, очевидно, процессами, протекающими на уровне аденогипофиза. Однако не исключено, что гипоталамус выделяет пока не обнаруженный специфический ФСГ-релизинг фактор.

Регуляция сперматогенеза

Нормальный сперматогенез требует присутствия тестостерона, поэтому данный процесс находится под контролем системы «гипоталамус — аденогипофиз — клетки Лейдига», в которой взаимодействуют ГнРГ, ЛГ и андрогены. Кроме того, сперматогенез зависит от другого аденогипофизарного гонадотропина — ФСГ. Последний, как принято считать, влияет на клетки Сертоли семенных канальцев. Упомянутое выше большое значение клеток Сертоли для сперматогенеза обусловлено, вероятно, тесными контактами между этими клетками и развивающимися сперматоцитами и сперматидами.

Поскольку кастрация сопровождается возрастанием уровня не только ЛГ, но и ФСГ, а физиологические концентрации андрогенов в плазме почти не ингибируют секрецию ФСГ; по-видимому, в регуляции его секреции по механизму обратной связи принимает участие какое-то другое вещество, продуцируемое яичками. Действительно, клетки Сертоли синтезируют белок, получивший название «ингибин», который тормозит выработку ФСГ. Синтез ингибина стимулируется самим ФСГ, поэтому выделяющийся ингибин угнетает дальнейшую секрецию ФСГ по механизму непосредственной отрицательной обратной связи. Ингибин может влиять на аденогипофиз и опосредованно — через гипоталамус. Не исключено, что в будущем этот белок или его производное найдет применение в качестве мужского контрацептива.

Итак, аденогипофизарная секреция ФСГ у мужчин контролируется гормоном-мишенью (ингибином) точно так же, как секреция ЛГ контролируется андрогенами.

КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Избыток андрогенов

Симптомы избытка андрогенов у взрослых мужчин наблюдаются редко и в большинстве случаев не привлекают внимания, поскольку степень андрогенизации у мужчин существенно колеблется и в норме. У детей избыточная продукция андрогенов может быть следствием первичных опухолей надпочечников или яичек и проявляется преждевременным половым развитием (см. главу 13). Опухоли из первичных зародышевых клеток (семинома или тератома) и негерминативных клеток (интерстициально- или

Сертоли-клеточные опухоли) также могут сопровождаться избыточной продукцией андрогенов и часто проявляются увеличением размеров яичек. В подобных случаях проводят ультразвуковое исследование этих желез и определяют те или иные опухолевые маркеры. К моменту установления диагноза опухоли часто уже дают метастазы. Избыток андрогенов в таких случаях обусловлен секрецией опухолями либо ЛГ, либо самих андрогенов.

Врожденная гиперплазия надпочечников рассматривалась выше. Часто встречающийся у мальчиков 21-гидроксилазный вариант этой патологии (см. главу 5) приводит к преждевременному половому развитию. Менее тяжелые гетерозиготные дефекты фермента (так называемая поздно проявляющаяся форма, признаками которой у женщин служат гирсутизм и олигоменорея) у мужчин по вышеупомянутым причинам обычно не распознаются. В таких случаях, однако, мужчины часто страдают бесплодием, иногда поддающимся кортикостероидной терапии.

Большинство встречающихся в настоящее время случаев гиперандрогении имеет ятрогенное происхождение. Этот синдром может быть связан с приемом обычных или замещенных андрогенов (анаболических стероидов) в целях улучшения телосложения. Такие препараты, несомненно, обладают анаболическим действием, но их применение сопряжено с тяжелым побочным эффектом — бесплодием, которое обуславливается подавлением секреции гонадотропинов; обратимость бесплодия в этих случаях зависит от доз и длительности приема соответствующих средств. Одновременно могут иметь место гиперлипидемия, гипертрофия предстательной железы и потеря либидо (феномен «отдачи»), а также другие побочные эффекты андрогенной терапии (см. ниже).

Недостаточность андрогенов

Понятно, что синдромы, связанные с недостаточностью андрогенов, могут обуславливаться либо первичными нарушениями функции яичек, либо ее вторичными нарушениями вследствие патологии гипоталамо-аденогипофизарной системы. Какова бы ни была причина, основные проявления андрогенной недостаточности зависят от возраста, в котором она развивается.

У мальчиков препубертатного возраста запаздывает появление вторичных половых признаков. Отсутствует и характерный для пубертата скачок роста (зависящий как от соматотропина, так и от андрогенов). Однако медленный рост продолжается и после 16—18 лет, так как задерживается зарастание эпифизарных щелей, которое зависит от андрогенов (и эстрогенов). Телосложение становится «евнухоидным», т. е. характеризуется непропорционально длинными конечностями по отношению к туловищу. В таких случаях размах рук более чем на 5 см превышает рост, а

расстояние от стоп до лобка часто более чем на 5 см превышает расстояние от лобка до темени.

Гипогонадизм после полового созревания проявляется атрофией мышц и исчезновением волос на теле, потерей либидо, а часто и потенции, но голос практически не меняется. Кожа нередко становится морщинистой и на ощупь напоминает пергамент, что в тяжелых случаях достаточно характерно. Как и развивающееся позднее снижение костной плотности, это связано с выпадением анаболического эффекта андрогенов. Зачастую (в той мере, в которой это зависит от андрогенов) теряются уверенность в себе и другие мужские черты характера. В то же время организм приобретает относительную «защищенность» от атеросклероза; реже развиваются также гипертрофия и рак предстательной железы.

Первичная тестикулярная патология

Синдром Клайнфелтера

Синдром Клайнфелтера — пример первичной тестикулярной недостаточности, сочетающейся с хромосомными нарушениями. В этих случаях (чаще всего из-за нерасхождения в мейозе) в клетках присутствует дополнительная X-хромосома (кариотип 47, XXY). Клинические проявления многообразны. Диагноз обычно устанавливают в позднем пубертатном или в раннем зрелом возрасте по отсутствию признаков полового созревания и наличию маленьких, характерно плотных яичек. При гистологическом исследовании в них обнаруживаются гиперплазия клеток Лейдига и гиалиноз семенных канальцев. Часто наблюдаемая гинекомастия, гораздо реже встречающаяся при других формах гипогонадизма, не имеет адекватного объяснения, хотя отчасти она, вероятно, связана с гиперсекрецией гонадотропинов (хотя и не поддается заместительной андрогенной терапией). В генезе гинекомастии может играть роль и увеличение соотношения «эстрогены/андрогены». Больные почти всегда бесплодны. Эта патология достаточно распространена: синдром Клайнфелтера обнаруживается у 0,2 % всех лиц мужского пола. С большей частотой он встречается среди труднообучаемых лиц и больных с хроническими психическими заболеваниями. Мозаицизм (XXY/XY, XXY/XY и др.) обуславливает клинические варианты синдрома, при которых гинекомастия и бесплодие встречаются реже. В то же время у некоторых больных с синдромом Клайнфелтера бесплодие является единственным симптомом, поэтому заболевание остается недиагностированным.

Для синдрома Клайнфелтера, как и для любой первичной тестикулярной недостаточности, характерны снижение уровня тестостерона в сыворотке и значительное повышение содержания гонадотропинов, хотя при мозаичных формах синдрома эти из-

менения выражены слабее. Диагноз подтверждается соответствующим окрашиванием буккального мазка, которое выявляет тельца Барра (включения в ядерной мембране, присутствующие в норме только в женских XX-клетках), что свидетельствует о наличии лишней X-хромосомы. При исследовании кариотипа в культуре лейкоцитов, где видны все компоненты хромосом, можно обнаружить линию 47, XXУ клеток или множественные линии клеток с мозаичными вариантами. Для выявления более скрытых форм мозаицизма могут потребоваться исследования на культуре фибробластов.

Лечение заключается в коррекции гипогонадизма путем заместительной гормональной терапии (см. ниже); при гинекомастии (которая не поддается андрогенной терапии) прибегают к операции. Вероятность злокачественного перерождения яичек невелика. Однако в косметических и эстетических целях в мошонку иногда помещают протезы яичек, что требует сравнительно небольшого хирургического вмешательства.

Синдром Рейфенштейна

Это состояние по своим проявлениям несколько напоминает синдром Клайнфелтера. Однако при синдроме Рейфенштейна отмечается гипоспадия, хроматин в буккальном мазке отсутствует, а кариотип остается нормальным (XY). Эта редкая патология представляет собой вариант тестикулярной феминизации, обусловленной частичной резистентностью органов-мишеней к тестостерону и дигидротестостерону.

Агенезия яичек

Агенезия (полное отсутствие) яичек встречается редко. Как можно было бы предвидеть, лабораторные данные в этом случае характерны для тяжелого гипогонадизма. Агенезию яичек приходится дифференцировать главным образом от крипторхизма (неопущения яичек). Однако при крипторхизме в отличие от агенезии сохраняется реакция тестостерона плазмы на хорионический гонадотропин, вводимый в дозе 1500 ед. в сутки на протяжении 5 дней.

Миотоническая дистрофия

При этом состоянии, помимо его классических признаков — лобного облысения, помутнения хрусталиков, слабости скелетных мышц, кардиомиопатии и миотонии, наблюдается полиорганная недостаточность, часто включающая и атрофию яичек. Обычно поражаются только семенные канальцы. Обследование обнаруживает низкий уровень ингибина в сыворотке и соответствующее возрастание содержания ФСГ. Концентрации тестостерона и ЛГ в плазме, как правило, остаются нормальными. Заболевание наследуется как аутосомный доминантный признак.

Крипторхизм

В норме опущение яичек в мошонку происходит на 7-м месяце внутриутробной жизни, но примерно у 10 % мальчиков мошонка оказывается пустой даже при рождении. Тем не менее к 5-му году жизни лишь у 1 % детей этой группы яички остаются вне мошонки. Неопущение яичек может быть только кажущимся, поскольку при охлаждении или испуге они втягиваются в брюшную полость (теплая ванна почти всегда приводит к их опущению обратно в мошонку).

Неопущение яичек может быть следствием либо анатомических препятствий в паховых каналах или выше их (здесь этот вопрос подробно не рассматривается), либо (иногда) недостаточности ЛГ и ФСГ. Во многих случаях нарушается фертильность, поскольку яички вне мошонки, особенно когда они находятся в брюшной полости, оказываются в более теплой среде. Поэтому лечебные мероприятия рекомендуется проводить до 9-летнего возраста или еще раньше, чтобы обеспечить нормальное развитие семенных канальцев и исключить риск опухолевого перерождения яичек.

При двустороннем неопущении яичек можно назначить хорионический гонадотропин человека в дозе 1500—2000 ед. дважды в неделю на протяжении 6 нед и, если реакция отсутствует, предпринять хирургические вмешательства (орхидопексию). В неопущенных яичках нарушается как эндокринная функция, так и сперматогенез, поэтому для полного и нормального полового развития и поддержания андрогенизации в зрелом возрасте требуется введение андрогенов.

Двусторонний орхит вследствие эпидемического паротита

При эпидемическом паротите, развивающемся в постпубертатном возрасте, примерно в 20 % случаев поражаются яички: они становятся очень болезненными и опухают. Иногда вирусная инфекция прямо повреждает семенные канальцы, в результате чего развивается бесплодие. Может иметь место и гипогонадизм вследствие поражения клеток Лейдига. В острой фазе заболевания иногда помогает кортикостероидная терапия, но пока не совсем ясно, снижает ли она риск последующего бесплодия.

Та или иная степень первичного гипогонадизма встречается и при ряде других редких состояний, включая гемохроматоз и амилоидоз.

Вторичная тестикулярная патология

Если при первичном поражении яичек уровни тестостерона и ингибина в сыворотке снижены, а содержание гонадотропинов

повышено, то вторичная недостаточность этих органов характеризуется снижением уровней как гонадотропинов, так и гормонов желез-мишеней.

Причиной может служить общее падение секреции гормонов аденогипофиза (пангипопитуитаризм), которое число связано с объемными процессами — аденомой гипофиза, краниофарингиомой или другими опухолями. Описаны случаи и изолированной недостаточности ЛГ или ФСГ с соответствующими клиническими проявлениями. Это может быть следствием опухоли, но иногда видимые органические причины отсутствуют. Локализация повреждения в последних случаях остается неясной. Однако ежедневное введение синтетического ГнРГ часто приводит к отчетливому повышению уровня ЛГ и/или ФСГ, что указывает на гипоталамическую локализацию первичного дефекта (см. главу 17).

Одной из наиболее важных причин мужского гипогонадизма является пролактинома. Гиперпролактинемия по короткой петле отрицательной обратной связи подавляет секрецию ЛГ и ФСГ (см. главу 4), что и обуславливает гипогонадизм и бесплодие. Снижение либидо при этом связано, вероятно, с прямым влиянием избытка пролактина на центры головного мозга.

Синдром Каллмена — довольно редкое состояние, характеризующееся недостаточностью ФСГ и ЛГ. Обычно при этом наблюдается потеря обоняния — гипосмия или anosmia (см. также главу 4).

Гипофизарная регуляция функций яичек страдает и при многих хронических заболеваниях (особенно печеночных, почечных, хроническом алкоголизме и наркомании), которые поэтому сопровождаются либо гипогонадизмом, либо бесплодием.

Лечение гипогонадизма

Подходы к лечению зависят от возраста больного к моменту установления диагноза и от первичного или вторичного характера нарушения половой функции. При гипогонадизме, диагностированном в пубертатном возрасте, применяют эфиры тестостерона или длительно действующий энантат в дозе 100 мг ежемесячно, тщательно следя при этом за скоростью роста и динамикой костного возраста (см. главу 13). По завершении роста тела в длину и исчезновении риска преждевременного зарастания эпифизарных щелей можно применять тестостерон-энантат по 250 мг каждые 3—4 нед (или другие андрогены в эквивалентных дозах). Можно использовать и имплантацию препаратов тестостерона, которые сохраняют свою эффективность на протяжении 3—6 мес. Пероральные препараты переносятся хуже и, по-видимому, действуют слабее. Недавно в клинической практике начали применять пропитанные тестостероном кожные наклейки. Пе-

реносимость и эффективность такого способа лечения вполне удовлетворительны.

До какого возраста нужно продолжать заместительную андрогенную терапию — вопрос спорный, но ее отмена до завершения репродуктивного периода жизни мужчины обычно приводит к потере либидо и потенции; больные, как правило, заинтересованы в продолжении лечения. При недостаточности андрогенов у взрослых снижаются также костная плотность и мышечная сила. Принятие решения о лечении требует учета довольно противоречивых данных о задержке развития атеросклероза у мужчин с гипогонадизмом. Против андрогенной терапии у мужчин с поздно диагностированным гипогонадизмом говорит и следующее соображение: стимуляция либидо после длительного сексуального воздержания может служить причиной эмоциональных конфликтов и порождать дисгармонию супружеской жизни. Важно подчеркнуть, что при первичной недостаточности половых желез ни один из видов лечения не восстанавливает фертильность.

К побочным эффектам андрогенной терапии относятся полицитемия и (иногда) гинекомастия — из-за ароматизации андрогенов в эстрогены. Применяемый для пероральной заместительной терапии метилтестостерон может вызывать застой желчи в печени и развитие доброкачественных опухолей этого органа; некоторые врачи рекомендуют при этом регулярно проводить ультразвуковое исследование печени. При вторичном гипогонадизме логичнее, казалось бы, использовать гонадотропины или ГнРГ, а не андрогены. Однако такое лечение обходится дороже, причиняет больному больше неудобств и применяется обычно лишь для преодоления бесплодия (см. ниже).

Бесплодие

Приблизительно 10 % браков оказываются бесплодными, причем примерно в $\frac{1}{3}$ таких случаев вина лежит на мужчинах. Основные причины мужского бесплодия перечислены в табл. 7.1.

При обследовании определяют содержание в крови половых гормонов, гонадотропинов и пролактина. Необходимо трижды исследовать свежие пробы эякулята: при этом оценивают подвижность сперматозоидов, их абсолютное число и присутствие аномальных форм, а также содержание фруктозы и других биохимических компонентов. Иногда для оценки степени повреждения семенных канальцев приходится проводить биопсию яичек. При полной гиалинизации лечение бесполезно, но при некоторых формах остановки созревания сперматозоидов или при относительно нормальной гистологической картине сохраняется надежда на эффект соответственно медикаментозного или хирургического лечения.

Таблица 7.1. Главные причины мужского бесплодия

Эндокринные причины

Хромосомные нарушения: синдром Клайнфелтера

Гипопитуитаризм: избирательная недостаточность ФСГ/ЛГ

Первичная тестикулярная недостаточность (аутоиммунная эндокринопатия)

Гиперпролактинемия

Гипотиреоз

Неэндокринные причины

Остановка сперматогенеза на одной из стадий: без видимой причины

Ретроградная эякуляция или отсутствие эякуляции

Специфические антисперматозоидные антитела

Предшествующее облучение яичек или химиотерапия по поводу рака

Предшествующие туберкулез, гонорея, эпидемический паротит, простатит

Варикоцеле или закупорка семенного протока

Общее нездоровье вследствие системных заболеваний

Предшествующие крипторхизм, травмы или перекрут яичек

Лечение мужского бесплодия обычно малоперспективно. У больных с олиго- или азооспермией на фоне повышенного уровня ФСГ в сыворотке бесплодие наверняка необратимо: причиной повышенного уровня ФСГ является возрастание его секреции вследствие падения содержания ингибина и ослабления его действия по механизму отрицательной обратной связи, а это сопутствует нарушению продукции сперматозоидов. Примерно в 10 % случаев наблюдается спонтанное «восстановление» фертильности без каких-либо попыток устранения причины бесплодия. Иногда это происходит даже в ходе обследования больного! В остальных случаях наилучший прогноз бывает тогда, когда удастся обнаружить патологию гипофиза; при этом в зависимости от локализации основного нарушения применяют либо ГнРГ, либо гонадотропины. Фертильность восстанавливается примерно в 30 % случаев. Лечение необходимо продолжать в течение многих месяцев: ведь от начала терапии и восстановления сперматогенеза до появления в эякуляте первых сперматозоидов проходит не менее 3 мес.

При анатомических аномалиях (варикоцеле или закупорка семенного протока) успеха можно добиться путем соответствующих хирургических вмешательств. В случае остановки созревания сперматозоидов применяют ряд других средств, включая гонадотропины, кортикостероиды или высокие дозы андрогенов, но успех достигается менее чем у 10 % больных. Наконец, можно прибегнуть к тому или иному способу искусственного осеменения. Недавно с диагностической целью начали про-

водить аспирационную биопсию яичек с гистологическим исследованием биоптатов. Некоторые цитологические особенности биоптата указывают на целесообразность получения спермы из придатка яичка путем аспирации. Такую сперму можно затем использовать для искусственного осеменения или оплодотворения *in vitro* (IVF).

Нарушения либидо и потенции

Отсутствие полового влечения лишь в редких случаях связано с гипогонадизмом. Гиперпролактинемия может угнетать либидо как непосредственно, так и вследствие торможения секреции гонадотропинов через короткую петлю отрицательной обратной связи. Однако чаще всего в основе снижения либидо лежат тревожные состояния, депрессия и другие психические расстройства, лечение которых выходит за рамки эндокринологии.

Импотенция также очень часто имеет психологические причины, включая стресс и тревогу. Однако в некоторых случаях ее причиной бывает недостаточность андрогенов, а в ряде других — автономная нейропатия на почве различных заболеваний, в том числе сахарного диабета или поражений спинного мозга. Относительно редкой и поддающейся хирургическому лечению причиной импотенции является клапанная недостаточность вен, дренирующих половой член.

Для функциональной (психологической) импотенции характерны острое начало, непостоянство и иногда явная связь со стрессорными ситуациями (улучшение потенции в периоды отдыха и т. д.); нередко сохраняются ночные эрекции. Импотенция, имеющая органические причины, развивается более постепенно и более постоянна.

Лечение потери либидо и импотенции — очень сложная проблема, выходящая за рамки этой книги. Помимо выявления и коррекции любых эндокринопатий, редко являющихся причиной таких расстройств, огромное значение имеют консультации сексопатолога и различные виды психотерапии; необходимо тщательно анализировать социальные и личные трудности больного.

Существуют различного рода вакуумные системы, обеспечивающие возникновение и поддержание эрекции. Подчас они довольно громоздки и неудобны. Достаточную (но иногда чересчур длительную) эрекцию часто вызывают инъекции папаверина, простагландинов или фентоламина в кавернозные тела. Вначале производимая урологом даже одна такая инъекция у больных с психогенной импотенцией может восстановить уверенность в себе и обеспечить последующие спонтанные эрекции. Если же импотенция (функциональная или органическая) сохраняется, что бывает чаще, то больные обычно сами придумывают срав-

нительно простые способы, обеспечивающие возможность совкупления.

В лечебной практике нередко используют «слепое» введение андрогенов даже в отсутствие явных нарушений эндокринных функций. Однако это обычно приводит лишь к временному улучшению, связанному скорее всего с эффектом плацебо.

Гинекомастия (фото 7.1)

Гинекомастией называют гипертрофию молочных желез у лиц мужского пола. В сложной эндокринной регуляции развития этих желез принимают участие гонадотропины, гормон роста и эстрогены. Определенную роль, по всей вероятности, играют прогестерон и пролактин. У новорожденных часто наблюдается спонтанно исчезающая гинекомастия, связанная с трансплацентарным переносом эстрогенов. Реже гинекомастия развивается в пубертатном периоде, когда в созревающих яичках избирательно усиливается образование эстрогенов. «Физиологическая» гинекомастия иногда встречается и в пожилом возрасте, — по-видимому, в связи с падением содержания андрогенов на фоне сохра-

Таблица 7.2. Основные причины гинекомастии

«Физиологическая» (неонатальная, пубертатная, старческая) гинекомастия

Первичный и вторичный гипогонадизм (вследствие любых причин)

Опухоли яичек (ХГЧ- и стероидпродуцирующие)

Эктопическая продукция ХГЧ (неэндокринными тканями)

Синдромы Клайнфелтера и Рейфенштейна

Синдромы частичной периферической резистентности к андрогенам

Системные заболевания

Гипертиреоз

Почечная недостаточность

Цирроз печени

ВИЧ-инфекция

Повреждение спинного мозга

Возобновление питания после голодания

Фармакологические средства

Эстрогены

Спиронолактон

Циметидин

Кетоконазол

Дигоксин

Фенитоин

Фенотиазины

Идиопатическая гинекомастия

нящегося уровня эстрогенов. Чаще всего наблюдается поздняя пубертатная форма гинекомастии, которая иногда сохраняется в течение 5—10 лет, а затем медленно исчезает. Причины гинекомастии этого типа остаются неизвестными: даже тщательное эндокринное обследование редко обнаруживает какие-либо сдвиги. Состояния, сравнительно часто сопровождающиеся гинекомастией, перечислены в табл. 7.2.

Лечение сводится к ликвидации возможной причины. В ряде случаев для ослабления эффекта факторов, способствующих гипертрофии ткани молочных желез, применяли тормозящие секрецию пролактина агонисты дофамина (такие, как бромокриптин) или антиэстрогены (такие, как кломифен или тамоксифен). Однако эффект оказывался слабым и непродолжительным. По настоянию самих больных можно проводить хирургическую операцию, требующую небольших и незаметных разрезов вокруг околососковых кружков; такие операции обычно входят в компетенцию пластической хирургии.

Задержка пубертата (см. главу 13)

Мужская «менопауза»

Хотя с возрастом уровень андрогенов в сыворотке крови мужчин снижается, это происходит медленнее, чем падение уровня эстрогенов у женщин. С возрастом у мужчин ослабляются функции множества органов, но пока существует мало свидетельств того, что такое ослабление связано именно со снижением уровня андрогенов в крови. У пожилых мужчин (как и у женщин) уменьшается плотность костей, что приводит к учащению переломов, но нет данных о положительном влиянии андрогенов на этот процесс (напротив, введение эстрогенов снижает частоту переломов у женщин). Тем не менее у мужчин с гипогонадизмом костная плотность снижена. Показано, что введение андрогенов в пожилом возрасте улучшает настроение и мыслительные процессы, но неизвестно, связаны ли эти эффекты с физиологическим или фармакологическим действием гормонов.

«Заместительная» андрогенная терапия у мужчин чревата вредными последствиями (чего не наблюдается в аналогичной ситуации у женщин). Предстательная железа обладает высокой чувствительностью к андрогенам, поэтому не исключена вероятность ускорения развития ее доброкачественной гиперплазии и рака под влиянием этих гормонов. Поскольку микроскопические очажки рака в предстательной железе обнаруживаются почти у 10% «здоровых» мужчин старческого возраста, необходимо тщательно учитывать возможность такого действия андрогенов. Известно, что при андрогенной недостаточности уменьшается риск

развития атеросклероза, а андрогенная терапия способствует неблагоприятным сдвигам в липидном обмене. Таким образом, возрастание риска окклюзивных сосудистых заболеваний может «перевешивать» положительный эффект введения андрогенов пожилым мужчинам, проявляющийся улучшением общего самочувствия. Пока не будут проведены тщательные контролируемые исследования, любые представления о мужской «менопаузе» и ее лечении должны оставаться сугубо гипотетическими.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

ФИЗИОЛОГИЯ

- De Kretser, D.M., McLachlan, R.I., Robertson, D.M., and Wreford, N.G.* (1992). Control of spermatogenesis by follicle stimulating hormone and testosterone. In *Baillière's clinical endocrinology and metabolism*, Vol. 6, The testes, pp. 335—54. Baillière Tindall, London.
- Verhoeven, G.* (1992). Local control systems within the testis. In *Baillière's clinical endocrinology and metabolism*, Vol. 6, The testes, pp. 313—33. Baillière Tindall, London.

КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

- Bhasin, S., de Kretser, D.M., and Baker, H.W.G.* (1994). Pathophysiology and natural history of male infertility. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **79**, 1525—9.
- Braunstein, G.D.* (1993). Gynaecomastia. *New England and Journal of Medicine*, **328**, 490—5.
- Carrier, S., Brock, G., and Kour, N.W.* (1993). The pathophysiology of erectile dysfunction. *Urology*, **42**, 468—81.
- Gray, A., Feldman, H.A., McKinlay, J.B., et al.* (1991). Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-age men: results of the Massachusetts male ageing study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **73**, 1016—21.
- Handelsman, D.J.* (1994). Testicular dysfunction in systemic disease. *Endocrinology Metabolism Clinics North America*, **23**, 839—56.
- Howards, S.S.* (1995). Treatment of male infertility. *New England Journal of Medicine*, **332**, 312—7.
- Korenman, S.J.* (1995). Advances in the understanding and management of erectile dysfunction. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **80**, 1985—8.
- Plymate, S.* (1994). Hypogonadism. *Endocrinology Metabolism Clinics North America*, **23**, 749—72.

Эндокринология размножения у женщин

ФИЗИОЛОГИЯ

Эмбриология, анатомия и гистология

У плода женского пола, начиная с 6-й недели внутриутробной жизни, происходит преобразование примитивных гонад в яичник. Вольфовы протоки в отсутствие тестостерона подвергаются регрессии, а мюллеровы протоки в этих условиях сохраняются, и из них начинает формироваться женский половой тракт, куда входят яйцеводы, матка и ее шейка. В каждом яичнике появляется корковый слой с примордиальными фолликулами. Последние содержат зародышевые клетки, которые окружены клетками прегранулезы, происходящими из эпителия полового валика. Внутренняя тека и интерстициальные клетки имеют мезодермальное происхождение. На протяжении внутриутробной жизни насчитывается примерно 4 млн зародышевых клеток, но большинство из них подвергается обратному развитию, так что к моменту родов остается менее 1 млн ооцитов. Регрессия (атрезия) большинства этих клеток продолжается от рождения до периода полового созревания, когда в яичниках сохраняется лишь несколько сотен тысяч из них. Мейоз ооцитов, начинающийся *in utero*, остается на стадии первой профазы до момента овуляции, когда происходит первое мейотическое деление. Второму мейотическому делению зрелые яйцеклетки подвергаются только после овуляции и оплодотворения сперматозоидами.

Яичники представляют собой две железы овальной формы, расположенные за брюшиной, по одной с каждой стороны матки. Нервы, а также кровеносные и лимфатические сосуды проникают в яичник на участке, называемом воротами (хилусом). Артериальная кровь поступает из аорты, а выходящие из ворот сосуды образуют лозовидные сплетения, от которых отходят яичниковые вены. Правая яичниковая вена впадает прямо в нижнюю полую вену, а левая — в левую почечную вену. Каждый яичник состоит из трех частей: наружной коры, внутреннего мозгового слоя и хилуса, окружающего место прикрепления к брыжейке. Фолликулы расположены в строме коркового слоя.

Функции яичников

Яичники выполняют две важнейшие взаимосвязанные функции, аналогичные функциям яичек. Одна из них — это выработка зрелых гамет (яйцеклеток) — оогенез, а вторая — продуцирование стероидных гормонов (стероидогенез). Обе эти функции отличаются от аналогичных функций у мужчин одним очень важным аспектом: если яички вырабатывают сперматозоиды и андрогены непрерывно, начиная с пубертатного возраста до глубокой старости, то зрелые яичники функционируют циклично. Эти циклы (называемые менструальными, поскольку имеют примерно месячную периодичность) устанавливаются в пубертатном возрасте и прекращаются в менопаузальном возрасте.

Оогенез и менструальный цикл

Первая менструация (менархе) у девочек наблюдается, как правило, в возрасте 10—16 лет и свидетельствует о готовности женского организма к репродукции. Каждый менструальный цикл продолжается около 28 дней, хотя в этом отношении существуют значительные индивидуальные различия. У некоторых женщин цикл длится всего 20 дней, а у других — целых 40 дней. В возрасте от 45 до 55 лет менструации становятся все более редкими и наконец полностью прекращаются. Нарастающая в этом возрасте недостаточность яичников (климактерический период) достигает своего максимума, что и проявляется прекращением менструаций (менопаузой).

Началом каждого менструального цикла принято считать первый день менструации, когда эндометриальный слой матки, сформировавшийся в предыдущем цикле, отторгается, что сопровождается кровопотерей (до 400 мл за весь менструальный период). Менструация продолжается обычно 5 дней и сменяется фазой роста и развития яичниковых фолликулов, а также пролиферации клеток эндометрия. Эта фаза при обычном 28-дневном цикле длится, как правило, 8—9 дней. К ее концу один (редко больше) из фолликулов достигает конечной стадии своего роста, и из него высвобождается яйцеклетка (процесс овуляции). Это происходит в середине менструального цикла (обычно в дни 14—15 при его средней продолжительности). В течение последующих 10 дней эндометрий сохраняет готовность к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Если же оплодотворение не происходит и имплантация отсутствует, то гормональная «поддержка» активности эндометрия исчезает. Некроз маточной ткани в конце цикла приводит к отторжению эндометриального слоя (менструации), что знаменует собой начало следующего цикла.

МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

Овариальный цикл

Эндометриальный цикл

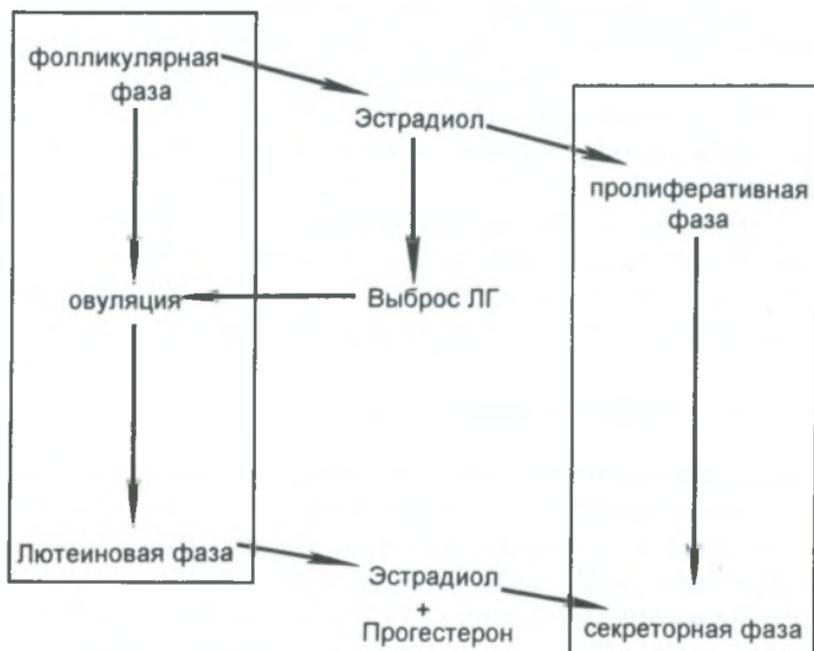


Рис. 8.1. Схема фаз овариального и эндометриального циклов, а также эндокринных связей между ними. (ЛГ — лютеинизирующий гормон.)

Таким образом, на протяжении каждого менструального цикла в яичниках и других органах, особенно в матке, происходят регулярные изменения. Циклические изменения в яичниках (овариальные циклы) находятся под контролем гипоталамо-гипофизарной системы и включают созревание фолликулов, овуляцию, образование желтого тела и продуцирование овариальных гормонов. Последние и определяют изменения в матке — подготовку эндометрия к возможной имплантации оплодотворенной яйцеклетки (эндометриальный цикл) (рис. 8.1).

Овариальный цикл

Каждый овариальный цикл состоит из двух фаз — фолликулярной и лютеиновой, которые разделены процессом овуляции.

Фолликулярная фаза

В начале каждого менструального цикла отдельные яичниковые фолликулы начинают расти и развиваться. Исходно каждый фолликул имеет наружный слой из клеток теки и внутренний слой

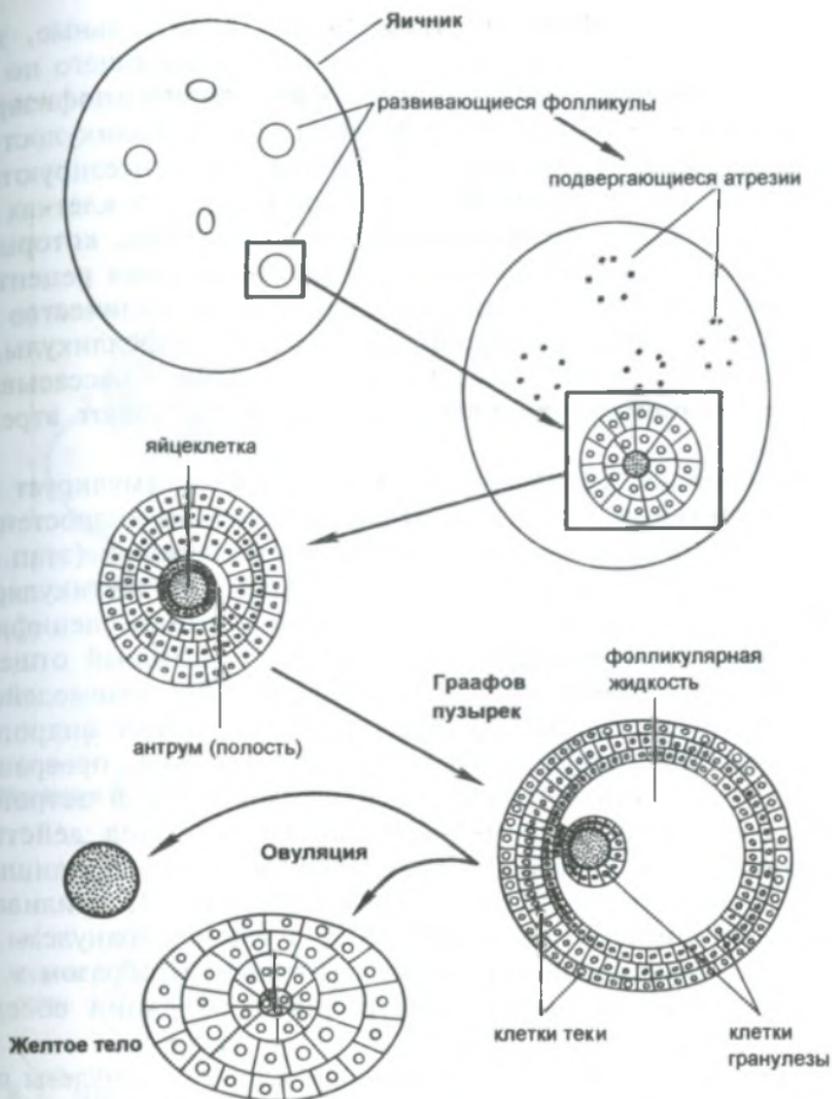


Рис. 8.2. Стадии роста и развития граафова пузырька в яичнике, приводящие к процессу овуляции и образованию желтого тела.

из клеток гранулезы, которые окружают яйцеклетку. В процессе созревания яйцеклетки ее размеры увеличиваются, причем под влиянием гормонов клетки обоих слоев пролиферируют. Клетки теки образуют два отдельных слоя — наружную фиброзную капсулу (*theca externa*) и внутренний слой, содержащий железы и сосуды (*theca interna*). Клетки гранулезы секретируют фолликулярную жидкость, которая постепенно заполняет и растягивает внутрифолликулярное пространство (антрум), так что ближайший к яйцу слой клеток отделяется от внешнего слоя гранулезных клеток, и эти слои остаются связанными лишь узкой ножкой. Развитие и рост преантральных фолликулов, которым

предстоит или не предстоит превратиться в антральные, зависит от синтеза гормональных рецепторов, совпадающего по времени с появлением достаточного уровня аденогипофизарных гонадотропинов — лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. Рецепторы ЛГ синтезируются в клетках теки, а рецепторы ФСГ и эстрогенов — в клетках гранулезы. Продолжают созревать лишь те фолликулы, которые на данной стадии развития располагают необходимыми рецепторами именно в то время, когда имеется нужное количество аденогипофизарных гонадотропинов. Все остальные фолликулы, достигнув данной стадии, подвергаются регрессии и рассасываются стромой яичника; процесс дегенерации называют атрезией (рис. 8. 2).

Связывание ЛГ с рецепторами клеток теки стимулирует синтез этими клетками андрогенов (главным образом андростендиона), ускоряя превращение холестерина в прегненолон (этап снижения интенсивности стероидогенеза). Как и в тестикулярных клетках Лейдига, это происходит за счет активации специфического цитохром-Р-450-содержащего фермента, который отщепляет боковую цепь холестерина. В то же время ФСГ взаимодействует с клетками гранулезы, которые не синтезируют андрогены, но содержат мощный ароматизирующий фермент, превращающий андрогены, вырабатываемые клетками теки, в эстрогены. Этот фермент — цитохром-Р-450-ароматаза — под действием ФСГ активируется. В самих клетках теки синтезируется лишь небольшое количество эстрогенов. Таким образом, ЛГ усиливает в клетках теки синтез андрогенов, а ФСГ в клетках гранулезы стимулирует их ароматизацию в эстрогены (главным образом в 17β -эстрадиол) — прекрасная иллюстрация кооперации соседних клеток (рис. 8.3).

Присутствие рецепторов эстрогенов в клетках гранулезы обеспечивает возможность непосредственного воздействия эстрадиола на эти клетки, что приводит к их дальнейшей пролиферации и росту. Это является примером аутокринного влияния гормонов. В результате количество образующегося эстрадиола еще больше возрастает. Таким образом формируется местная положительная обратная связь на клеточном уровне. Созревающий фолликул продуцирует и инсулиноподобный фактор роста ИФР-I, который, по-видимому, также играет важную роль в процессах дальнейшего роста самого фолликула.

По мере возрастания уровня эстрадиола в плазме к середине фолликулярной фазы срабатывает избирательная отрицательная обратная связь между эстрадиолом и продукцией ФСГ. Вместе с тормозящим действием гетеродимерного белкового гормона (ингибина), который продуцируется клетками гранулезы под влиянием ФСГ, это приводит к снижению концентрации ФСГ в

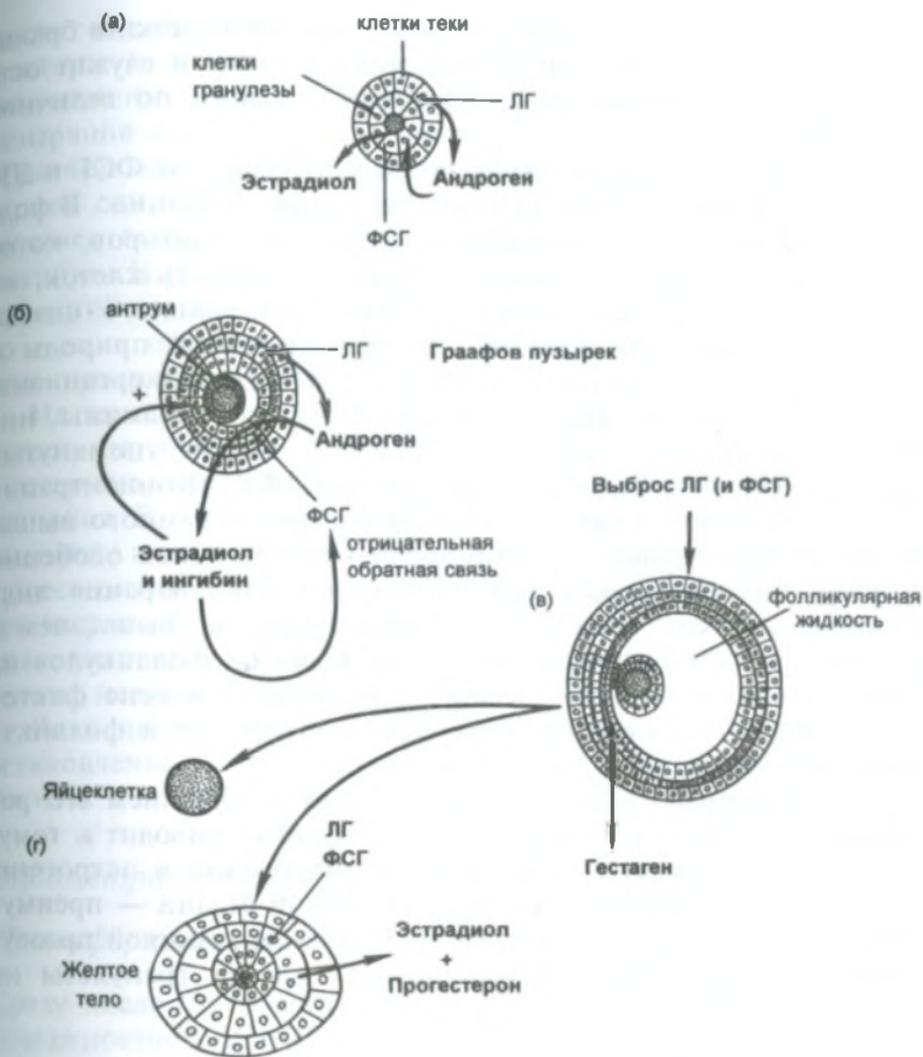


Рис. 8.3. Яичниковые гормоны, продуцируемые на разных стадиях овариального цикла: (а) преантральная фаза, (б) ранняя антральная фаза, (в) поздняя антральная фаза (графов пузырек), (г) образование желтого тела после овуляции. (ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон.)

плазме. Любой антральный фолликул, сохраняющий на этой стадии свою зависимость от ФСГ, перестает развиваться и подвергается атрезии. При некоторой (базальной) концентрации ФСГ и возрастающем количестве эстрогенов клетки наружного слоя гранулезы в сохранившемся фолликуле (графовом пузырьке) приобретают способность синтезировать рецепторы ЛГ. Дальнейшее созревание графова пузырька происходит под влиянием собственных эстрогенов уже без участия ФСГ. Конечная стадия созревания этого фолликула складывается из его терминального

роста и высвобождения содержащейся в нем яйцеклетки в брюшную полость, т. е. овуляции. Стимулом к овуляции служит острый выброс ЛГ, которому сопутствует меньший по величине выброс ФСГ.

Зависимость описанных выше процессов только от ФСГ и ЛГ, разумеется, слишком упрощенное описание ситуации. В фолликулярной жидкости содержится множество факторов, которые могли бы влиять на митотическую активность клеток, их атрезию и другие важнейшие стороны овариального цикла. Многие из таких факторов не имеют стероидной природы и лучше известны их другие эндокринные эффекты в организме. К ним относятся окситоцин, вазопрессин, катехоламины, ингибины, активины, простагландины, а также упомянутые выше инсулиноподобные факторы роста (ИФР). Концентрация половых стероидов в фолликулярной жидкости намного выше, чем в крови; уровни эстрогенов и прогестеронов особенно высоки в более крупных фолликулах, но концентрация андрогенов в мелких фолликулах, как правило, выше, чем в крупных. Таким образом, в регуляции развития фолликулов на разных стадиях принимают участие, очевидно, многие факторы стероидной и иной природы, присутствующие в фолликулярной жидкости.

Преовуляторный выброс ЛГ в сочетании с наличием его рецепторов на клетках наружного слоя гранулезы приводит к тому, что эти клетки вместо ароматизации андрогенов в эстрогены начинают синтезировать гестагены (на данной стадии — преимущественно 17α -гидроксипрогестерон). В течение короткой преовуляторной стадии ослабляется и реакция клеток гранулезы на эстрогены и ФСГ.

Лютеиновая фаза

После овуляции продуцирование прогестерона клетками наружного слоя гранулезы возрастает в такой степени, что это приводит к небольшому повышению температуры тела (примерно на $0,3-0,6$ °C). Такое повышение является клиническим показателем действительно произошедшей овуляции.

Под влиянием ЛГ остатки фолликула превращаются в желтое тело. Оно состоит в основном из гипертрофированных клеток гранулезы с включениями отдельных клеток теки. Клетки гранулезы богаты липидами и содержат большое количество митохондрий; при их превращении в клетки желтого тела продукция прогестерона и эстрадиола возрастает. Если возникает беременность, желтое тело сохраняется и продолжает секретировать стероиды, пока эту функцию не возьмет на себя фетоплацентарный комплекс, что происходит обычно на 12-й неделе беремен-

ности. Желтое тело продуцирует также многие нестероидные факторы — в частности, окситоцин, релаксин, ингибин и простагландины. Если же беременность не возникает, высокая концентрация прогестерона в плазме по механизму отрицательной обратной связи резко тормозит активность гипоталамо-гипофизарной оси. Этот тормозной эффект суммируется с аналогичным влиянием эстрадиола и других факторов желтого тела, таких как ингибин. В результате лютеинизирующий (и фолликулостимулирующий) гормон перестает поддерживать существование желтого тела, и оно дегенерирует (лютеолиз), что приводит к снижению продукции яичниковых стероидов.

На процесс лютеолиза у человека влияют, по-видимому, и эстрогены, вырабатываемые клетками самого желтого тела. Не исключено, что они стимулируют синтез желтым телом простагландина $F_{2\alpha}$, местная концентрация которого становится очень высокой, а это в свою очередь способствует лютеолизу. Однако существование такого механизма нуждается в дальнейших доказательствах. Вполне возможно, что в процессе лютеолиза принимают участие и другие факторы, вырабатываемые самим желтым телом, например окситоцин.

Роль пролактина в поддержании активности желтого тела, установленная у некоторых видов, у человека остается гипотетичной.

Эндометриальный цикл

Пролиферативная фаза

Сразу после отторжения сформированного в предыдущем цикле поверхностного слоя эндометрия (к 5-му дню) клетки его нижнего слоя подвергаются пролиферации и росту. Эта фаза совпадает с увеличением продукции эстрогенов развивающимся фолликулом яичника. Эстрогены стимулируют рост секреторных желез и кровеносных сосудов, которые проникают в толщу эндометрия. Железы увеличиваются в размерах и приобретают извилистую форму; спиралевидными становятся и сосуды (рис. 8.4).

Одновременно с ростом эндометрия эпителий шейки матки начинает секретировать слизь, которая к моменту преовуляторного пика эстрогенов в крови становится все более водянистой. Сперматозоиды легко проникают сквозь нее в шейку матки, что значительно повышает вероятность их попадания в саму матку и фаллопиевы трубы в период овуляции.

Эстрогены индуцируют в матке синтез внутриклеточных рецепторов прогестерона, поэтому к началу секреторной фазы эндометриального цикла матка приобретает способность реагировать на этот гормон.



Рис. 8.4. Изменения эндометрия во время менструального цикла.

Секреторная фаза

После овуляции и образования желтого тела секреция эстрадиола сопровождается выделением в кровь все больших количеств прогестерона. Под влиянием этого гормона в эндометрии происходят гестационные изменения, подготавливающие его к возможной имплантации развивающегося blastocysta (в случае оплодотворения яйцеклетки). Слизистая оболочка матки переполняется кровью, а железы начинают секретировать густую вязкую жидкость, через которую очень трудно проникнуть сперматозоидам. В секрете этих желез содержатся большие количества питательных веществ (в частности, гликогена), которые могут использоваться развивающимся blastocystom. Прогестерон стимулирует дальнейшее скручивание и сворачивание желез и сосудов, а также секреторную активность желез.

Если оплодотворение не происходит, эта фаза продолжается примерно до дня 25, когда гормональная поддержка соответствующих процессов начинает ослабевать. Менструация (день 1 следующего цикла) начинается с сокращения спиральных артерий эндометрия. Ишемия сменяется расширением артерий — вероятно, вследствие накопления сосудорасширяющих веществ, поступающих из некротизирующейся ткани. Некроз сосудистых стенок приводит к кровотечению и слущиванию клеток. Кровь в полос-

ти матки образует сгустки, которые затем разжижаются под действием ферментов. Когда спиральные артерии вновь сокращаются (примерно через 5 дней), кровотечение заканчивается и начинается формироваться новый поверхностный слой эндометрия; наступает следующая пролиферативная фаза.

Гормоны яичников

Эстрогены

Синтез, запасание и секреция

Развивающиеся яичники плода женского пола могут не вырабатывать гормоны, но клетки гранулезы (и в меньшей степени — теки) фолликулов в зрелых яичниках синтезируют стероидные гормоны (эстрогены), скелет которых состоит из 18 углеродных атомов. Эстрогены продуцируются также желтым телом, фетоплацентарным комплексом (во время беременности) и в небольшой степени надпочечниками.

Образование яичниковых эстрогенов предполагает синтез андрогенов (андростендиона, который может превращаться в тестостерон) из прогестерона. Предшественником последнего является образующийся из холестерина прегненолон. Как уже отмечалось, андрогены, продуцируемые клетками теки фолликулов, подвергаются ароматизации с образованием эстрогенов в клетках гранулезы. Таким образом, на протяжении фолликулярной фазы именно эти клетки являются главным источником эстрогенов. В клетках гранулезы образуется в основном 17β -эстрадиол, а также небольшое количество менее активного эстрогена — эстрона. Эстрон может и сам превращаться в 17β -эстрадиол. В крови из эстрона образуется еще менее активный эстроген — эстриол (рис. 8.5). Во время лютеиновой фазы эстрогены синтезируются клетками желтого тела.

Необходимо подчеркнуть, что важную роль в превращении андрогенов (главным образом, андростендиона) в эстрогены (эстрон) играет жировая ткань. Именно она оказывается основным источником эстрогенов в крови у женщин после наступления менопаузы, когда продуцирование этих гормонов яичниками прекращается. Действительно, уровень эстрогенов в крови у женщин, страдающих ожирением, в постменопаузальном периоде может быть нормальным или даже более высоким, чем у женщин пременопаузального возраста с нормальной массой тела. Это объясняется способностью жировой ткани превращать андростендион в эстрон, что компенсирует выпадение яичниковой продукции эстрадиола.

Превращение 17β -эстрадиола в менее активные метаболиты и



Рис. 8.5. Схема основных путей синтеза и превращения андрогенов и эстрогенов.

эксcretируемые продукты происходит главным образом в печени. Основными эксcretорными продуктами являются более растворимые конъюгаты с серной или глюкуроновой кислотами. Сульфаты и глюкурониды выводятся из организма с желчью или мочой.

Примерно 70 % присутствующих в крови эстрогенов связано с белком плазмы, называемым секс-гормонсвязывающим глобулином (СГСГ); этот белок связывает также тестостерон. Остальные 25 % эстрогенов находятся в комплексе с альбумином плазмы. На протяжении менструального цикла содержание эстрогенов в плазме претерпевает резкие колебания. В фолликулярной фазе уровень 17β-эстрадиола возрастает с 75—300 пмоль/л (20—80 пг/мл) до преовуляторного пика, составляющего 750—1800 пмоль/л (120—480 пг/мл). Затем он снижается, но в середине лютеиновой фазы наблюдается второй, обычно меньший пик: 350—1100 пмоль/л (95—300 пг/мл).

Эффекты

Эстрогены обеспечивают развитие и поддерживают структуру матки, фаллопиевых труб, шейки матки, влагалища, малых и больших половых губ и молочных желез. Выше (см. Эндометриальный цикл) уже отмечалось значение эстрогенов для роста

эндометрия на протяжении пролиферативной фазы, а также для синтеза рецепторов прогестерона в ткани матки.

Эстрогены увеличивают подвижность фаллопиевых труб и повышают возбудимость маточной мышцы, причем последний эффект связан с индукцией спонтанной пейсмекерной активности. Воздействуя на слизистую оболочку шейки матки, они стимулируют секрецию более водянистой и щелочной слизи, которая способствует сохранению и транспорту сперматозоидов. В период овуляции слизь становится чрезвычайно жидкой и образует в мазке папоротникообразный рисунок (феномен арборизации). Эстрогены изменяют и цитологию влагалища, усиливая ороговение эпителия за счет повышенного синтеза кератина.

Эти гормоны могут вызывать некоторую задержку соли и воды в организме (по крайней мере отчасти этот эффект опосредован стимуляцией печеночной продукции ангиотензиногена). Они способствуют также выходу электролитов и воды из сосудистого русла, что иногда вызывает увеличение массы тела и такие специфические симптомы, как повышение чувствительности молочных желез перед менструацией. Это в какой-то степени объясняет раздражительность и чувство напряжения, возникающие в предменструальный период («предменструальное напряжение»).

Эстрогены обладают слабым анаболическим эффектом, но снижают содержание холестерина в крови. Последний эффект, возможно, связан с увеличением синтеза липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и торможением синтеза липопротеинов низкой плотности (ЛНП). ЛНП играют роль в генезе сердечно-сосудистых заболеваний, тогда как ЛВП уменьшают риск их развития. Это могло бы быть одним из факторов, определяющих меньшую частоту атеросклероза и сердечных заболеваний у женщин предменопаузального возраста. Еще один защитный эффект эстрогенов, исчезающий после наступления менопаузы, заключается в поддержании массы костной ткани. Механизм этого эффекта опять-таки не совсем ясен, но, возможно, в нем участвуют другие (опосредующие) факторы.

Развитие вторичных половых признаков у женщин (широкие бедра, отложение жира в области молочных желез и ягодиц и меньшее оволосение тела) определяется соотношением между эстрогенами и андрогенами. Все эти особенности внешнего облика женщин (по крайней мере отчасти) обуславливаются эстрогенами, реализующими свои эффекты в отсутствие высокого уровня андрогенов в крови. По всей вероятности, андрогены, как и эстрогены, влияют на центральную нервную систему и обе эти группы стероидов в какой-то мере определяют половое влечение и различные другие аспекты женского поведения. В разных отделах головного мозга присутствуют рецепторы и эстрогенов, и андрогенов, и гестагенов. Влияние этих гормонов на развитие моз-

га и их поведенческие эффекты активно изучаются в настоящее время.

Эстрогены стимулируют рост и развитие системы протоков молочных желез, что приобретает особое значение при беременности и лактации. Во время беременности эстрогенам принадлежит важная роль и в стимуляции роста миометрия (увеличения содержания в нем гликогена и актомиозина); они также придают миометрию чувствительность к действию окситоцина (см. раздел, посвященный родам).

Наконец, эстрогены во многом определяют изменения, происходящие во время менструального цикла, влияя на аденогипофиз и, вероятно, на гипоталамус по механизмам отрицательной и положительной обратной связи.

Механизм действия

Эстрогены, будучи липофильными соединениями, легко проникают через мембраны клеток-мишеней и связываются со своими рецепторами — внутриклеточными фосфопротеинами, причем их фосфорилирование, возможно, играет роль в процессе дальнейшей активации. Взаимодействие гормона с рецептором придает последнему активную конфигурацию, создающую возможность взаимодействия (связывания) с гормончувствительными элементами ядерной ДНК. В результате активируется транскрипция определенных генов-мишеней.

Гестагены

Синтез, запасание и секреция

Наиболее активным природным гестагеном в женском организме является прогестерон (стероидная молекула с 21 углеродным атомом). Прогестерон не только обладает собственными эндокринными эффектами, но и служит предшественником других стероидов во всех стероидпродуцирующих тканях. Прогестерон секретируется главным образом желтым телом во время лютеиновой фазы менструального цикла и фетоплацентарным комплексом во время беременности. Однако в небольших количествах он также вырабатывается у того и другого пола корой надпочечников. Основным гестагеном, секретируемым клетками наружного слоя гранулезы в созревающей фолликуле с концом фолликулярной фазы, является 17α -гидроксипрогестерон.

В крови гестагены связываются транскортином (глобулином, который связывает и кортикостероиды, см. главу 5) и альбумином; в свободном виде находится примерно 2% этих гормонов. Период полужизни прогестерона в крови составляет около 5 мин,

а его основной метаболит — прегнандиол — образуется преимущественно в печени и в виде конъюгатов (главным образом глюкуронида) выводится с мочой.

В фолликулярной фазе менструального цикла концентрация прогестерона в плазме обычно составляет менее 5 нмоль/л (1,5 нг/мл), а в лютеиновой фазе она достигает максимума: около 40—50 нмоль/л (12—16 нг/мл). У мужчин его уровень в плазме гораздо ниже — примерно 1 нмоль/л (0,3 нг/мл).

Эффекты

Именно прогестерон обуславливает секреторные (гестационные) изменения в эндометрии, которые вкратце упоминались при описании эндометриального цикла. Этот гормон изменяет также секреторную активность шейечного и влагалищного эпителия, вследствие чего слизь становится более густой и менее проницаемой для сперматозоидов. Влияние прогестерона на миометрий, особенно во время беременности, противоположно влиянию эстрогенов: возбудимость мышцы и ее чувствительность к окситоцину снижаются. По-видимому, это связано с гиперполяризацией клеточных мембран и торможением спонтанной пейсмейкерной активности. Прогестерон стимулирует рост и развитие альвеолярной системы молочных желез, что имеет особое значение для лактации.

В высоких концентрациях прогестерон обладает натрийуретическим действием; принято считать, что в основе этого эффекта лежит взаимодействие прогестерона с почечными рецепторами альдостерона. В результате альдостерон теряет возможность стимулировать реабсорбцию натрия. Натрийурез приводит к усилению секреции альдостерона, и натриевый баланс в конце концов нормализуется. Это компенсаторное увеличение секреции альдостерона наряду с сользадерживающим влиянием эстрогенов может определять характерные симптомы в предменструальный период у некоторых женщин.

Секреция прогестерона сопровождается повышением базальной температуры тела (на 0,2—0,5 °С), которое происходит сразу же после овуляции и сохраняется на протяжении большей части лютеиновой фазы, пока уровень этого гормона в плазме не начнет снижаться. Повышение температуры часто считают результатом прямого влияния прогестерона на терморегуляторный центр в гипоталамусе: но эта точка зрения сегодня оспаривается. Как бы то ни было, повышение базальной температуры тела служит полезным индикатором свершившейся овуляции.

Прогестерон, вероятно, оказывает на центральную нервную систему и другие воздействия (например, участие в регуляции ее развития и определение особенностей поведения индиви-

да), но эти эффекты недостаточно изучены, хотя наличие рецепторов прогестерона в определенных участках головного мозга не вызывает сомнений. Поведенческие и другие психологические сдвиги, сопровождающие предменструальный синдром, также могут быть связаны с изменением секреции прогестерона.

Наконец, прогестерон по механизму отрицательной обратной связи влияет на аденогипофиз и, возможно, на гипоталамус; тем самым он принимает участие в гормональной регуляции менструального цикла. Возможность его действия по механизму положительной обратной связи или его перmissive роли в эффекте эстрогенов, индуцирующем преовуляторный выброс ЛГ, рассматривается в следующем разделе (см. Регуляцию менструального цикла).

Механизм действия прогестерона

Прогестерон проникает в клетки-мишени путем диффузии и связывается со специфическими фосфорилированными белками-рецепторами, которые расположены, по всей вероятности, в клеточном ядре. Здесь гормонрецепторный комплекс взаимодействует с генами-мишенями, что активирует их транскрипцию. Последним этапом в механизме действия гормона является синтез определенных белков (например, ферментов), которые и опосредуют его специфические эффекты в клетке. Механизмы действия гормонов на уровне хромосом более подробно рассмотрены в главе 2.

Андрогены

В норме в женском организме вырабатывается гораздо меньшее количество андрогенов, чем в мужском, и их основным источником являются надпочечники. Тем не менее в ходе менструального цикла уровень андрогенов (во всяком случае их синтез клетками фолликулярной теки) в плазме нарастает, хотя их эффекты остаются неизвестными. На рис. 8.5 показана основная роль яичниковых андрогенов в качестве предшественников синтеза эстрогенов. При чрезмерном возрастании соотношения «андрогены/эстрогены» у женщин появляются признаки маскулинизации. Например, могут иметь место вирилизация и гирсутизм с нарушением менструального цикла. Избыточное влияние андрогенов считается причиной ряда симптомов поликистозной болезни яичников (ПКЯ).

Концентрация тестостерона в плазме у женщин в норме составляет 0,5—2,5 нмоль/л (0,15—0,7 нг/мл). Во время беременности она возрастает до 3—6 нмоль/л (0,9—1,7 нг/мл).

Регуляция менструального цикла

Сегодня не вызывает никаких сомнений то, что в тонкой регуляции процессов, происходящих в течение менструального цикла, принимает участие множество стероидных и нестероидных факторов. Тем не менее ключевая роль определенно принадлежит гормонам гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Так, менструальный цикл зависит от секреции яичниковых гормонов (эстрогенов и гестагенов), которая в свою очередь зависит от секреции гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) аденогипофизом и гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) гипоталамусом. Регуляция менструального цикла связана не только с действием гормонов по механизмам обратной связи, но и с поступающими в гипоталамус сигналами из других отделов центральной нервной системы.

Регуляция секреции яичниковых гормонов

Фолликулярная фаза

В начале каждого менструального цикла концентрация яичниковых стероидных гормонов в крови находится на базальном уровне и, следовательно, лишь в минимальной степени тормозит секрецию аденогипофизарных гонадотропинов по механизму отрицательной обратной связи. Под влиянием растущих концентраций ФСГ и ЛГ первичные фолликулы начинают развиваться. Совместное воздействие ЛГ (на продукцию андрогенов клетками теки) и ФСГ (на способность клеток гранулезы ароматизировать эти андрогены в эстрогены) обуславливает постепенное повышение уровня эстрогенов в крови. Растущая концентрация эстрогенов по механизму отрицательной обратной связи начинает тормозить производство ФСГ, и примерно к дню 9 фолликулярной фазы оно снижается. Это торможение связано, вероятно, и с выделением яичниками полипептидного гормона—ингибина. Секреция другого гонадотропина (ЛГ) на данном этапе не снижается. Отчасти это обусловлено меньшей его чувствительностью к тормозному действию эстрогенов по механизму отрицательной обратной связи, но главным образом с тем, что на продукцию ЛГ ингибин не влияет. Прекращение стимулирующего действия ФСГ на рост фолликулов приводит к регрессии тех антральных фолликулов, которые сохраняют чувствительность к этому гормону (рис. 8.6).

Оставшийся графов пузырек продолжает созревать независимо от ФСГ, и в следующие 4—5 дней концентрация эстрогенов в плазме резко увеличивается. На этой поздней стадии фоллику-

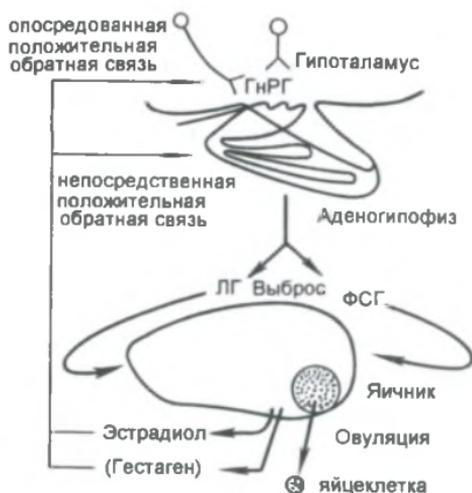
1. Ранняя фолликулярная фаза



2. Средняя фолликулярная фаза



3. Поздняя фолликулярная фаза



4. Лютеиновая фаза



Рис. 8.6. Эндокринная регуляция менструального цикла. (ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон.)

лярной фазы возрастает и продукция андрогенов. Если достаточно высокий уровень эстрогенов сохраняется более 36 ч, проявляется их влияние на гипоталамо-гипофизарную систему по механизму положительной обратной связи. Это обуславливает стремительное увеличение продукции ЛГ и (в меньшей степени) ФСГ. Резкий выброс гонадотропинов, особенно ЛГ, запускает

конечную стадию созревания граафова пузырька, на которой активность клеток теки ослабевает (продукция андрогенов и эстрогенов падает), а активность клеток гранулезы усиливается, и они начинают синтезировать гестагены. Малые (хотя и возрастающие) количества гестагенов перед овуляцией могут усиливать действие эстрогенов на продукцию гонадотропинов по механизму положительной обратной связи и/или сами оказывать действие по тому же механизму. Предполагается, что в индукции овуляции играет роль и ингибирование нестероидного фактора (ослабляющего выброс гонадотропинов), который мог действовать на более ранних этапах фолликулярной фазы. Этот фактор обычно тормозит выброс ЛГ.

Конечный эффект острого выброса гонадотропинов сводится к разрыву фолликула (вероятно, вследствие активации коллагеназы, гидролизующей структуры его стенки). Процесс овуляции завершается высвобождением яйцеклетки в брюшную полость.

Лютеиновая фаза

Снижение продукции эстрогенов к моменту овуляции приводит к ослаблению их влияния на секрецию гонадотропинов по механизму положительной обратной связи. Поэтому уровни ЛГ и ФСГ сразу резко падают, хотя и остаются еще достаточно высокими, чтобы стимулировать секрецию прогестерона и эстрогенов вновь образованными клетками желтого тела. Примерно через 8 дней после овуляции концентрация прогестерона в плазме достигает пика, что совпадает со вторым (обычно менее высоким) пиком эстрогенов. Возросшая концентрация стероидов сильно подавляет продукцию гонадотропинов по механизму отрицательной обратной связи, и содержание последних в плазме снижается до базального уровня. Преобладание механизма отрицательной обратной связи на этой стадии связано, вероятно, с возрастанием уровня прогестерона, который не только сам тормозит секрецию гонадотропинов, но и ослабляет возможный эффект эстрогенов по механизму положительной обратной связи (при достаточно высоком их содержании в плазме в течение более 36 ч).

Если бластоцист не имплантируется в подготовленную матку (т. е. если не наступает беременность), то в отсутствие «поддерживающего» влияния гонадотропинов желтое тело дегенерирует. В результате уровни эстрогенов и прогестерона снижаются, а их действие на гипоталамо-гипофизарную систему по механизму отрицательной обратной связи ослабевает. Снижение уровня стероидов приводит к отторжению образовавшегося ранее поверхностного слоя эндометрия (менструация) и повышению секреции

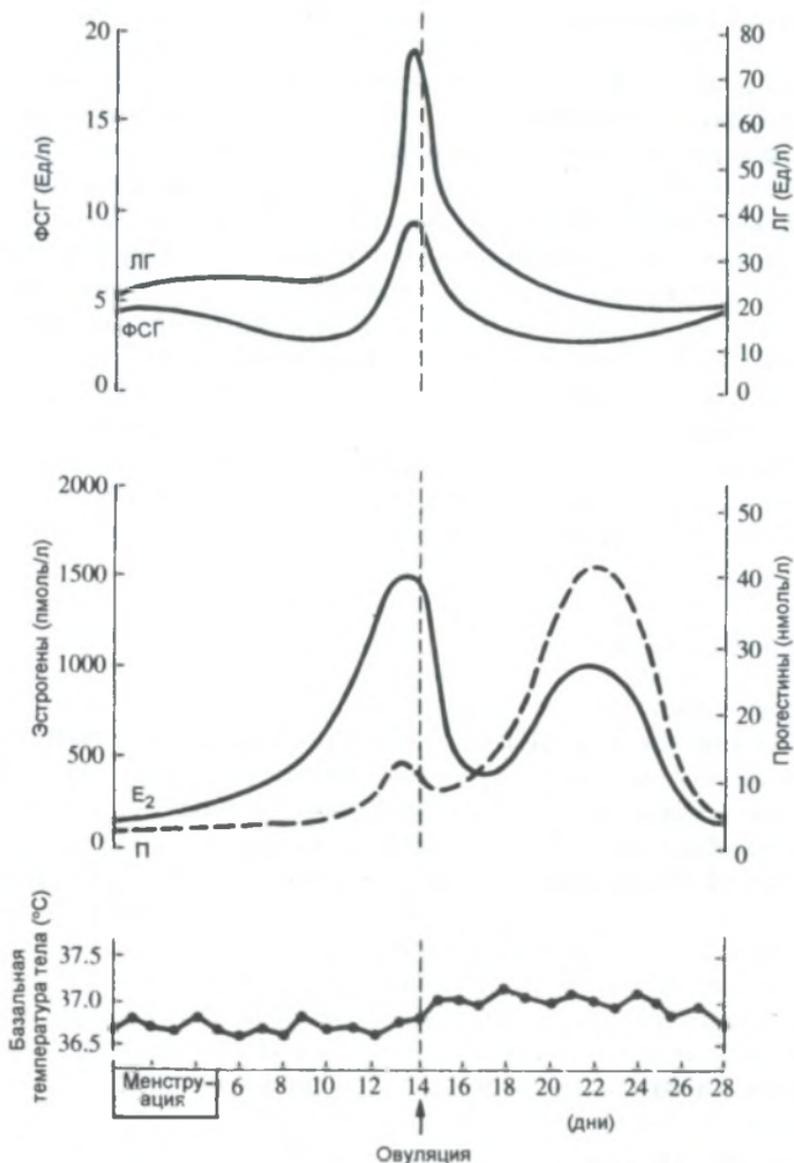


Рис. 8.7. Типичная динамика плазменных концентраций фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), 17 β -эстрадиола (E₂) и прогестина (П), а также базальной температуры тела у женщины с нормальными овуляторными циклами. Обратите внимание на то, что небольшой преовуляторный прирост уровня прогестерона на самом деле обусловлен 17 α -гидроксипрогестероном.

ЛГ и ФСГ, что знаменует собой начало фолликулярной фазы следующего цикла.

Динамика концентраций яичниковых и аденогипофизарных гормонов в ходе менструального цикла показана на рис. 8.7.

Влияние пролактина на функцию яичников

Другой аденогипофизарный гормон — пролактин — также влияет на функцию яичников. Патологическая гиперпролактинемия резко нарушает менструальный цикл. В настоящее время считают, что она обуславливает почти 20 % случаев женского бесплодия. Во время беременности и в первые месяцы интенсивной лактации наблюдается физиологическая гиперпролактинемия, которая, по всей вероятности, и определяет задержку восстановления менструальных циклов после родов. Важно подчеркнуть пульсирующий характер секреции пролактина. Поэтому возможны периоды отсутствия естественного контрацептивного действия этого гормона, что объясняет редкие случаи возникновения беременности в период лактации.

Высокие концентрации пролактина в плазме могут препятствовать влиянию гонадотропинов на яичники и/или ингибировать аденогипофизарную секрецию гонадотропинов за счет центрального действия (возможно, через гипоталамус). Другое объяснение эффекта пролактина сводится к тому, что он, возможно, стимулирует секрецию кортикотропина и тем самым надпочечниковых андрогенов.

Существуют также данные об облегчающем действии низких концентраций пролактина на стимулируемое ЛГ производство прогестерона клетками гранулезы, которые пролиферируют в фолликулярной фазе менструального цикла. У некоторых видов, во всяком случае, такой эффект встречается.

Регуляция секреции гонадотропинов

Аденогипофизарная секреция ЛГ и ФСГ регулируется главным образом гипоталамусом и модулируется яичниковыми стероидами по механизму обратной связи (см. главу 4).

Гипоталамическая регуляция

Важнейший элемент регуляции секреции аденогипофизарных гонадотропинов — импульсное выделение гипоталамического гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в кровь портальной системы гипофиза. Продуцирование этого декапептида нейронами аркуатного ядра в свою очередь регулируется (по крайней мере отчасти) нейротрансмиттерами, выделяющимися из нервных окончаний, которые образуют синапсы с ГнРГ-продуцирующими нейронами. Эти нервные волокна подходят к гипоталамусу из других отделов головного мозга и, судя по характеру выделяемых ими нейротрансмиттеров, являются адрен-, дофамин-, холин- или серотонинергическими. Норадреналин и ацетилхолин

стимулируют импульсную секрецию ГнРГ, увеличивая либо частоту, либо амплитуду импульсов, а дофамин ингибирует эту секрецию.

Секреция ГнРГ регулируется не только нейронами других отделов головного мозга, но и яичниковыми стероидами, которые могут действовать на гипоталамическом уровне. Влияние эстрогенов по механизму положительной обратной связи отчасти опосредуется усилением секреции ГнРГ; их действие по механизму отрицательной обратной связи, вероятно, отчасти опосредуется гипоталамусом. Механизмы этих эффектов не совсем ясны, но в них, возможно, вовлечены адренергические и другие нейроны, влияющие на частоту или амплитуду импульсной секреции ГнРГ. Импульсная секреция ГнРГ — важнейший компонент регуляции менструального цикла. Непрерывная инфузия ГнРГ или введение его длительно действующих агонистов вначале усиливает секрецию гонадотропинов, но уже через несколько дней она снижается, и функция яичников оказывается заторможенной. Более того, частота импульсов ГнРГ (по крайней мере, отчасти) может определять соотношение ЛГ и ФСГ, секретируемых гонадотрофами аденогипофиза.

Непосредственная гормональная регуляция по механизмам обратной связи

После менопаузы содержание эстрогенов в плазме у женщин резко снижается, а концентрации ЛГ и ФСГ возрастают. Этот факт, как и снижение уровней ЛГ и ФСГ после введения эстрогенов, свидетельствует о том, что эстрогены влияют на секрецию гонадотропинов по механизму отрицательной обратной связи. Действительно, основное действие эстрогенов на секрецию ЛГ (и ФСГ) имеет негативный характер. Исключением является ситуация, в которой содержание эстрогенов в плазме резко возрастает, превышая 40 пмоль/л (10 пг/мл), и сохраняется на очень высоком уровне (например, более 800 пмоль/л) не менее 36 ч; к тому же это должно происходить на фоне достаточно низких концентраций прогестерона в плазме. Такая ситуация наблюдается в конце фолликулярной фазы менструального цикла, когда эстрогены оказывают мощное влияние на секрецию ЛГ и (в меньшей степени) ФСГ по механизму положительной обратной связи. Выброс ЛГ обеспечивает конечную стадию созревания граафова пузырька и запускает процесс овуляции.

Прогестерон в каком-то смысле обладает противоположным эффектом: в максимальных концентрациях он влияет на секрецию гонадотропинов по механизму отрицательной обратной связи. Отчасти это связано с усилением обычного действия высо-

ких (но не превышающих 800 пмоль/л) концентраций эстрогенов. Такой облегчающий эффект прогестерона применительно к действию эстрогенов по механизму отрицательной обратной связи проявляется во время лютеиновой фазы цикла. С другой стороны, низкие концентрации прогестерона могут усиливать секрецию ЛГ и ФСГ (положительная обратная связь) либо сами по себе, либо путем облегчения действия эстрадиола по механизму положительной обратной связи. Таким образом, 17 α -гидроксипрогестерон может участвовать в преовуляторном выбросе ЛГ и ФСГ.

Влияние яичниковых гормонов на секрецию гонадотропинов реализуется (по крайней мере частично) на уровне гонадотрофных клеток аденогипофиза. Например, эстрогены могут изменять чувствительность гонадотрофов к действию ГнРГ.

Влияние ингибина на гипоталамо-аденогипофизарную систему рассмотрено выше.

Регуляция секреции пролактина

Считается, что пролактин влияет на собственную секрецию из аденогипофиза, действуя на гипоталамус по короткой петле отрицательной обратной связи и стимулируя высвобождение пролактинингибирующего фактора — дофамина. Последний по сосудам местной портальной системы поступает в аденогипофиз. Дофамин ингибирует секрецию не только пролактина, но и гонадотропинов, оказывая непосредственное влияние на гонадотрофы. Одним из пролактин-релизинг факторов гипоталамуса является трипептид ТРГ (тиреотропин-релизинг гормон).

БЕРЕМЕННОСТЬ

Оплодотворение

Процесс размножения сводится по сути дела к сохранению генов мужского и женского организма. Поэтому первый этап этого процесса заключается в слиянии мужской гаплоидной клетки (сперматозоида) с женской гаплоидной клеткой (яйцом). Различные крайне интересные аспекты полового поведения человека рассматриваются в специальных публикациях по физиологии размножения. Здесь же достаточно отметить важность полового возбуждения и эрекции органов размножения как у мужчины, так и у женщины, хотя эрекция мужского полового члена имеет гораздо большее значение для «доставки» сперматозоидов во влагалище женщины. Из многих миллионов сперматозоидов, попадающих в него при половом сношении (примерно 50×10^8 /мл),

лишь очень немногие достигают места локализации яйцеклетки в фаллопиевой трубе, причем только один из них получает возможность оплодотворить ее.

Имплантация

После оплодотворения яйцеклетка, спускаясь по фаллопиевой трубе в матку, начинает делиться. Она попадает в матку через 3—4 дня после овуляции; к этому времени в бластоцисте насчитывается уже 32—64 клетки двух типов: наружный ободок состоит из трофобластных клеток, а внутри находится скопление так называемой «внутренней клеточной массы» (ВКМ). Основная часть ВКМ окружена полостью, заполненной жидкостью (рис. 8.8). В матке бластоциста продолжает расти и развиваться в течение примерно 6 дней, после чего он «сливается» с участком эндометрия (имплантация). Неприкрепленный бластоциста получает питательные вещества и кислород из внутриматочной среды. Считается, что имплантацию инициирует сигнал-стимул, поступающий из трофобластных клеток в ближайший участок маточной ткани, но природа этого стимула остается неизвестной. Полагают, что он неспецифичен, но может вызвать образование в маточном эпителии химических веществ, которые проникают в глубь ткани по направлению к строме. В этом процессе принимают участие гистамин и простагландины, опосредующие глубокие изменения в эндометрии, которые индуцируются имплантирующимся бластоцистом: увеличение проницаемости сосудов стромы с местным отеком ткани, изменение состава внутриклеточного матрикса и рост капилляров по направлению к имплантированному бластоцисту. Все эти изменения являются частью процесса, называемого «децидуализацией».

Реакция эндометрия на децидуализующий стимул требует «наложения» эффекта эстрогенов на прогестероновую основу лютеиновой фазы. В отсутствие эстрогенов подготовленная прогестероном матка «сопротивляется» имплантации. Именно эстрогены придают эндометрию чувствительность к первичному стимулу, исходящему из бластоциста.

Таким образом, на первой стадии имплантации образуется тесный контакт между трофобластными клетками бластоциста и участком маточного эпителия. Трофобластные клетки превращаются в трофобласт и проникают в децидуальную ткань. Клеточные мембраны наружного слоя трофобласта расплавляются и образуют синцитий (синцитиотрофобласт), тогда как из внутреннего слоя клеток трофобласта формируется цитотрофобласт. По мере разрушения децидуальной ткани трофобластом фагоцитарные клетки выделяют питательные веще-

двухклеточная стадия

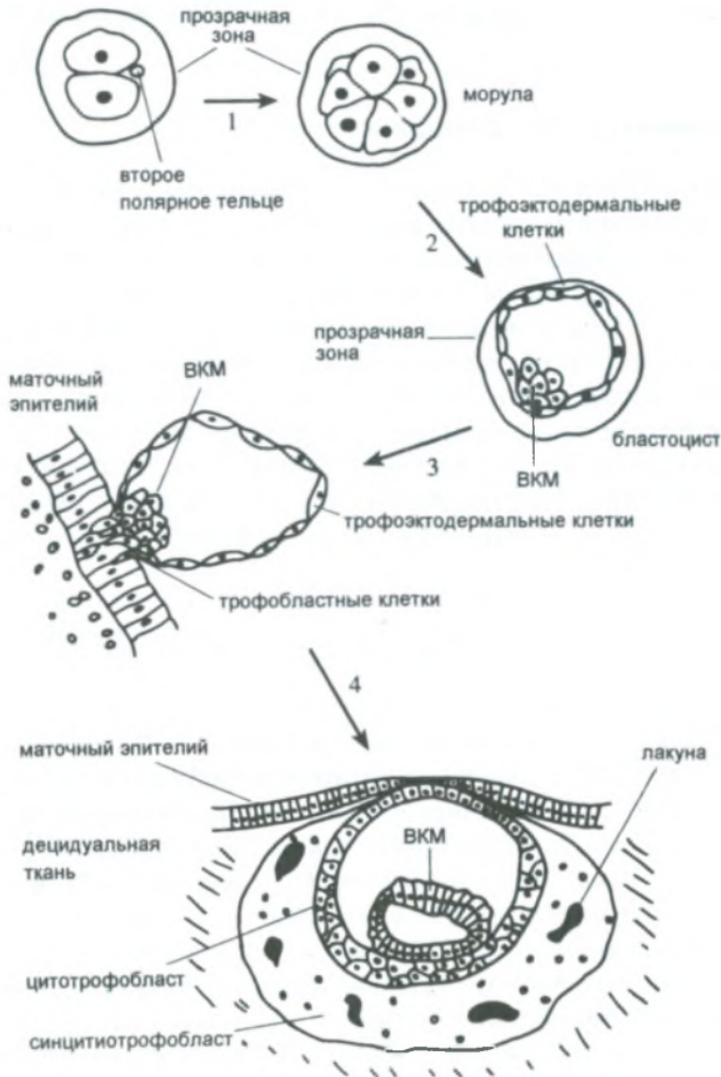


Рис. 8.8. Схема развития оплодотворенного яйца от двухклеточной стадии до морулы (1), развивающегося бластоциста (2), который имплантируется в стенку матки (3) и, наконец, до растущего зародыша (4). (ВКМ — внутренняя клеточная масса.)

ства, которые по формирующимся сосудам поступают к внутренней клеточной массе. Когда бластоцист проникает глубже в эндометрий, слой маточного эпителия над ним смыкается (инвазивная имплантация).

В трофобласте постепенно развивается система сосудов; тесно примыкающих к сосудистой системе материнского организма, и эти две системы образуют плаценту. Тем временем внутренняя клеточная масса тоже растет и преобразуется в плод.

Развивающийся плод и плацента во многих отношениях функционируют вместе, образуя так называемый фетоплацентарный комплекс.

Фетоплацентарный комплекс

Плацента — это то место, где кровеносные сосуды плода и матери находятся в тесном контакте друг с другом, хотя и остаются физически разделенными. Именно в этой области тесного соприкосновения сосудов происходит обмен газами и метаболитами между плодом и матерью, но в то же время плацента является и барьером на пути перехода крупных молекул (в частности, белков) и клеток. Таким образом, в плаценте осуществляется избирательный обмен в обоих направлениях.

В отношении же эндокринной активности, которая обеспечивает сохранение беременности и подготавливает материнский организм к родам и лактации, плод и плацента функционируют вместе.

Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)

Одна из самых ранних функций трофобласта заключается в синтезе хорионического гонадотропина человека. Этот двухцепочечный гликопротеин синтезируется синцитиотрофобластом и поступает в кровь матери. Он стимулирует желтое тело, которое продолжает вырабатывать эстрогены и прогестерон, необходимые для сохранения беременности. Таким образом, ХГЧ заменяет аденогипофизарный ЛГ, который к дню 24 менструального цикла из-за стероидного ингибирования (отрицательная обратная связь) секретируется лишь в очень небольшом (базальном) количестве. По своему строению ХГЧ действительно подобен ЛГ, и это обеспечивает возможность его связывания с рецепторами ЛГ на клетках желтого тела.

Секреция ХГЧ начинается вскоре после оплодотворения, причем его концентрация в материнской крови достигает максимума примерно через 50—60 дней после последней менструации. Затем она довольно быстро снижается и сохраняется на новом уровне до окончания беременности. Между 28-й и 36-й неделями беременности наблюдается второй (менее значительный) подъем уровня ХГЧ в плазме матери (рис. 8.9).

Принято считать, что в первые недели беременности именно ХГЧ оказывает лютеотропное действие и его основная роль сводится к поддержанию активности желтого тела до тех пор, пока эндокринная активность фетоплацентарного комплекса не приобретет независимость (примерно через 6—7 нед после оплодотворения). ХГЧ является также мощным стимулятором синтеза прогестерона в плаценте.

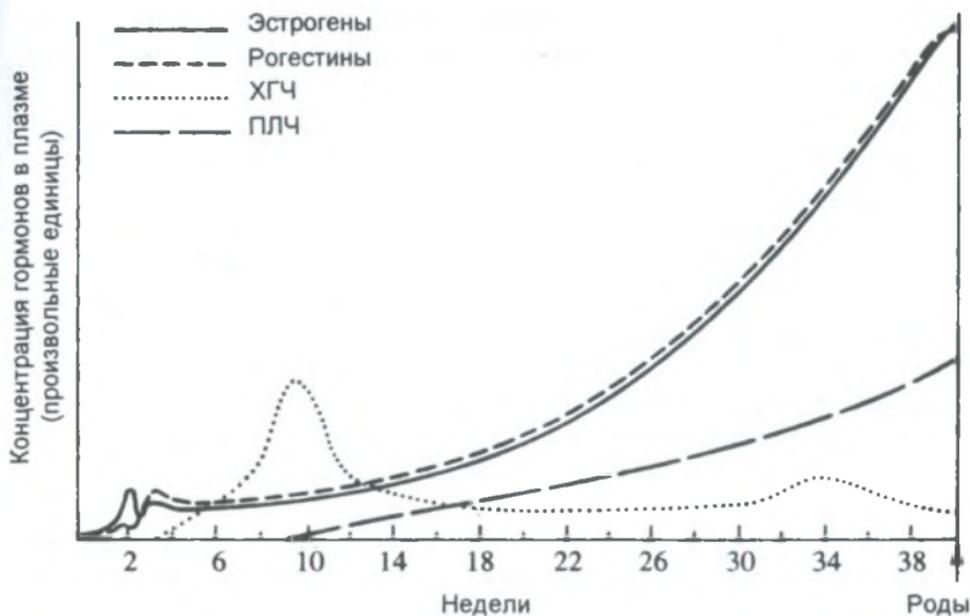


Рис. 8.9. Ожидаемая в ходе беременности динамика концентрации гормонов в материнской плазме. (ХГЧ — хорионический гонадотропин человека; ПЛЧ — плацентарный лактоген человека, соматомаммотропин.)

Поскольку этот гормон продолжает поступать в кровь уже после того как в фетоплацентарном комплексе начинают вырабатываться эстрогены и прогестерон, он, вероятно, обладает и иными функциями. Одна из них — возможная стимуляция производства дегидроэпиандростерона, который в плаценте превращается в эстрогены. У плода мужского пола ХГЧ стимулирует интерстициальные клетки Лейдига, которые начинают секретировать тестостерон. Продуцируемые на этой стадии небольшие количества тестостерона стимулируют развитие мужских половых органов.

Так как единственным источником ХГЧ служит развивающийся трофобласт, уровень этого гормона в материнской крови позволяет судить о состоянии трофобласта. Кроме того, определение ХГЧ в моче составляет основу пробы на беременность, дающую положительный результат примерно через 28 дней после зачатия. Радиоиммунологический метод определения субъединицы ХГЧ в сыворотке женщины позволяет диагностировать беременность еще до ожидаемого срока следующей менструации.

Плацентарный лактоген человека (ПЛЧ)

После снижения продукции ХГЧ через 50—60 дней синцитиотрофобласт (плацента) начинает секретировать возрастающие количества другого гормона — плацентарного лактогена человека

(ПЛЧ). Его уровень в материнской крови на протяжении беременности постепенно нарастает и к ее концу выходит на плато. ПЛЧ это белок, состоящий из 191 аминокислоты и структурно близкий двум гормонам аденогипофиза — соматотропину и пролактину. По активности он сходен с пролактином и обладает очень слабым соматотропиноподобным действием.

Истинная роль ПЛЧ при беременности пока не установлена. Однако он действительно обладает целым рядом эффектов, в том числе лактогенным и стимулирующим рост. Описаны также его маммотропные и лютеотропные свойства. Кроме того, ПЛЧ оказывает липолитическое действие и тем самым, возможно, обеспечивает материнский организм альтернативным гликогенолизу источником энергетических субстратов. Наблюдающиеся при беременности «диабетогенные» сдвиги в обмене веществ можно отнести на счет эффектов ПЛЧ.

Поскольку продукция этого гормона зависит от массы плаценты (и плода), его концентрация в материнской крови служит надежным показателем состояния плода. Снижение уровня ПЛЧ на ранних стадиях беременности указывает на угрожающий аборт, а позднее — на недостаточность плаценты.

Прогестерон

На протяжении беременности концентрация прогестерона в плазме матери постепенно нарастает, достигая максимума (приблизительно 500 нмоль/л) непосредственно перед родами. Источником прогестерона вначале служит желтое тело, но постепенно эту функцию берет на себя плацента. Плацента синтезирует прогестерон только из содержащегося в материнской крови холестерина, а не из ацетата. Механизмы регуляции секреции плацентарного прогестерона пока недостаточно изучены (о роли ХГЧ см. выше). Этот гормон поступает и в кровь плода, но его функция у плода остается неясной.

Основным метаболитом прогестерона в моче является прегнандиол, но его экскреция при беременности служит ненадежным показателем состояния плаценты, поскольку существенно колеблется и в нормальных условиях.

Эстрогены

При беременности основным источником эстрогенов, концентрация которых в крови матери постепенно нарастает, служит фетоплацентарный комплекс. Надпочечники матери и плода синтезируют дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С), который в плаценте теряет остаток серной кислоты и ароматизируется в эстрогены. Примерно половина ДГЭА-С поступает из надпочеч-

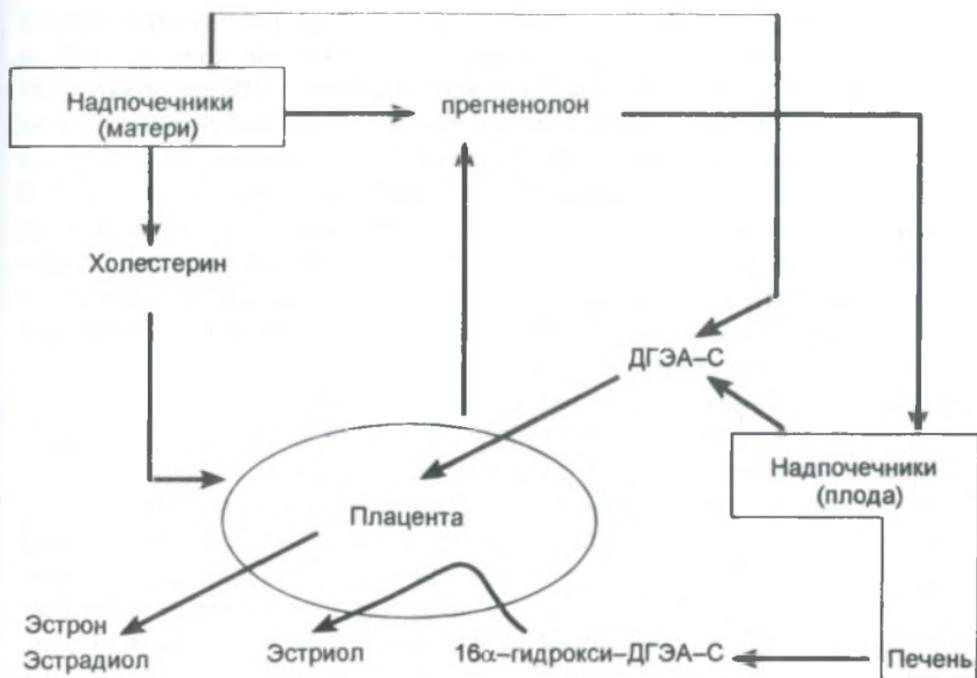


Рис. 8.10. Синтез эстрогенов фетоплацентарным комплексом.

ников плода. Однако в плаценте образуется преимущественно малоактивный эстриол; 17α -эстрадиол и эстрон продуцируются лишь в относительно небольших количествах. Предшественником эстриола в плаценте служит 16α -гидрокси-ДГЭА-С, который образуется только в организме плода, тогда как синтез эстрадиола и эстрона зависит от ДГЭА-С матери и плода в равной степени (рис. 8.10).

На поздних стадиях беременности концентрация эстриола в плазме матери составляет примерно 400 нмоль/л (110 нг/мл), а 17β -эстрадиола — 50 нмоль/л (15 нг/мл). Определение суточной экскреции эстрогенов с мочой используют для оценки состояния фетоплацентарного комплекса на всем протяжении беременности. При нарушении функции плода уровень эстриола падает в большей степени, чем содержание общих эстрогенов.

Гормоны матери

Во время беременности увеличиваются размеры аденогипофиза и возрастает секреция кортикотропина, тиреотропина и соматотропина. Секреция гонадотропинов, как уже отмечалось, в этот период оказывается заторможенной.

Продукция надпочечниковых кортикостероидов постепенно нарастает, достигая пика к моменту родов. Поскольку при бере-

менности увеличивается и синтез белков плазмы, когда-то считалось, что повышение уровня общего кортизола происходит за счет связанного с белками гормона. Однако сегодня известно, что на поздних стадиях беременности уровень свободного кортизола возрастает в 3 раза. Физиологические последствия такого увеличения остаются неясными. Возрастает и продукция альдостерона, а это наряду с почечными эффектами эстрогенов и прогестерона обуславливает повышение реабсорбции натрия в почках и приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости.

Размеры щитовидной железы при беременности увеличиваются примерно на 50 %, что связано с усилением продукции тиреотропина. Однако из-за большего связывания с белками в крови возрастают лишь общие концентрации тироксина и трийодтиронины, поэтому гипертиреоз не развивается.

Часто увеличиваются размеры и активность околощитовидных желез — возможно, в связи с растущими потребностями плода в кальции, необходимом для формирования скелета. Чтобы при этом в крови матери сохранялся нормальный уровень кальция, требуются повышенные количества паратгормона, который мобилизует кальций из костей, увеличивает его всасывание из желудочно-кишечного тракта (через влияние на метаболизм витамина D) и снижает его экскрецию почками (см. главу 10).

Наконец, из желтых тел яичников изолирован полипептид, получивший название релаксина, который расслабляет связки лонного сочленения (аналогичным эффектом обладают также эстрогены и прогестерон), размягчает шейку матки к моменту родов и ингибирует двигательную активность матки. Значение этих эффектов релаксина для прохождения плода по родовым путям все еще остается спорным.

Роды

Роды — этот процесс своевременного изгнания плода из матки, что требует не только расслабления ее шейки, но и координированных сокращений миометрия. Стимул, непосредственно запускающий процесс родов, до сих пор остается неизвестным. Однако данные, полученные на козах и овцах, свидетельствуют о ключевой роли созревания гипоталамо-аденогипофизарно-надпочечниковой системы плода, в результате которого увеличивается продукция кортизола. Это наблюдается перед родами и у человека. Пусковая роль кортизола может заключаться в индукции ферментов, направляющих андрогенные предшественники на путь синтеза не прогестерона, а эстрогенов. Такие сдвиги, возможно, происходят только в фетоплацентарном комплексе, что и определяет безуспешность попыток обнаружить изменение соотношения между прогестероном и эстрогенами в материнской крови.

Миометрий

Масса маточной мышцы (миометрия) при беременности резко увеличивается за счет размеров каждого мышечного волокна. Мышечные волокна образуют между собой щелевидные контакты и функционируют как синцитий. Поэтому электрические импульсы быстро распространяются от клетки к клетке, обеспечивая координированное сокращение всей мышцы. Процесс сокращения зависит от перемещения ионов кальция из внеклеточной жидкости и/или из его внутриклеточных запасов в цитоплазму,



Рис. 8.11. Схема, иллюстрирующая механизм действия гормонов на уровень Ca^{2+} в клетках миометрия во время родов.

где эти ионы связываются тропониновыми белками, ассоциированными с сократительным белком — миозином. Связывание Ca^{2+} молекулой тропонина придает актину способность реагировать с миозином, и в результате такой активации происходит сокращение мышцы. Ее расслабление обусловлено обратным поглощением Ca^{2+} внутриклеточными структурами. На процесс сокращения значительное влияние оказывают многие гормоны (рис. 8.11).

Эстрогены и гестагены

Прогестерон вызывает гиперполяризацию клеточных мембран миометрия, а эстрогены индуцируют возникновение в матке спонтанных пейсмекерных потенциалов и деполяризацию клеточных мембран. Если эти потенциалы превышают некую пороговую величину, в мышце происходит «вспышка» спайковой активности (потенциалов действия), приводящая к мышечному сокращению. Более того, эстрогены стимулируют синтез рецепторов окситоцина и внутриклеточных простагландинов, тогда как прогестерон ингибирует эти процессы. Окситоцин повышает цитоплазматическую концентрацию ионов кальция, действуя как на клеточные мембраны, так и на места внутриклеточного хранения этих ионов, а простагландины усиливают поток кальция из внутриклеточных запасов в цитоплазму (см. ниже). Прогестерон же оказывает противоположное действие. Поэтому миометрий, находящийся под преимущественным влиянием эстрогенов, оказывается более готовым к сокращению, чем матка, испытывающая в основном влияние прогестерона.

Непосредственно перед родами соотношение «эстрогены—прогестерон» часто становится таким, что матка оказывается под преимущественным влиянием эстрогенов. Действительно, повышение секреции плацентарных эстрогенов (по отношению к прогестерону), которое должно было бы инициировать родовой процесс, может быть следствием того, что у плода усиливается «расход» прогестерона на синтез кортизола (по крайней мере у некоторых видов). Однако по результатам анализов материнской крови имеется очень мало свидетельств роста соотношения «эстрогены—прогестерон» у женщин непосредственно перед родами, хотя не исключено, что для соответствующего эффекта требуется лишь локальное изменение этого соотношения в матке.

Простагландины

В настоящее время простагландинам (ПГ) приписывают важнейшую роль в инициации процесса родов. Недавние исследования

показали, что концентрация ПГФ_{2α} в амниотической жидкости перед родами возрастает, продолжая увеличиваться и в ходе самих родов. Причина усиления продукции этого простагландина пока точно не установлена. Однако, как уже отмечалось, имеются данные о том, что эстрогены стимулируют, а прогестерон ингибирует образование ПГФ_{2α} в матке. Кроме того, окситоцин непосредственно усиливает высвобождение ПГФ_{2α} маткой.

Считается, что простагландины повышают сократимость матки, усиливая выход Ca²⁺ в цитоплазму из участков его внутриклеточного связывания.

Окситоцин

Импульсная секреция окситоцина нейрогипофизом во время родов является, очевидно, нейроэндокринной рефлекторной реакцией на растяжение матки. Окситоцин увеличивает поступление Ca²⁺ в клетки миометрия и снижает порог возбудимости этих клеток.

Важно помнить, что действие окситоцина на матку может проявиться в то время, когда она находится под преобладающим влиянием эстрогенов, а именно это часто наблюдается в процессе родов. У некоторых видов эстрадиол стимулирует синтез рецепторов окситоцина в эндометрии, тогда как прогестерон обладает противоположным эффектом. Поэтому влияние половых стероидов на синтез ПГФ_{2α} может отчасти опосредоваться изменением числа рецепторов окситоцина.

Рефлекторное выделение окситоцина происходит и при растяжении шейки матки, когда плод под влиянием маточных сокращений опускается вниз. Растяжение шейки само по себе может стимулировать маточные сокращения (нервный или миогенный рефлекс).

Шейка матки

При подготовке шейки матки к прохождению плода происходит «размягчение» ее ткани из-за уменьшения содержания коллагена и ослабления его связи с гликозаминогликанами. Простагландины увеличивают растяжимость шейки, и это, вероятно, является одним из наиболее важных их эффектов до и во время родов.

Роль полипептидного вещества — релаксина — в размягчении шейки матки остается недоказанной, поскольку его продуцирование желтым телом максимально в первом триместре беременности, а затем оно снижается. Удаление желтого тела после 7-й недели беременности, по-видимому, не сказывается на процессе родов.

Лактация

Производство молока — основная функция молочных желез, которые развиваются у женщин в период полового созревания, но начинают функционировать только к моменту родов. Развитие и функция этих желез контролируются многими гормонами, включая яичниковые эстрогены и прогестерон и аденогипофизарные соматотропин и пролактин. Как уже отмечалось, эстрогены стимулируют развитие системы протоков, а прогестерон — рост альвеол. Однако для полного созревания системы протоков необходимы также соматотропин и надпочечниковые кортикостероиды, а для полного развития альвеолярных долек — пролактин. Плацента вырабатывает большое количество эстрогенов, прогестерона и ПЛЧ, и именно они определяют полное созревание молочных желез при беременности. Отделение плаценты после родов приводит к быстрому падению уровня прогестерона; снижается и концентрация эстрогенов, хотя не так резко. Лишение организма плацентарных гормонов оставляет



Рис. 8.12. Гормональная регуляция образования и выброса молока во время лактации.

молочные железы под преимущественным влиянием пролактина, который в присутствии инсулина, кортикостероидов и тиреоидных гормонов инициирует секрецию молока в систему протоков. Выделение пролактина, по-видимому, связано (по крайней мере отчасти) со снижением секреции гипоталамического ингибирующего фактора — дофамина. Пока ребенок не сосет грудь, молоко не обязательно будет поступать в сосок. Однако при кормлении грудью и раздражении тактильных рецепторов соска возникает нейроэндокринный рефлекс, приводящий к выбросу нейрогипофизарного гормона (окситоцина), который вызывает сокращение окружающих альвеолы миоэпителиальных клеток и гладкомышечных элементов протоков. Молоко «выдавливается» в главные протоки грудных желез, а оттуда в соски и наружу (рис. 8.12).

После родов базальная концентрация пролактина в плазме снижается. Однако при сосании возрастает секреция не только окситоцина, но и пролактина. Таким образом, в основе выделения обоих гормонов лежат нейроэндокринные рефлексы, создающие идеальную ситуацию, когда одновременно происходят секреция и выброс молока из лактирующих молочных желез.

Менопауза

С уменьшением количества яйцеклеток в яичниках уровни ингибина и эстрогенов начинают снижаться; действие этих гормонов на аденогипофиз по механизму отрицательной обратной связи ослабевает и концентрации ЛГ и (особенно) ФСГ в плазме возрастают. Менструальные циклы становятся менее регулярными. Ранние стадии климактерического периода (периода нарастающей нерегулярности циклов), когда уровни ЛГ и ФСГ находятся на верхней границе нормы, формируют так называемый перименопаузальный период. Интересно, что концентрация ФСГ в плазме в это время возрастает в большей степени, чем уровень ЛГ. По всей вероятности, это связано с выпадением эффекта ингибина, который избирательно тормозит секрецию ФСГ. Ускоренное падение количества яйцеклеток в яичниках в пре- или перименопаузальном периоде, возможно, связано с прямым влиянием высоких концентраций этого гонадотропина, стимулирующих вступление большего числа яйцеклеток в овариальные циклы. Сама менопауза — это время полного отсутствия циклов: созревание яйцеклеток больше не происходит, уровень стероидов в плазме снижается, а содержание гонадотропинов соответственно увеличивается. С падением уровня яичниковых эстрогенов прекращается их «поддерживающее» влияние на органы размножения и на другие ткани, усилива-

ется остеопороз (увеличивается частота переломов) и ускоряется развитие атеросклероза (учащаются сердечно-сосудистые заболевания). Роль эстрогенов в метаболизме костной ткани и в регуляции сердечно-сосудистой системы не совсем ясна, но заместительная эстрогенная терапия во многих случаях, безусловно, оказывает положительное влияние (см. клинический раздел). Другим частым проявлением менопаузы являются «горячие приливы», обычно возникающие в ночные часы. Причина «горячих приливов» неизвестна, но они могут быть связаны с гипоталамической продукцией ГнРГ.

КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Овуляция и ее отсутствие

Нарушение менструальных циклов — наиболее частый эндокринный симптом у женщин. Поскольку характер этих циклов существенно колеблется и в норме, иногда трудно решить, является ли такое нарушение патологическим. Циклы могут регулярно повторяться каждые 25—29 дней, но они бывают и гораздо более редкими или сопровождаются меньшей потерей крови каждые несколько недель или месяцев (олигоменорея). Хорошо известно, что на этот ритм влияют эмоциональные факторы (см. ниже). С олиго- или аменореей часто (но не всегда) связано относительное или абсолютное бесплодие. В данном разделе описываются способы, позволяющие убедиться в наличии или отсутствии овуляции, а также причины ановуляции.

Обследование

Прежде всего о наличии или отсутствии овуляции следует судить на основании чисто клинических наблюдений. Единственным абсолютным доказательством овуляции является беременность, но существуют и другие возможности ее оценки.

1. *Менструальный цикл.* Регулярный цикл и дисменорея указывают на происходящую овуляцию, хотя и не являются абсолютным доказательством этого. И наоборот, при аменорее вероятность овуляции мала, но если она все же имела место и возникла беременность, определить срок последней в этих случаях очень трудно. Иногда в период овуляции у женщин возникают кратковременные боли в нижней части живота (Mittelschmerz).

2. *График базальной температуры.* Температура тела во время фолликулярной фазы снижается, а к моменту овуляции возрас-

тает. Это обусловлено прямым влиянием прогестерона. По температурной кривой можно судить о времени овуляции у женщин, желающих или не желающих забеременеть.

3. *Определение уровня прогестерона.* Уровень прогестерона не менее 20 нмоль/л за 7 дней до менструации (т. е. через 7 дней после овуляции) обычно свидетельствует об образовании желтого тела, хотя в норме этот показатель в лютеиновой фазе цикла колеблется от 5 до 60 нмоль/л.

Возрастает и суточная экскреция с мочой прегнандиола — конечного продукта метаболизма прогестерона, и это легко определить, но концентрация прогестерона в сыворотке — все же более надежный показатель.

4. *Влагалищные мазки.* Их легко брать даже у девственниц. Цитологическое исследование этих мазков может обнаружить характерные для лютеиновой фазы (с соответствующим уровнем прогестерона) изменения клеток. Интересны две следующие особенности влагалищного мазка, хотя они и не имеют особого диагностического значения.

(а) *Кристаллизация шеечной слизи.* Возрастание уровня эстрогенов до овуляторного пика приводит к разжижению шеечной слизи. Каплю слизи, взятой в период овуляции, помещают между двумя предметными стеклами, а затем одно из них приподнимают. При достаточной эстрогенизации нити слизи должны рваться не ранее чем их длина достигнет 7—8 см. После овуляции длина таких нитей под влиянием прогестерона уменьшается до 1—2 см.

(б) *Арборизация.* При достаточной эстрогенизации шеечная слизь, если дать ей высохнуть на стекле, образует видимую под микроскопом структуру «листа папоротника». После овуляции это не наблюдается, причем опять-таки из-за эффекта прогестерона.

5. *Визуализация желтого тела* с помощью лапароскопии является довольно надежным свидетельством произошедшей овуляции.

6. *Биопсия эндометрия.* Гистологическое исследование эндометрия во второй половине цикла в случае произошедшей овуляции обнаруживает характерные секреторные изменения.

Отсутствие овуляции может проявляться в виде «первичной» или «вторичной» аменореи. Хотя такая классификация является общепринятой, она может вносить путаницу, так как понятия «первичная» и «вторичная» в эндокринологии обычно имеют другой смысл. Что же касается аменореи, то «первичная» означает отсутствие менструаций в прошлом, а «вторичная» — аменорею после имевшихся в прошлом нормальных или (чаще) нерегулярных циклов.

Первичная аменорея

Срок наступления менархе, который может колебаться, зависит от активности гипоталамо-аденогипофизарной системы. У большинства девочек в развитых странах первая менструация наступает в возрасте от 10 до 16 лет, причем более чем в 50 % случаев это происходит к 13 годам. За последние 100 лет средний возраст наступления менархе постепенно снижался, но сейчас он стабилизировался. Если нет не только менструаций, но и вторичных половых признаков (т. е. если нет расхождения между сроками физического созревания и менархе), а также каких-либо симптомов хромосомных или гормональных нарушений, то поиски причин первичной аменореи следует отложить до достижения девочкой 17-летнего возраста.

Причины

Криптоменорея

Этим термином обозначают «скрытую менструацию», а не истинную аменорею, поскольку в таких случаях отслоение эндометрия на самом деле происходит. Менструальная кровь не выделяется наружу из-за поперечной перегородки влагалища или его полной атрезии. Диагноз устанавливают на основании циклического возникновения болей в нижней части живота и других «менструальных» симптомов. Поперечную перегородку устраняют простым круговым разрезом, восстанавливая возможность свободного оттока крови. Полное отсутствие влагалища — гораздо более сложная проблема, часто требующая пластической операции. Иногда отсутствует только канал между маткой и влагалищем, что опять-таки требует пластической операции. Во всех этих случаях речь идет не об эндокринных нарушениях.

Задержка менархе

Иногда имеет место идиопатическая (чаще всего физиологическая) задержка менархе, нередко принимаемая за первичную аменорею. Семейный анамнез в таких случаях обычно указывает на аналогичную проблему у матери пациентки. Этот диагноз требует исключения других причин аменореи и часто устанавливается лишь ретроспективно. Удивительно, что низкорослость, столь часто наблюдаемая у мальчиков при задержке полового развития, у девочек встречается гораздо реже. Обследование обнаруживает низкие уровни эстрогенов, ЛГ и ФСГ в сыворотке. Хотя это состояние по определению «излечивается» самопроизвольно, иногда для ускорения полового созревания и индукции менст-

руаций проводят короткий курс лечения эстрогенами, импульсным введением ГнРГ или гонадотропинами. Если лечение продолжается не более 4 мес, оно не имеет отрицательных последствий. В частности, не возникает опасности преждевременного зарастания эпифизарных щелей, чреватого снижением окончательного роста.

Хромосомные нарушения: синдром Тернера (см. фото 13.1 и 13.2)

Хромосомные нарушения имеют место у $\frac{1}{3}$ девочек с первичной аменореей в 18-летнем возрасте. Поэтому обследование должно включать хромосомный анализ. Чаще всего встречается дисгенезия гонад (синдром Тернера), связанная с потерей X-хромосомы при мейозе (кариотип 45, XO). Наличие других признаков классического синдрома Тернера (выраженная низкорослость, птоз, обилие родимых пятен, крыловидные складки на шее, в 30 % случаев подковообразная почка и/или коарктация аорты и др.) позволяет устанавливать диагноз еще до появления жалоб на первичную аменорею. Однако при мозаичных формах синдрома (например, XO/XX) всех этих признаков может не быть — единственными проявлениями остаются низкорослость и аменорея.

При дисгенезии гонад яичники имеют вид фиброзных тяжей, и овуляция, как правило, отсутствует (при мозаицизме XO/XX гонада на одной стороне может сохраняться, поэтому овуляция иногда происходит, тогда как при мозаицизме XO/XY с одной или обеих сторон может присутствовать овотестис и наблюдаются признаки маскулинизации). Из-за низкого содержания эстрогенов вторичные половые признаки у всех больных выражены слабо; уровни ЛГ и ФСГ, как и следовало бы ожидать, резко повышены (ослабление действия эстрогенов на аденогипофиз по механизму отрицательной обратной связи).

Циклическая эстрогенная терапия позволяет вызвать менструции, несколько увеличить рост и стимулировать появление вторичных половых признаков. Через несколько месяцев для обеспечения регулярности менструальных циклов и, что более важно, для снижения риска рака эндометрия (возрастающего при действии только эстрогенов) начинают циклически добавлять прогестерон. Однако, несмотря на заместительную эстрогенную терапию, рост остается очень низким, поскольку он определяется коротким плечом отсутствующей X-хромосомы. Рост таких больных в зрелом возрасте редко превышает 145 см.

Для стимуляции роста и исключения преждевременного зарастания эпифизарных щелей с определенным успехом применяют анаболический стероид оксандролон. Положительным эффектом

обладает и гормон роста человека, вводимый в относительно больших дозах. Это позволяет увеличить окончательный рост на 4—5 см. Овотестис, имеющий место при мозаицизме ХО/ХУ, довольно часто подвергается злокачественному перерождению (гонадобластома), поэтому в таких случаях необходима профилактическая гонадэктомия.

При желании больных с дисгенезией гонад забеременеть можно использовать введение в матку донорской яйцеклетки или методы оплодотворения *in vitro*.

Врожденная гиперплазия надпочечников

Первичная аменорея иногда встречается при легких формах поздно проявляющейся врожденной гиперплазии надпочечников. Обычно при этом наблюдаются гирсутизм и другие признаки вирилизации (см. главу 5).

Первичные гипоталамо-гипофизарные заболевания

Гипогонадотропный гипогонадизм, если только одновременно не нарушено пищевое поведение (см. ниже), редко сопровождается первичной аменореей. Однако нефункционирующие аденомы гипофиза или краниофарингиомы иногда развиваются в достаточно молодом возрасте.

Тестикулярная феминизация

Генетический пол таких больных — мужской, но у них полностью или частично нарушена функция андрогенных рецепторов. При так называемых полных формах этой патологии имеет место женский фенотип с нормально развитыми молочными железами, нормальным входом во влагалище и клитором, который на самом деле представляет собой микропенис с той или иной степенью гипоспадии. Иногда этот синдром выявляют лишь при обследовании по поводу бесплодия! Встречаются (особенно в детском возрасте) и неполные формы синдрома, проявляющиеся частичной потерей чувствительности к андрогенам; такие случаи выявляют и в ходе определения половой принадлежности ребенка. Хромосомный анализ обнаруживает кариотип ХУ: содержание тестостерона и ФСГ обычно находится на уровне «мужской» нормы, а концентрация ЛГ в сыворотке часто повышена.

Яички могут располагаться в брюшной полости или паховых каналах. Поскольку эктопия яичек часто приводит к злокачественному перерождению, в тех случаях, когда их локализацию удается определить (что не всегда возможно), производят орхиэктомию. При полной форме тестикулярной феминизации ле-

чение необязательно, но при неполных формах выбор способов лечения зависит от многих факторов, включая психологическую и сексуальную ориентацию и степень анатомических нарушений. Нередко приходится проводить обширные операции по реконструкции половых органов с необходимой психотерапией и консультированием в области сексуальных отношений.

Другие причины

В редких случаях в основе первичной аменореи лежат нарушения, рассматриваемые ниже в качестве причин вторичной аменореи, например пангипопитуитаризм, пролактинома и синдром поликистозных яичников (ПКЯ).

Вторичная аменорея (наличие менструаций в прошлом)

Причины

Избыток андрогенов, обусловленный доброкачественными процессами: болезнь поликистозных яичников (фото 8.1)

Синдром Стейна—Левенталя впервые был описан в 1935 г. как состояние, характеризующееся ожирением, гирсутизмом, бесплодием, поликистозными изменениями в яичниках и олигоменореей. В настоящее же время известно, что этот синдром (СПКЯ) может вообще не иметь клинических проявлений или проявляться лишь олиго- или аменореей. Действительно, СПКЯ — самая распространенная причина вторичной аменореи, причем популяционные исследования обнаруживают характерную для этого синдрома ультразвуковую картину у 10—15 % женщин.

Клинические проявления. Симптоматика синдрома в определенной мере зависит от степени повышения уровня тестостерона и других андрогенов в крови. Она может включать бесплодие, олиго- или аменорею, угревую сыпь, облысение по мужскому типу (лобное) и гирсутизм той или иной степени. Избыточный рост волос может наблюдаться на разных участках тела, но чаще всего он отмечается над верхней губой, на подбородке и щеках (бакенбарды), а также на нижней части живота и внутренней поверхности бедер. Ожирение увеличивает вероятность менструальных нарушений, поскольку в таких случаях снижается содержание секс-гормонсвязывающего глобулина (СГСГ); повышение уровня свободного тестостерона обуславливает и гирсутизм. Как уже отмечалось, иногда клинические проявления СПКЯ вообще отсутствуют.

Патофизиология. Хотя яичники секретируют тестостерон и

менее активные андростендион и дегидроэпиандростерон даже в норме, количество этих андрогенов недостаточно для индукции гирсутизма. Основным источником андрогенов у здоровых женщин является кора надпочечников, но при СПКЯ чрезмерные количества этих гормонов секретируются и яичниками. Кроме того, у разных людей активность ферментов 5α -редуктазы в коже может быть совершенно разной. Этот фермент превращает тестостерон в более активный дигидротестостерон, поэтому реакция кожи на один и тот же уровень андрогенов в крови весьма индивидуальна.

У многих больных с СПКЯ уровни тестостерона и андростендиона повышены, а содержание СГСГ снижено даже в отсутствие ожирения. В результате этого у них возрастает свободная (биологически активная) фракция гормонов, часто определяемая как индекс свободных андрогенов (соотношение «тестостерон—СГСГ»). Подобные анализы резко снизили частоту диагнозов так называемого «идиопатического гирсутизма».

Хотя роль надпочечников при этом синдроме точно не выяснена, результаты проб со стимуляцией надпочечников и яичников (введение АКТГ и гонадотропина соответственно) или с подавлением их активности (введение дексаметазона и эстрогенов) указывают на существенный вклад надпочечников в общую продукцию андрогенов у ряда больных. Поэтому считается, что во многих случаях повышение уровня андрогенов в крови отражает генерализованное нарушение стероидпродуцирующих желез. Однако причина такого нарушения не совсем ясна; предполагается и патология гипоталамуса, и первичное нарушение метаболизма стероидов, причем обе точки зрения находят подтверждение в специальных исследованиях. Не исключено, что непостоянство клинических и биохимических проявлений СПКЯ связано со множеством генетических и средовых пусковых факторов. Единственно важным для диагностики признаком сегодня считают характерную ультразвуковую картину кист, располагающихся по периферии увеличенных яичников (рис. 8.13).

У большинства больных с СПКЯ обнаруживается инсулинорезистентность: уровень инсулина оказывается чересчур высоким для данного уровня глюкозы в крови. Данный феномен встречается также в случае только ожирения, поэтому при сочетании ожирения и СПКЯ он проявляется особенно сильно. Причина такой связи остается неясной; ряд данных указывает на роль гиперинсулинизма в генезе гиперандрогении, причем влияние инсулина может опосредоваться соматомединами. Поэтому в случае СПКЯ, особенно при наличии ожирения, часто наблюдается нарушение толерантности к глюкозе или даже явный диабет (инсулиннезависимый). Поскольку известно, что инсулинорезистентность сопровождается гиперлипидемией и ускорением разви-

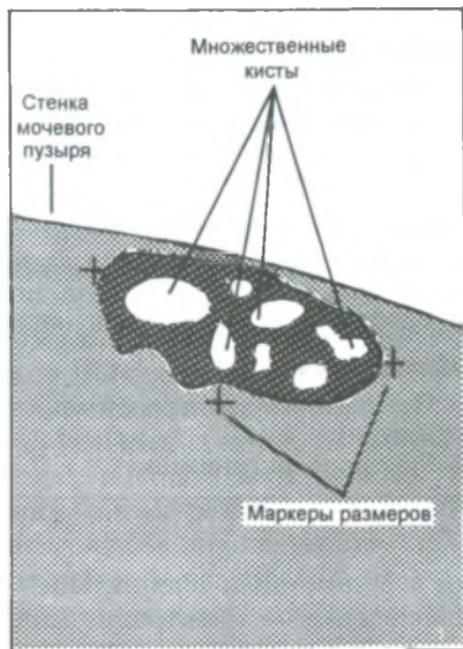
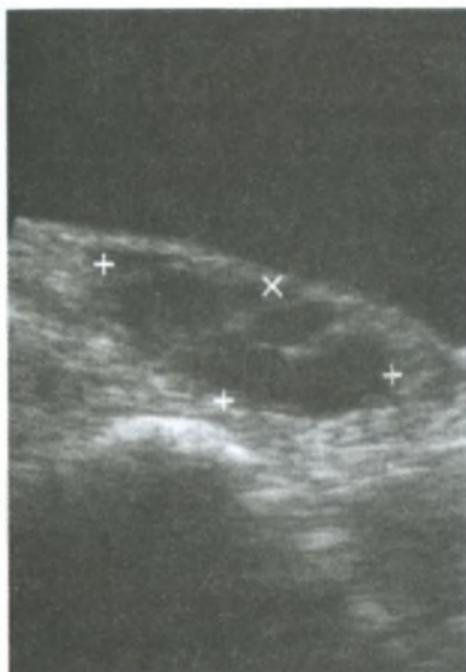


Рис. 8.13. Ультразвуковое исследование таза у больной с поликистозом; кисты располагаются по периферии увеличенного яичника.

тия атеросклероза, особенно коронарных сосудов, может оказаться, что СПКЯ в существенной степени определяет общую заболеваемость и смертность.

Ярко выраженная инсулинорезистентность встречается при так называемом синдроме ГАИР-ЧА (гиперандрогения и инсулинорезистентность в сочетании с редким состоянием — *черным акантозом*). Черный акантоз проявляется остроконечными разрастаниями потемневшей кожи, чаще всего в подмышечной впадине и на шее.

Дифференциальная диагностика. Гирсутизм может иметь и иные причины, о которых необходимо помнить при первичном обследовании больных (табл. 8.1).

Дифференциальная диагностика гирсутизма зачастую весьма затруднена. Истинная вирилизация, проявляющаяся снижением тембра голоса, гипертрофией мышц, атрофией молочных желез или увеличением размеров клитора, позволяет сразу же исключить СПКЯ и сосредоточить внимание на поисках любого другого из патологических процессов, перечисленных в табл. 8.1. Необходимые в таких случаях диагностические исследования подробно описаны в соответствующих разделах.

Лечение. При СПКЯ используются различные способы лечения. Многим больным помогает простая косметическая депиля-

Таблица 8.1. Основные причины гирсутизма

Заболевания яичников:

- Избыточная продукция андрогенов вследствие доброкачественных процессов (включая синдром поликистозных яичников, СПКЯ)
- Маскулинизирующие опухоли (хилусноклеточная, арренобластома, гинандробластома)

Заболевания надпочечников:

- Андрогенпродуцирующие аденомы или рак
- Болезнь или синдром Кушинга
- Врожденная гиперплазия надпочечников

Прочие причины:

- Пероральные контрацептивы с андрогенными прогестинами, фенитоин
 - Гиперпролактинемия
-

ция с помощью специальных кремов и мазей, а при меньшем оволосении — электролиз (проводимый опытными руками). Однако во всех случаях очень важно учитывать социальное положение больных, поскольку для некоторых из них даже слабовыраженный гирсутизм превращается в тяжелую психосоциальную проблему, требующую изменения отношения к своему внешнему виду и затрагивающую их самооценку. В таких случаях психосоциальные мероприятия приобретают большее значение, чем лечение самого гирсутизма.

При более тяжелых формах гирсутизма (оволосение лица, груди и поясицы) простые косметические меры, в том числе бритье, не подходят. Эффект андрогенов можно ослабить введением эстрогенов, которые снижают продукцию мужских половых гормонов, подавляя секрецию ЛГ, увеличивая концентрацию СГСГ и уменьшая количество андрогенных рецепторов (снижающая регуляция). Прием эстрогенов на протяжении 6—12 мес может вызвать некоторое клиническое улучшение, но полностью избавиться от гирсутизма таким способом невозможно. Столь длительный период эстрогенизации требуется для того, чтобы обеспечить нормальный рост волос в следующих циклах кожных волосяных фолликулов. Следует применять такие контрацептивные пиллюли, которые содержат гестагены, не обладающие андрогенными свойствами (например, дезогестрел или ципротерон).

Дополнительный эффект дает применение кортикостероидов, подавляющих надпочечниковую продукцию андрогенов. Однако возможные отрицательные последствия длительной кортикостероидной терапии часто бывают более весомыми, чем ее положительное действие. Поэтому такую форму лечения применяют довольно редко.

Сравнительно высокие дозы ципротерона (50—100 мг в день) и спиронолактона (100—200 мг в день) также обладают периферическим антиандрогенным эффектом. При выраженном гирсутизме можно использовать эти соединения в сочетании с эстрогенами или без них. Иногда помогают и другие средства. Особенно перспективными должны быть вещества, ингибирующие кожную 5α -редуктазу (например, финастерид). Предлагались и подходы, прямо направленные на ликвидацию гиперинсулинемии; соответствующие средства продолжают разрабатываться.

Для индукции овуляции уже давно производят частичную, или клиновидную резекцию яичников. Как показывает 60-летний опыт таких операций, биопсия яичников иногда приводит к временному восстановлению менструальных циклов. Делаются попытки и других лапароскопических вмешательств. Однако в большинстве случаев в конце концов вновь развивается ановуляция. Нередко успех приносит применение антиэстрогена кломифена, блокирующего действие эстрогенов на гипофиз по механизму обратной связи и поэтому усиливающего секрецию ЛГ. Другие подходы базируются на подавлении эндогенной продукции ЛГ и ФСГ высокими дозами агонистов ГнРГ (например, бусерелина) с последующим импульсным введением ЛГ (с помощью инфузионных насосов). Однако в ряде случаев, к сожалению, любое лечение остается безуспешным.

Преждевременная менопауза: первичная недостаточность яичников

У 90 % женщин менопауза наступает в возрасте 48—52 лет, хотя секреция эстрогенов иногда продолжается на протяжении еще 3—5 лет. В отдельных случаях менопауза наступает на целых 25 лет раньше этого срока, сопровождаясь «горячими приливами» и другими типичными симптомами. Как и при обычной менопаузе, уровень эстрогенов в таких случаях снижается, а содержание ЛГ и ФСГ возрастает. В настоящее время установлено, что причиной преждевременной менопаузы является деструктивный аутоиммунный процесс, составляющий часть аутоиммунного эндокринного синдрома, в который входят также пернициозная анемия, гипертиреоз, тиреоидит Хашимото и аддисонова болезнь (см. главу 16).

Бесплодие в этих случаях, естественно, необратимо, но для профилактики таких последствий эстрогенной недостаточности, как ускорение остеопороза, преждевременный атеросклероз коронарных артерий и инсульт, назначают заместительные дозы эстрогенов вместе с гестагенами.

Опухоли гипоталамуса или гипофиза: пролактинома

Любая опухоль гипоталамуса или гипофиза может нарушать секрецию ГнРГ или гипофизарных гонадотропинов и, следовательно, нормальный овуляторный и менструальный цикл. Самой распространенной из таких опухолей является пролактинома, которая иногда вызывает галакторею. Снижение секреции ЛГ и ФСГ в таких случаях связано не столько с механическим воздействием опухоли на клетки гипофиза, сколько с непосредственным действием пролактина по механизму отрицательной обратной связи. Поэтому во всех случаях ановуляции следует определять уровень пролактина в сыворотке (см. главу 4). Для лечения используют один из нескольких имеющихся в настоящее время агонистов дофамина, будь то производные спорыньи или препараты иного рода.

Гипертиреоз

Гипертиреоз очень часто сопровождается аменореей или олигоменореей и бесплодием. Механизм этих нарушений не выяснен, но они могут быть вызваны снижением уровня свободных половых гормонов из-за возрастания концентрации СГСГ.

Аменорея после приема контрацептивных пилюль

Примерно у 10 % женщин после прекращения приема пероральных контрацептивов менструации становятся нерегулярными или вообще прекращаются. В некоторых из таких случаев обнаруживаются исходно существовавшие доброкачественные патологические процессы, приводящие к избыточной продукции андрогенов, в других — гиперпролактинемия. Это состояние не является самостоятельной нозологической формой и, по-видимому, обусловлено длительной гормональной контрацепцией.

Хроническая гипоталамическая ановуляция и нервная анорексия (см. также главу 4)

С эндокринологической точки зрения эти состояния представляют собой разные полюса единого спектра. При первом из них вследствие различных стрессов (подчас довольно слабых) нарушается передача сигналов из высших мозговых центров в гипоталамус. Вероятно, это представляет собой атавистическую реакцию на стресс и угрозу, столь распространенные в царстве животных. У девочек пусковым моментом таких нарушений нередко является смена школы; действительно, аменорея этого типа может быть и первичной. Спокойное обсуждение имеющихся

проблем и психологическая поддержка почти всегда приводят к восстановлению менструальных циклов. В редких случаях приходится прибегать к психотерапии.

При нервной анорексии (и булимии) имеют место более глубокие психические нарушения, сопровождающиеся резкой потерей массы тела (при анорексии) и повышением физической активности. Нередко больные искусственно вызывают у себя рвоту и злоупотребляют приемом слабительных. При массе тела менее 40 кг или при индексе массы тела (ИМТ) примерно 15 аменорея практически неизбежна. Как и следует ожидать, содержание эстрогенов, ЛГ и ФСГ в сыворотке в таких случаях также снижается.

Предменструальное напряжение

Этим термином обозначают группу весьма непостоянных и нечетливых симптомов, возникающих (как видно из названия) за 10—14 дней до менструации. Частью этого синдрома нередко является задержка жидкости, которая может лежать в основе ряда перечисленных ниже симптомов. Некоторые данные указывают на роль нарушения чувствительности к эстрогенам (поскольку антиэстрогены часто снимают проявления синдрома предменструального напряжения) или на недостаточность прогестерона. Следует подчеркнуть, однако, что этот синдром может включать существенный эмоциональный компонент и объективное определение объема водных пространств в организме подчас не выявляет никаких изменений.

Клинические проявления

Симптоматика предменструального напряжения включает дискомфорт в нижней части живота, чувство переполнения кишечника, тошноту, неприятные ощущения в молочных железах и общее чувство «распирания». Иногда наблюдаются нарушения стула, учащенное мочеиспускание и усиление или ослабление угревой сыпи, а также «синяки» под глазами. Нередко возникает довольно тяжелая депрессия и исчезает либидо.

Лечение

Одним женщинам помогают пероральные контрацептивы, другим — антиэстрогены (такие как тамоксифен). Во вторую половину цикла используют прогестерон или аналогичные гестагены. С первого дня возникновения симптомов и до начала менструации можно назначать по 5 мг норэтистерона (производного нор-тестостерона) внутрь или прогестерон (400 мг) в свечах. При

значительной задержке жидкости целесообразно добавлять тиазидные диуретики. В ряде случаев, даже в отсутствие гиперпролактинемии, помогает бромокриптин (агонист дофамина). Некоторые женщины получают облегчение от средств альтернативной медицины, например иглоукалывания или гипноза.

Менопауза

Менопауза, по определению, представляет собой тот период в жизни женщины, когда прекращается овуляция и, следовательно, отсутствуют менструации. Обычно этому предшествует падение уровня эстрогенов в крови. Однако системные эффекты менопаузы могут проявляться и до прекращения менструаций, а также через месяцы или годы после этого. Менопаузе могут сопутствовать и психологические сдвиги. Возникает опасение утраты физической и сексуальной привлекательности, а также ощущение «ненужности» как матери, поскольку дети к этому времени, как правило, уже достигают самостоятельности. Роль этих факторов в развитии депрессии, раздражительности или апатии нельзя отделить от возможного эффекта падения уровня эстрогенов. На отношение женщин к менопаузе влияют, кроме того, и религиозные убеждения. При оценке значения гормональных сдвигов необходимо учитывать все эти психологические факторы и их социальную основу.

Снижение уровня эстрогенов приводит к атрофии молочных желез, половых губ, матки и влагалищного эпителия; развивающаяся сухость влагалища повышает его восприимчивость к инфекции и обуславливает неприятные ощущения при совокуплении (диспареуния). Иногда возникает выпадение матки и учащаются инфекции мочевого пузыря. Снижение концентрации эстрогенов отчасти обуславливает и рост содержания холестерина в плазме, а это значительно увеличивает частоту заболеваний сосудов сердца и головного мозга. Механизм «приливов» в период менопаузы остается невыясненным. Ряд данных указывает на их связь с импульсной секрецией ЛГ и ФСГ и с продукцией простагландинов. Снижение уровня эстрогенов ускоряет развитие остеопороза (см. главу 10), который особенно часто наблюдается при преждевременной менопаузе.

Лечение

Считается, что при появлении типичных эстрогензависимых симптомов менопаузы следует проводить заместительную гормональную терапию (ЗГТ). Лечение обязательно также в случаях преждевременной менопаузы, будь то спонтанной или ятроген-

ной, так как оно препятствует развитию атеросклероза и остеопороза.

Однако все больше распространяется мнение о целесообразности заместительной гормональной терапии в период менопаузы у всех женщин. Так, показано, что стандартная эстрогенотерапия на 30 % снижает частоту переломов шейки бедра и других костей и на 30—50 % частоту инфарктов и инсультов. При одновременном применении гестагенов у женщин с сохраненной маткой частота развития рака этого органа не увеличивается, а данные о некотором учащении рака молочных желез, по-видимому, не имеют статистической значимости. Однако эстрогенотерапия оказывается эффективной лишь тогда, когда она продолжается по крайней мере до 70-летнего возраста, а согласно последним наблюдениям, многие женщины неохотно воспринимают необходимость лечения и избегают его.

Поэтому ЗГТ должна проводиться, вероятно, более избирательно. Наибольшую пользу лечение могло бы приносить тем женщинам, у которых к наступлению менопаузы регистрируется особенно низкая костная плотность или гиперлипидемия, а также женщинам с семейным анамнезом остеопороза или атеросклероза. ЗГТ следовало бы проводить и у женщин, согласных с перспективой длительного лечения.

Существуют препараты эстрогенов для перорального применения, в частности конъюгированные эстрогены лошади и эстродиол. Можно использовать нанесение эстрогенных препаратов на кожу, что позволяет избежать их быстрого разрушения в печени, а также подкожную имплантацию таблетированных эстрогенов (иногда вместе с андрогенами).

Необходимость в добавлении гестагенов возникает лишь при наличии матки, поскольку «не перекрытое» гестагенами действие эстрогенов увеличивает риск рака эндометрия. Оказалось также, что соединение, обладающее одновременно эстрогенными и андрогенными свойствами (тиболон), уменьшает периодические маточные кровотечения, причиняющие женщинам в период менопаузы определенные неудобства. Пока неясно, действительно ли это средство лучше других форм ЗГТ. В клинической практике используются и препараты эстрогенов и гестагенов непрерывного действия, которые также почти полностью исключают кровотечения «прорыва».

На быстрый положительный эффект эстрогенотерапии можно надеяться лишь в том случае, когда симптомы менопаузы обусловлены именно дефицитом женских половых гормонов. При наличии же значительного эмоционального компонента эффект эстрогенов проявляется слабее. Если основные симптомы связаны с сухостью влагалища, существенную помощь оказывают эстрогенсодержащие мази.

Проблема женского бесплодия

Понятно, что любое из описанных в этой главе состояний, сопровождаясь нарушением регулярных овуляций, уменьшает способность к зачатию или приводит к полному бесплодию. При детальном обследовании страдающих бесплодием женщин (описание которого выходит за рамки этой книги) первое, в чем необходимо убедиться, это наличие или отсутствие регулярных овуляций. Если овуляция нарушена, предстоит проанализировать причины такого нарушения с помощью описанных выше подходов. Во многих случаях, однако, женское бесплодие вызвано не эндокринными, а другими причинами, лишь немногие из которых поддаются устранению. Подробный анализ таких ситуаций приводится в руководствах по гинекологии. Часто желаемого эффекта позволяют достичь те или иные способы пересадки яйцеклетки.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

ФИЗИОЛОГИЯ

- Evans, W. S., Sollenberger, M. J., Booth R. A., jun., Rogol, A.D., Urban, R. J., Carlsen, E. C., et al.* (1992). Contemporary aspects of discrete peak-detection algorithms. II. The paradigm of the luteinizing hormone pulse signal in women. *Endocrine Reviews*, **13**, 81—104.
- Handwerker, S.* (1991). The physiology of placental lactogen in human pregnancy. *Endocrine Reviews*, **12**, 329—36.
- Johnson, M. M. and Everitt B. J.* (1995) *Essential reproduction* (Fourth edition). Blackwell Science.
- Norman, R. J. and Brannstrom, M.* (1994). White cells and the ovary — incidental invaders or essential effectors? *Journal of Endocrinology*, **140**, 333—6.
- Richardson, S. J.* (1993). The biological basis of the menopause. In *Baillière's clinical endocrinology and metabolism*. Vol. 7, The menopause, pp. 1—16. Ballière Tindall, London.
- Turner, R. T., Riggs, B. L., and Spelsberg, T. C.* (1994). Skeletal effects of estrogen. *Endocrine Reviews*, **15**, 275—95.

КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

- Belchetz, P. E.* (1994). Hormonal treatment of the postmenopausal woman. *Lancet*, **330**, 1062—71.
- Derksen, J., Nagesser, S. K., Meinders, A. A., et al.* (1994). Identification of virilizing adrenal tumours in hirsute women. *New England Journal of Medicine*, **331**, 968—73.
- Dunaif, A., Green, G., Phelps, R. G., et al.* (1991). Acanthosis nigricans, insulin action and hyperandrogenism: clinical, histological and biochemical findings. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **73**, 590—5.

- Healy, D. L., Trounson, A. O., and Andersen, A. N. (1994). Female infertility: causes and treatment. *Lancet*, **343**, 1539–44.
- Jeffcoate, W. (1993). The treatment of women with hirsutism. *Clinical Endocrinology*, **39**, 143–50.
- Penzias, J., Allan, A. S., and de Cherney, A. H. (1994). Advances in clinical *in vitro* fertilization. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **78**, 503–8.
- Randall, V. A. (1994). Androgens and human hair growth. *Clinical Endocrinology*, **40**, 439–58.
- Rodin, A., Thakkar, H., Taylor, N., and Clayton, R. (1994). Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*, **330**, 460–5.
- Saenger, P. (1993). Current status of diagnosis and therapy in Turner's syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **77**, 297–301.

Щитовидная железа

ФИЗИОЛОГИЯ

«Щитовидной» эту железу назвал Томас Уортон в 1656 г. В то время считалось, что она выполняет лишь косметическую функцию, придавая шее более изящную форму. Теперь же мы знаем, что эта важная эндокринная железа секретирует два гормона, оказывающих разнообразные генерализованные влияния на обмен веществ и имеющих особое значение для нормального роста и развития. Гормоны щитовидной железы (тиреоидные гормоны) представляют собой йодированные молекулы, называемые йодтиронинами; это трийодтиронин (T_3) и тетраiodтиронин (T_4 , или тироксин).

Еще один гормон, тиреокальцитонин (или просто кальцитонин, КТ), вырабатывается парафолликулярными клетками щитовидной железы и принимает участие в регуляции обмена кальция. Поэтому подробнее он рассматривается в главе 10.

Развитие, анатомия и гистология

Щитовидная железа образуется из выпячивания средней части дна первичной глотки, которое раздваивается, смещается в каудальном направлении и в конце концов сливается с частью четвертого глоточного кармана. На этой стадии железа еще связана с дном глотки щитовидно-язычным протоком, исчезающим на втором месяце после зачатия. От него остается только слепое отверстие между передними двумя третями и задней третью языка. В развивающуюся щитовидную железу внедряется ультимобранхиальное тельце, которое считают источником парафолликулярных клеток.

Полностью развитая щитовидная железа состоит из богато васкуляризованных двух долей, соединенных тонкой полоской ткани (перешейком). Это одна из наиболее крупных эндокринных желез организма; ее масса составляет приблизительно 20 г. Она прикрывает переднюю поверхность трахеи, будучи связана с ней соединительной тканью. Каждая доля железы получает артериальную кровь из двух источников: верхних тиреоидных артерий (которые ответвляются от наружных сонных артерий) и нижних тиреоидных артерий (от подключичных артерий). Горган-

ный нерв посылает в щитовидную железу автономные нервные волокна (холин- и адренергические).

Тиреоидная ткань состоит из множества микроскопических фолликулов, каждый из которых образован слоем фолликулярных клеток, окружающих заполненную коллоидом полость. Между фолликулами находятся парафолликулярные клетки. Длительное повышение активности щитовидной железы обычно сопровождается уменьшением коллоида (и соответственно уменьшением объема фолликулов), а также гипертрофией и увеличением числа фолликулярных клеток, которые приобретают цилиндрический вид и пролиферируют в коллоидную полость. Снижение активности железы сопровождается уплощением фолликулярных клеток.

В цитоплазме этих клеток имеется сеть микротрубочек, а с апикальной мембраны в коллоид тянутся микроворсинки, содержащие тончайшие каналы. Фолликулярные клетки содержат также развитую эндоплазматическую сеть, лизосомы и митохондрии.

Йодтирониновые гормоны (T_3 и T_4)

Синтез, запасание и секреция

В синтезе три- и тетраiodтиронина принимает участие йод, который обычно поступает в организм с пищей и водой в виде йодидов. С помощью активного насоса, тесно связанного с системой Na^+ , K^+ -АТФазы базальной мембраны, фолликулярные клетки накапливают йодид, причем его внутриклеточная концентрация обычно в 25—50 раз превышает его концентрацию в плазме крови. Этот процесс часто называют «захватом йода». Каждый грамм нормальной щитовидной железы содержит примерно 600 мкг йода.

В клетках йодид под действием пероксидазной системы, локализованной преимущественно вблизи апикальной мембраны, быстро окисляется и приобретает более реакционноспособную форму (еще не установленную). Эта форма йода так же быстро подвергается «органификации», присоединяясь к аминокислотам и другим внутриклеточным органическим молекулам. Наибольшая часть активного йода присоединяется к молекулам аминокислоты тирозина, входящим в состав белков щитовидной железы в виде тирозильных остатков. Тирозильные остатки являются важными компонентами специфического белка, синтезируемого фолликулярными клетками щитовидной железы — тиреоглобулина. Вначале различные тирозильные остатки йодируются по одному или двум возможным участкам молекулы, образуя моно- и ди-йодтирозины (T_1 и T_2), остающиеся в составе тиреоглобулина (рис. 9.1). Последний при этом изменяет свою структуру таким

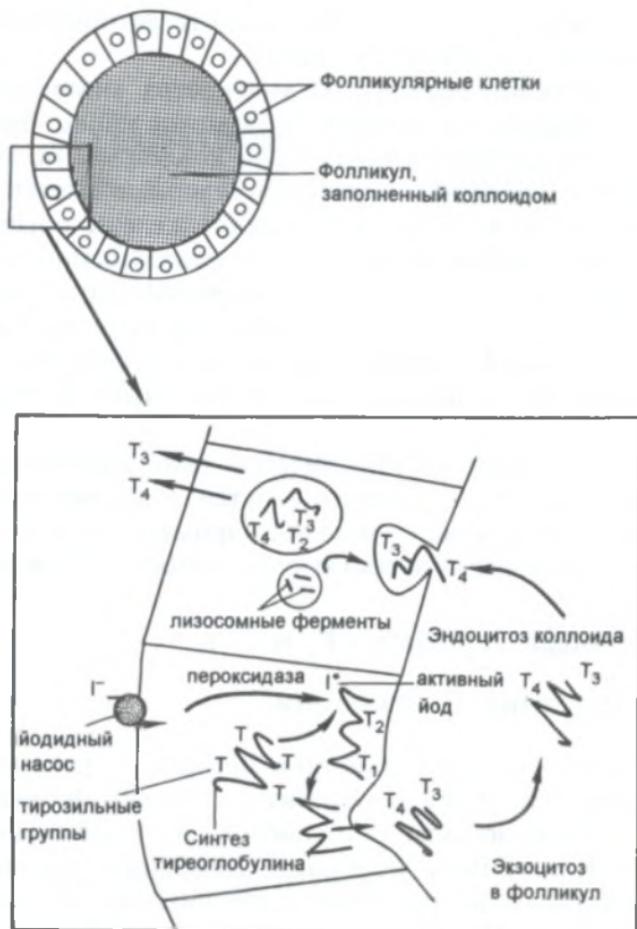


Рис. 9.1. Стадии синтеза, запасаения и секреции йодтиронинов. (I — йодид; T₁ и T₂ — соответственно моно- и дийодтирозины.)

образом, что возникает возможность конденсации различных йодированных тирозильных остатков. В результате этой реакции образуются три- и тетраiodированные тирониновые группы (T₃ и T₄), все еще остающиеся в составе тиреоглобулина. Реакция конденсации происходит преимущественно на границе между фолликулярной клеткой и коллоидом и предшествует секреции тиреоглобулина в коллоидную полость. Содержащий йодтиронины тиреоглобулин затем запасается в фолликулах в виде коллоида.

Работа йодидного насоса, органификация активного йода, синтез тиреоглобулина и реакция конденсации — все эти процессы стимулируются аденогипофизарным гормоном тиреотропином (тиреотропным гормоном, ТТГ).

Тиреотропин стимулирует также захват коллоида клетками путем эндоцитоза. В этом процессе, по-видимому, принимает участие внутриклеточная сеть микротрубочек. Оказавшись в клет-

ке, капли коллоида сливаются с содержащими протеолитические ферменты лизосомами, которые быстро скапливаются у апикальной мембраны (где происходит эндоцитоз). Тиреоглобулин расщепляется и его йодированные компоненты попадают в цитоплазму. Моно- и дийодтирозины быстро дейодируются цитоплазматическими дегалогенезами, а образующиеся при этом молекулы тирозина и йодида могут вновь использоваться для синтеза тиреоглобулина. Молекулы же три- и тетраiodтиронина секретируются в кровь (см. рис. 9.1). Все эти процессы стимулируются тиреотропином.

В щитовидной железе образуется преимущественно тироксин (T_4). Средние концентрации T_3 и T_4 в тиреоидной ткани составляют примерно 0,02 и 0,3 мкмоль/г (15 и 200 мкг/г) соответственно, тогда как в плазме их концентрации равны соответственно 1,4—3 (T_3) и 60—160 (T_4) нмоль/л. Концентрация йодтиронинов в плазме максимальна вскоре после рождения (вероятно, это связано с выбросом тиреотропина в ответ на внезапное охлаждение) и за первые годы достигает уровня, который в дальнейшем остается практически постоянным. Хотя заболевания щитовидной железы у женщин встречаются чаще, чем у мужчин, уровень йодтиронинов в плазме, их продукция и обмен не имеют половых различий (особая ситуация — беременность).

Транспорт T_3 и T_4

Попав в кровь, T_3 и T_4 в основном связываются с белками плазмы. Тироксин обладает высоким сродством к гликозилированному глобулину, который раньше называли тироксинсвязывающим, а теперь более точно — тиронинсвязывающим глобулином (ТСГ). Тироксин связывается и с преальбумином (тироксинсвязывающим преальбумином, ТСПА), а также (в небольших количествах) с альбуминовой фракцией. Из общего количества T_4 , присутствующего в крови, 75 % связаны с ТСГ, 15—20 % — с ТСПА и менее 0,05 % остаются в несвязанном (свободном) состоянии. Триiodтиронин транспортируется преимущественно в связанном с ТСГ виде; с альбумином связаны очень малые его количества, а с ТСПА он практически не связывается. Поскольку T_3 обладает несколько меньшим сродством к белкам плазмы, чем T_4 , процент свободной его формы в плазме существенно выше (около 0,5), чем процент свободной формы T_4 . Это различие отчасти и определяет, вероятно, разницу в активности обоих гормонов. Поэтому T_4 (прочнее связанный с белками плазмы) дольше «живет» в крови (биологический период полужизни, $t_{1/2}$, примерно 7—9 дней) и позднее начинает действовать (лаг-период приблизительно 72 ч), чем T_3 , $t_{1/2}$ которого составляет 2 дня, а латентный период — 12 ч.

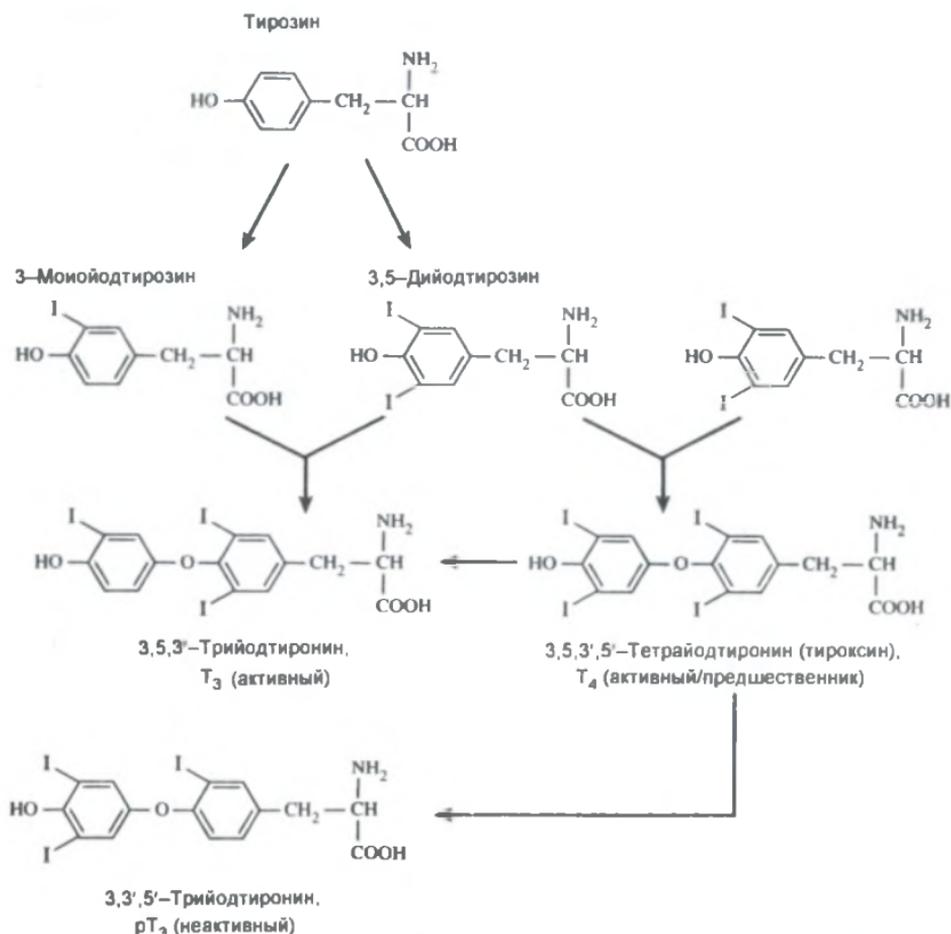


Рис. 9.2. Схема периферических превращений секретируемого щитовидной железой тироксина (T₄) в биологически активный трийодтиронин (T₃) и биологически неактивный реверсивный трийодтиронин (rT₃).

Эстрогены уменьшают печеночный клиренс тиреоидных гормонов и усиливают синтез ТСГ в печени, что приводит к увеличению количества йодтиронинов в крови (например, при беременности).

Периферические превращения

Йодтиронины относительно легко проникают сквозь мембрану клеток. Частично этот транспорт в некоторых клетках-мишенях осуществляется, по-видимому, с помощью специальных переносчиков. Процесс переноса T₃ и T₄ в клетки насыщаем, требует АТФ и зависит от внеклеточной концентрации Na⁺.

Тироксин может подвергаться дейодированию с образовани-

ем различных соединений, в структуре которых содержится меньше йода. Самым важным из таких превращений является конверсия T_4 в более активный T_3 . Секретция T_3 щитовидной железой в норме определяет лишь 20 % внутиреоидного количества этого гормона, а остальная его часть образуется периферическими тканями путем монодейодирования наружного тирозильного кольца T_4 . В настоящее время это считается важным механизмом, посредством которого сами клетки регулируют количество активного гормона в своем ближайшем окружении (поскольку T_3 в пересчете на моль активнее T_4). Существуют различные дейодиназы. Одна из них (тип 1) превращает T_4 в T_3 , остающийся в плазме, тогда как другая (тип 2) образует T_3 для внутриклеточного использования. Хотя существование механизмов периферической конверсии позволяет считать T_4 прогормоном (т. е. циркулирующим в крови предшественником T_3), на самом деле T_4 также является «полноправным» гормоном, так как он способен и сам вызывать некоторые эффекты, обладая, по-видимому, собственными рецепторами в клетках-мишенях.

Периферические ткани могут превращать T_4 не только в более активный T_3 , но и в другое соединение, и такая конверсия, вероятно, также имеет физиологическое значение. При этом опять-таки происходит дейодирование T_4 , но йод отщепляется не от наружного, а от внутреннего тирозильного кольца. Образующийся метаболит носит название реверсивного T_3 (rT_3). Однако такая «альтернативная» молекула трийодтиронина лишена биологической активности. Как показывают недавние исследования, в самой щитовидной железе образуется менее 3 % присутствующего в крови rT_3 ; остальное его количество — результат периферической конверсии T_4 в тканях. Нормальная концентрация rT_3 в плазме составляет приблизительно 0,3 нмоль/л. Поэтому вполне вероятно, что периферические ткани сами способны регулировать количество активного гормона в своем непосредственном окружении, увеличивая или уменьшая превращение T_4 либо в активный T_3 , либо в неактивный rT_3 (рис. 9.2). Регуляторы переключения этих механизмов конверсии точно неизвестны, но основным фактором может быть состояние питания. Действительно, при недостатке калорий преобладает синтез rT_3 . Это свидетельствует о возможной роли механизма конверсии в качестве системы сохранения энергии в организме.

Эффекты

Оба тиреоидных гормона, T_3 и T_4 , вызывают одни и те же общие изменения в метаболизме и активности клеток. Наиболее известный эффект этих гормонов — повышение основного обмена (скорости метаболизма) во многих тканях. Повышение ос-

нового обмена означает рост потребления кислорода и увеличение теплопродукции (калоригенный эффект).

Изменения метаболизма в чувствительных к тиреоидным гормонам тканях затрагивают углеводный, жировой и белковый обмен, и эти эффекты (по крайней мере отчасти) определяют влияние T_3 и T_4 на рост и развитие организма. Многие эффекты йодтиронинов могут быть не прямыми, а зависящими от их взаимодействия с другими гормонами, например с катехоламинами.

Йодтиронины матери проникают через плаценту лишь в ограниченном количестве, поэтому нормальный рост и развитие плода во внутриутробном периоде зависят главным образом от его собственных тиреоидных гормонов.

Метаболические эффекты

Основной обмен

Повышение основного обмена под влиянием тироксина (и трийодтиронина) после относительно длительного латентного периода возникает в большинстве клеток организма. Наиболее заметными исключениями являются клетки головного мозга, селезенки и яичек. При избытке этих гормонов основной обмен может возрасти на целых 100 %, а при тяжелом гипотиреозе он способен падать на 50—60 %. Возрастание основного обмена связано с увеличением числа и размеров митохондрий и повышением внутриклеточной концентрации многих ферментов (в частности, ферментов дыхательной цепи). Кроме того, важную роль в увеличении расхода энергии под действием йодтиронинов играет повышение активности Na^+ , K^+ -АТФазы и транспорта Na^+ и K^+ через клеточную мембрану.

Возрастание основного обмена при повышенном уровне йодтиронинов в крови сопровождается некоторым повышением температуры тела и снижением переносимости тепла, что стимулирует механизмы теплоотдачи. Понятно, что при снижении уровня йодтиронинов крови уменьшается толерантность к холоду.

Углеводный обмен

Трийодтиронин и тироксин непосредственно (например, путем стимуляции ферментных систем) и опосредованно (за счет потенцирования эффектов других гормонов) усиливают все стороны углеводного обмена. Под их влиянием возрастают всасывание глюкозы в желудочно-кишечном тракте, поглощение глюкозы периферическими клетками (мышечной и жировой ткани), а также гликолиз, глюконеогенез и гликогенолиз. Однако одновременно усиливается эффект инсулина, стимулирующий гликогенолиз. Некоторые из этих эффектов (по крайней мере отчасти)

связаны, вероятно, с потенцированием действия других гормонов, таких как катехоламины и инсулин. Кроме того, многие эффекты йодтиронинов в сфере углеводного обмена оказываются дозозависимыми, чем и объясняется часто отмечаемое их двухфазное действие.

Жировой обмен

Вследствие общего повышения метаболической активности клеток под действием йодтиронинов в жировой ткани и других клетках усиливается липолиз, что должно было бы приводить к росту концентрации свободных жирных кислот в плазме. Однако эти гормоны стимулируют и окисление жирных кислот в клетках. Таким образом, хотя T_3 и T_4 усиливают и синтез, и мобилизацию, и распад липидов, при повышении их уровня преобладает последний эффект, который проявляется общим уменьшением запасов жира в организме, похуданием и снижением концентрации липидов (триглицеридов, холестерина и фосфолипидов) в крови. При снижении же уровня тиреоидных гормонов концентрации холестерина и других липидов в плазме возрастают, а масса тела увеличивается.

Действие T_3 и T_4 на жировой обмен частично связано с потенцированием эффектов катехоламинов, которые усиливают липолиз через систему второго посредника (аденилциклаза—цАМФ).

Белковый обмен

Влияние йодтиронинов на белковый обмен особенно важно для роста и развития организма. Так, при гипотиреозе у детей резко нарушается физический рост и ребенок остается низкорослым, несмотря на нормальную концентрацию соматотропина в плазме. При гипертиреозе рост ребенка вначале ускоряется, но заращение эпифизов длинных костей происходит раньше, чем нужно, и окончательный рост опять-таки может быть меньше нормального.

В целом, тиреоидные гормоны усиливают как анаболические, так и катаболические процессы в сфере белкового обмена, но при избыточном их содержании в крови распад белка преобладает над его синтезом. Это обуславливает дефицит белка, что проявляется уменьшением мышечной массы и слабостью, а также снижением массы тела. При падении же уровня тиреоидных гормонов задержка азота (т. е. белка) несколько превышает его выведение из организма (положительный азотистый баланс), что тоже связано с большим изменением распада белка, чем его синтеза. При этом состоянии не только тормозится синтез бел-

ка, но и замедляется его кругооборот (как и кругооборот других соединений). Поэтому как при гипо-, так и при гипертиреозе обычно нарушаются рост, развитие и структурная целостность тканей. Одно из следствий ускорения распада белка при повышенном уровне T_3 и T_4 заключается в том, что в печень поступает большее количество аминокислот — субстратов глюконеогенеза, в результате чего этот процесс усиливается.

Таким образом, не только ростстимулирующие гормоны (например, соматотропин и инсулин), но и тиреоидные гормоны играют важнейшую роль в обеспечении нормального роста, развития и целостности тканей. Более того, йодтиронины оказывают многообразное влияние на функцию соматотропин-соматомединовой оси (см. главу 4). Гипотиреоз, к примеру, сопровождается снижением чувствительности соматотрофных клеток гипофиза к таким стимулам, как гипогликемия, а также уменьшением печеночной продукции ИФР-I и его основного связывающего белка плазма — ИФРСБЗ.

Обмен витаминов

Одним из результатов общих метаболических эффектов тиреоидных гормонов является возрастание потребности в витаминах, которые играют важнейшую роль в качестве коферментов. Поэтому при гипертиреозе, несмотря на повышенный аппетит, без дополнительного введения витаминов развиваются авитаминозы. Йодтиронины непосредственно стимулируют печеночный синтез витамина А из каротинов. При гипотиреозе иногда наблюдается повышение уровня каротинов в плазме, что может придавать коже желтушный оттенок.

Влияние на кости

Тиреоидные гормоны стимулируют как резорбцию, так и синтез костной ткани, но первый процесс усиливается в большей степени. Таким образом, при избытке T_3 или T_4 наблюдаются деминерализация костей с повышением риска переломов, гиперкальциемия и потеря кальция и фосфора с мочой и калом. Кроме того, ускоряется кругооборот белкового (коллагенового) матрикса кости.

Сердечно-сосудистые эффекты

В результате возрастания основного обмена увеличивается потребность тканей в кислороде и теплопродукция. Эти факторы играют определенную роль в повышении минутного объема и увеличении кровотока по поверхностным сосудам, что способствует

теплоотдаче через кожу. Помимо этих влияний на сердечно-сосудистую систему, тиреоидные гормоны могут действовать на сердце как прямо, так и путем усиления хроно- и инотропного эффектов катехоламинов, содержащихся в крови. Тиреоидные гормоны прямо увеличивают силу сердечных сокращений, но и этот эффект не всегда одинаков. При небольшом повышении уровня гормонов в плазме сила сокращений возрастает, но при значительном и длительном повышении их концентрации сила сердечных сокращений уменьшается (вероятно, вследствие усиления распада белков сердечной мышцы).

Взаимоотношения между йодтиронидами и катехоламинами не до конца понятны, но соединения, блокирующие катехоламиновые β -рецепторы, могут ослаблять тахикардию и другие проявления тиреотоксикоза. Одно из объяснений может заключаться в том, что йодтиронины стимулируют синтез β -рецепторов (например, в сердечной мышце).

Влияние на центральную нервную систему

Йодтиронины абсолютно необходимы не только для физического роста, но и для психического развития. При их недостаточности в период между рождением и половой зрелостью ребенок остается не только физически, но и умственно отсталым (кретинизм) из-за недостаточного развития межклеточных контактов в головном мозге, гипоплазии нейронов коры больших полушарий и задержки миелинизации нервных волокон. Если гормональную недостаточность не ликвидировать в первые недели после рождения, изменения становятся необратимыми. Гипотиреоз у взрослых характеризуется замедлением умственных процессов, ослаблением памяти и потерей инициативности. Могут наблюдаться и нарушения психики. Время расслабления рефлексов, как правило, увеличивается.

Влияние тиреоидных гормонов на центральную нервную систему (возбуждение корковых процессов, стимуляция ретикулярной формации) принято связывать с потенцированием активности катехоламинов.

Механизмы действия

Йодтиронины довольно легко проникают через плазматические мембраны своих клеток-мишеней (по крайней мере отчасти — с помощью процессов активного транспорта) и связываются со специфическими внутриклеточными рецепторами. У человека найдены два гена, кодирующие рецепторы йодтиронинов (тиреоидные рецепторы, TR). Оба они определяют синтез рецепторных белков, сродство которых к T_3 в 10 раз превышает сродство

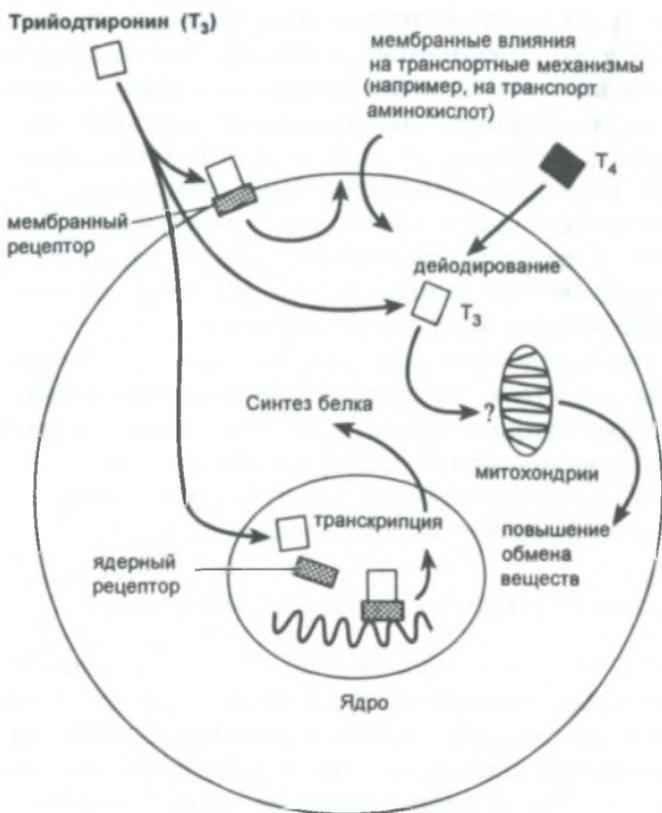


Рис. 9.3. Механизм действия трийодтиронина (T₃).

к T₄ и которые экспрессируются во всех чувствительных к T₃ тканях. Таким образом, в разных тканях присутствуют рецепторы обоих видов, но отношения между ними могут различаться. Наследование генерализованной резистентности к тиреоидным гормонам (что сопровождается проявлениями гипотиреоза) связано с одним из рецепторных генов (TR-β), и в настоящее время обнаружены многие его мутации, нарушающие рецепторное связывание йодтиронинов. Комплекс T₃ с рецептором, по всей вероятности, взаимодействует с определенными последовательностями димерной формы ядерной ДНК; в результате изменяется скорость транскрипции этих генов в мРНК, а затем — и скорость синтеза новых белков. Ядерный механизм действия, возможно, объясняет существование длительного латентного периода, предшествующего проявлению физиологических эффектов тиреоидных гормонов.

Сегодня продолжают изучаться возможные другие, неядерные механизмы действия.

Один из них, который раньше приписывали тироксину, заключается в «разобщении» окислительного фосфорилирования в

митохондриях, вследствие чего часть энергии, образующейся в процессе окисления, теряется в виде тепла. В таких условиях для образования того же количества АТФ требовался бы ускоренный обмен веществ (и, следовательно, увеличение потребления кислорода). Однако этот эффект регистрируется лишь при крайне высоких (токсических) концентрациях йодтиронинов, и его трудно связать с рядом других известных их эффектов. Поэтому в настоящее время за этим механизмом не признают физиологической роли.

Сейчас исследуется еще два возможных механизма действия тиреоидных гормонов: 1) прямая стимуляция синтеза белка в митохондриях (которые увеличиваются в числе и размерах и в которых возрастают содержание и активность многих ферментов — в частности, ферментов дыхательной цепи); 2) прямое действие на транспортные механизмы плазматических мембран (например, на транспорт аминокислот), возможно, в результате стимуляции образования цАМФ, хотя не исключена и стимуляция мембранной АТФазы (рис. 9.3). С внутриклеточной системой цАМФ могут быть связаны и некоторые потенцирующие эффекты йодтиронинов.

Хотя единый механизм действия тиреоидных гормонов пока неизвестен, важнейшую роль в нем, почти наверняка, играет прямая стимуляция процессов транскрипции в ядре, приводящая к усилению внутриклеточного синтеза белка.

Рецепторы тиреотропина

Необходимо подчеркнуть, что рецепторы тиреотропина имеют непосредственное отношение к заболеваниям щитовидной железы, поскольку с ними взаимодействуют различные антитела.

Регуляция секреции

Большинство процессов синтеза и секреции йодтиронинов щитовидной железой регулируется аденогипофизарным гормоном — тиреотропином. Он стимулирует поглощение железой йодида из крови, повышая активность йодидного «насоса» или увеличивая число таких «насосов» на базальной мембране фолликулярных клеток. Он стимулирует активность пероксидазы и йодирование тирозильных остатков в молекулах тиреоглобулина, а также реакцию конденсации, в результате которой в недрах этого белка образуются йодтиронины. В то же время тиреотропин стимулирует синтез самого тиреоглобулина, ускоряя сборку аминокислот. Поглощение коллоидных капель путем эндоцитоза, их слияние с лизосомами и распад тиреоглобулина с высвобождением T_3 и T_4 в кровь — все эти процессы также стимулируются гормоном

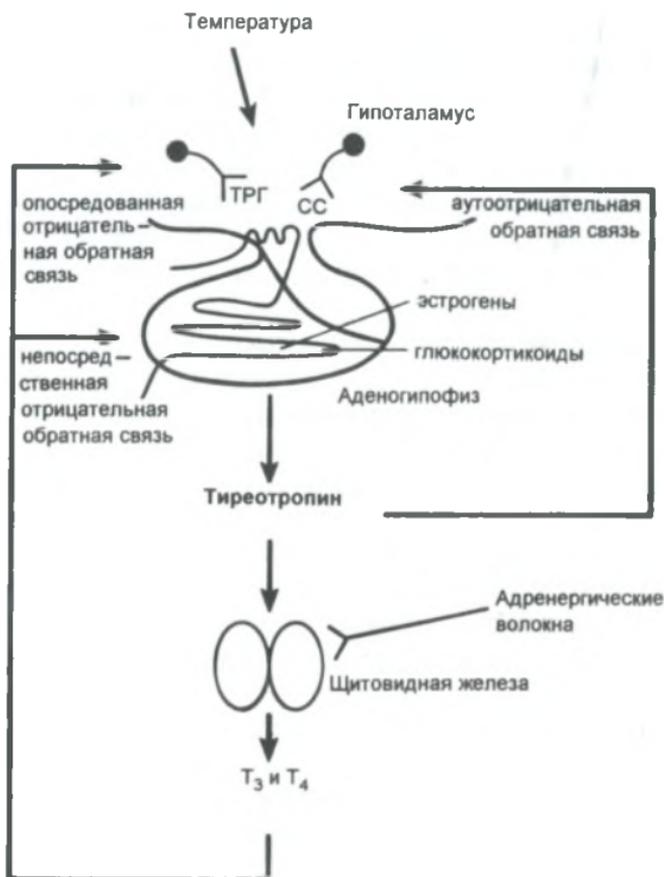


Рис. 9.4. Некоторые факторы, принимающие участие в регуляции продукции тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) щитовидной железой. (ТРГ — тиреотропин-рилизинг гормон; СС — соматостатин.)

аденогипофиза. Эффекты тиреотропина опосредуются стимуляцией мембранной аденилциклазы с последующим образованием цАМФ.

Наконец, тиреотропин оказывает тоническое «поддерживающее» влияние на щитовидную железу и ее кровоснабжение. При избытке тиреотропина увеличиваются число и размеры фолликулярных клеток, а в условиях длительной стимуляции щитовидной железы возрастает ее васкуляризация, и железа в конечном счете гипертрофируется.

Секреция самого тиреотропина контролируется главным образом гипоталамическим трипептидом, тиреотропин-рилизинг-гормоном (ТРГ), который поступает к тиреотрофным клеткам аденогипофиза по местной системе портального кровообращения (см. главу 2). На секрецию тиреотропина влияет и другой гипоталамический нейропептид (соматостатин), который ингибирует тиреотрофные клетки. Секреция тиреотропина регулируется также концентрацией T_3 и T_4 в крови. Эти гормоны тормозят выде-

ление тиреотропина по механизмам непосредственной и опосредованной отрицательной обратной связи, замыкающейся соответственно на аденогипофизарном и гипоталамическом уровнях (рис. 9.4). Эстрогены повышают чувствительность тиреотрофов гипофиза к ТРГ, вероятно, стимулируя синтез его рецепторов, и это определяет одно из половых различий в состоянии гонадно-тиреоидной оси.

Глюкокортикоиды коры надпочечников тормозят аденогипофизарную секрецию тиреотропина только в случае их повышенной концентрации в крови, как это имеет место при синдроме Кушинга. Фармакологические количества глюкокортикоидов снижают и чувствительность тиреотрофных клеток к ТРГ, что также наблюдается при синдроме Кушинга.

Давно известно, что на продукцию T_3 и T_4 влияет температура окружающей среды. Уже через 24 ч пребывания человека на холоде концентрация T_4 в плазме повышается, достигая максимума через несколько дней. С другой стороны, уровень тиреотропина, по-видимому, не возрастает (во всяком случае, при кратковременном охлаждении).

Принято считать, что некоторое влияние на гормональную функцию щитовидной железы (отчасти — за счет изменения тканевого кровотока) оказывает и автономная иннервация. Адренергические волокна оканчиваются непосредственно на базальных мембранах фолликулярных клеток. Подобно тиреотропину, катехоламины стимулируют некоторые стороны тиреоидной функции (например, поглощение клетками коллоида) через систему аденилциклаза — цАМФ. Однако адренергические антагонисты препятствуют эффектам только катехоламинов, а не тиреотропина. Волокна, иннервирующие щитовидную железу, выделяют и вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), который, усиливая кровоток, также может влиять на секрецию йодтиронинов.

Зоб и зобогенные вещества

Зобом называют любое увеличение щитовидной железы, а зобогенными веществами — те, которые вызывают образование зоба. Например, некоторые одновалентные ионы (тиоционат и перхлорат) конкурентно ингибируют захват йода щитовидной железой. Возникающее вследствие этого уменьшение продукции T_3 и T_4 приводит к усилению секреции тиреотропина (из-за ослабления действия йодтиронинов на гипофиз по механизму отрицательной обратной связи), который стимулирует рост щитовидной железы. Ряд зобогенных веществ встречается в природе, в частности в некоторых овощах (в капусте, например, найдены тиоцианаты).

Зоб может развиваться и при недостатке йодида в диете, что снижает его поступление в щитовидную железу. Население некоторых регионов земного шара, где почва и вода (а значит, и растительные продукты) содержат мало йодида, страдает от недостаточности этого иона, приводящей к появлению так называемого эндемического зоба. Однако в настоящее время во многих странах используют йодированную соль или вводят в организм йод в депонированной форме, что значительно снижает распространенность зоба.

Большие количества йодида также связаны с рядом ингибиторных эффектов в щитовидной железе. Механизм таких эффектов недостаточно ясен, но они могут иметь клиническое значение. Например, хорошо известен (хотя и мало понятен) эффект Вольфа—Чайкова. Он заключается в том, что введение больших количеств йодида (или йода) тормозит его органификацию. Кроме того, фармакологические дозы йодида существенно снижают секрецию T_3 и T_4 щитовидной железой, что находит широкое применение в терапии резко выраженных состояний гипертиреоза (например, при тиреотоксическом кризе).

КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Введение

Распространенность гипер- и гипофункции щитовидной железы среди взрослого населения составляет приблизительно 2%. Вместе с сахарным диабетом (встречающимся у 2—5% взрослого населения) эти состояния относятся к наиболее частым эндокринным заболеваниям. Кроме того, существует ряд заслуживающих отдельного рассмотрения патологических состояний щитовидной железы, которые не сопровождаются нарушением ее секреторной функции.

Начальные проявления любых тиреоидных заболеваний могут быть очень слабыми и незаметными. Ранняя диагностика таких заболеваний (учитывая их широкую распространенность среди населения и разнообразие признаков) требует высокой врачебной настороженности. Это особенно важно при наличии других заболеваний, которые часто сопровождаются нарушениями функции щитовидной железы или являются следствием таких нарушений. Многие формы тиреоидной патологии имеют аутоиммунную природу. Как будет видно из дальнейшего, при заболеваниях щитовидной железы могут иметь место спонтанные переходы по всему спектру — от гипо- к гиперфункции. Факторы, обуславливающие такие спонтанные колебания тиреоидной функции, во многом остаются неясными.

Избыток тиреоидных гормонов

Болезнь Грейвса

Это заболевание носит имя впервые описавшего его ирландско-го врача, но одними из первых его описали также Базедов и Перри. Как показывают поперечные популяционные исследования, болезнью Грейвса страдает один из каждых 100 взрослых. Гипертиреоз является основным, но не единственным проявлением этого заболевания, при котором нарушаются функции практически всех органов и систем.

Этиология

Вначале считалось, что причиной заболевания является избыточная продукция гипофизарного тиреотропина (ТТГ), однако в настоящее время точно установлено, что повышенная секреция T_4 и T_3 , характерная для гипертиреоидной болезни Грейвса, всегда обуславливает снижение продукции ТТГ. Тем не менее в редких случаях гипертиреоз может быть следствием ТТГ-продуцирующей аденомы гипофиза. Белком, который при болезни Грейвса стимулирует щитовидную железу, оказался иммуноглобулин 7-S класса G (IgG), выделяемый лимфоцитами как в самой железе, так и вне ее. Этот стимулятор представляет собой специфическое антитело (ТСАт), взаимодействующее с рецептором ТТГ на поверхности клеток щитовидной железы. Он продуцируется аномальным клоном В-клеток, появление которого связано с нарушением соотношения между CD4 (хелперами) и CD8 (супрессорами) Т-лимфоцитами. Причиной характерного (но не постоянного) признака болезни Грейвса (поражения глаз) являются другие, гораздо хуже изученные иммуноглобулины, взаимодействующие с тканями глазницы. Каким-то образом это приводит к отеку и слизистой инфильтрации ретроорбитальной жировой клетчатки и экстраокулярных мышц. Кожные изменения, претибиальная микседема (а точнее — инфильтративная дерматопатия Грейвса) также обуславливаются слизистой инфильтрацией поверхностных слоев кожи, но фактор, вызывающий эти изменения, пока не выделен.

Иногда гипертиреоз Грейвса развивается после подострого тиреоидита, предположительно имеющего вирусную этиологию. Это свидетельствует о том, что в некоторых случаях вирус может провоцировать «представление» антигена или его высвобождение из тиреоцитов, вслед за чем возникает аномальная иммунологическая реакция. Иногда болезнь Грейвса возникает после введения йода или йодида, которые обычно входят в состав мультивитаминов, отхаркивающих средств, а также контрастных

сред, применяемых в рентгенологии. В настоящее время известно, что йодид обладает специфической иммуностимулирующей активностью. У лиц с признаками антитиреоидного аутоиммунитета (присутствие антимикросомальных антител, АМАт, более точно именуемых сейчас антителами к тиреоидной пероксидазе, ТПО) введение йодида повышает титр антител.

Там, где с целью массовой профилактики эндемического зоба использовали йод, зарегистрировано увеличение распространенности гипертиреоза; это относят на счет так называемого феномена «йод-Базедов». Аналогичный синдром часто развивается после введения йодсодержащих рентгеноконтрастных сред или приема богатого йодом антиаритмического препарата амиодарона. В этом последнем случае может наблюдаться не только типичная клиническая картина гипертиреоза, но и странное искажение показателей функции щитовидной железы (например, высокий уровень тиреоидных гормонов в крови и парадоксальное отсутствие снижения концентрации ТТГ). Это связано не с эффектом йодида, а с блокирующим гипофизарные рецепторы действием молекул самого амиодарона и торможением периферической конверсии T_4 в T_3 . Йодид, несомненно, играет важную роль, но во многих случаях болезни Грейвса установить первичный провоцирующий фактор невозможно.

Болезнь Грейвса может сопровождаться другими аутоиммунными заболеваниями тиреогастрической группы, в том числе пернициозной анемией, аддисоновой болезнью, гипопаратиреозом, преждевременной яичниковой недостаточностью, инсулинзависимым сахарным диабетом и таинственным состоянием, проявляющимся локальной депигментацией кожи — витилиго. Для всех этих заболеваний характерна частая ассоциация с антигенами комплекса гистосовместимости HLA-B8, а также DR-3, DR-4 и DQ (подробнее см. главу 16). Спектр аутоиммунных заболеваний щитовидной железы включает не только болезнь Грейвса, но и болезнь Хашимото и «идиопатический» первичный гипотиреоз. В течение нескольких недель, месяцев или лет у одного и того же больного все эти состояния могут спонтанно переходить одно в другое. Характерная офтальмопатия может развиваться при любом тиреоидном статусе. У членов одной семьи, равно как и у одного и того же больного, нередко одновременно присутствуют разные формы этих и других аутоиммунных заболеваний; описаны случаи сочетания до пяти таких состояний у одного и того же больного.

Клинические проявления

Болезнь Грейвса встречается в любом возрасте, но чаще всего — у молодых и среднего возраста женщин. Большая частота этой

формы гипертиреоза (как и всех других аутоиммунных заболеваний щитовидной железы) среди женщин (в соотношении примерно 3:1) остается необъясненной. Признаки и симптомы болезни Грейвса можно разделить на три группы: 1) связанные непосредственно с избытком тиреоидных гормонов; 2) обусловленные потенцированием симпатической активности; 3) являющиеся результатом внетиреоидных эффектов иммуноглобулинов.

Гиперсекреция тиреоидных гормонов

Эффекты избытка тиреоидных гормонов могут быть весьма незначительными и проявляться лишь похуданием и повышенной чувствительностью к теплу вследствие гиперметаболизма. Более того, на самых ранних стадиях своего развития болезнь Грейвса может протекать совершенно бессимптомно. Однако обычно у больных отмечается физическая и психическая гиперактивность и может иметь место миопатия скелетных и сердечной мышцы, обуславливающая утомляемость, слабость и одышку. Нередко наблюдаются суправентрикулярные аритмии (обычно фибрилляция предсердий) и сердечная недостаточность, особенно у больных пожилого возраста. Встречается также остеопороз (вследствие ускорения кругооборота костной ткани с преобладанием процессов резорбции) и аменорея (отчасти — из-за подавления секреции гонадотропинов). Почти в $\frac{2}{3}$ случаев имеется диффузный зоб, над которым прослушивается сосудистый шум (вследствие увеличения кровотока через щитовидную железу).

В очень тяжелых случаях возникает тиреотоксический криз, который часто провоцируется дополнительным физическим, хирургическим или инфекционным стрессом. Уровень тиреоидных гормонов в крови при этом не всегда выше, чем у больных с менее выраженными проявлениями, и многие из клинических симптомов тиреотоксического криза отражают усиление симпатических влияний (см. ниже). В отсутствие лечения смертность при таких кризах превышает 80 %.

Усиление симпатических влияний

Хотя уровень катехоламинов в крови при болезни Грейвса остается нормальным или даже снижается, T_4 и T_3 потенцируют рецепторные симпатические эффекты, в силу чего многие проявления гипертиреоза имитируют клиническую картину простых тревожных состояний или опухоли мозгового вещества надпочечников (феохромоцитомы).

Главными проявлениями гиперактивности автономной нервной системы являются тахикардия, потливость, тремор, а также повышение моторики пищеварительного тракта (диарея); не-

которые проявления тревожного состояния связаны, вероятно, с прямыми симпатическими влияниями на активность нейронов головного мозга. Повышение симпатического тонуса мюллеровой мышцы (поднимающей верхнее веко) обуславливает такие глазные симптомы, как несмыкание и ретракция век, которые придают больному характерный «удивленный» вид (фото 9.5). Гиперфункция автономной нервной системы во многом определяет и клиническую картину тиреотоксического криза, что весьма важно учитывать при лечении этого (к счастью, редкого) состояния (см. ниже).

Внетиреоидные проявления (фото 9.6—9.8 и 9.12)

К ним относятся офтальмопатия, дермопатия и акропатия, которые наблюдаются более чем в 50 % случаев болезни Грейвса и не могут быть отнесены на счет эффектов избытка T_4 и T_3 . Как уже отмечалось, эти проявления связаны с присутствием в крови аномальных антител к недостаточно охарактеризованным антигенам соответствующий тканей.

Тиреоидная офтальмопатия (рис. 9.5) проявляется той или иной степенью набухания пери- и ретроорбитальных тканей (включая конъюнктиву и экстраокулярные мышцы). Такое поражение глаз (одно- или двустороннее) может быть единственным или начальным проявлением болезни Грейвса, которую в этих случаях называют «офтальмической» или «эутиреоидной болезнью Грейвса». Лечение сопутствующих нарушений функции щитовидной железы практически не влияет на клиническое течение тиреоидной офтальмопатии, хотя имеются данные о том, что гипотиреоз, иногда развивающийся в ходе терапии гипертиреоза, способствует возникновению или усилению глазных симптомов. В первые несколько недель или месяцев после установления диагноза офтальмопатия обычно прогрессирует, затем она стабилизируется и в последующие годы подвергается очень медленному обратному развитию, которое редко бывает полным.

Вследствие увеличения объема и отека ретроорбитальной жировой клетчатки у больных происходит выпячивание глазных яблок (проптоз, или экзофтальм), степень которого можно измерить. В более тяжелых случаях развивается инфильтрация мышц и в конечном счете их фиброз, приводящий к укорочению экстраокулярных мышц, что обуславливает удвоение зрения (диплопию). Аналогичный процесс в мышце, поднимающей верхнее веко, приводит (наряду с проптозом) к часто наблюдаемой постоянной ретракции верхнего века. Из-за преимущественного поражения средней прямой и нижней косой глазных мышц диплопия обычно сильнее всего проявляется при взгляде вбок и вверх. При большей степени проптоза развиваются кератит

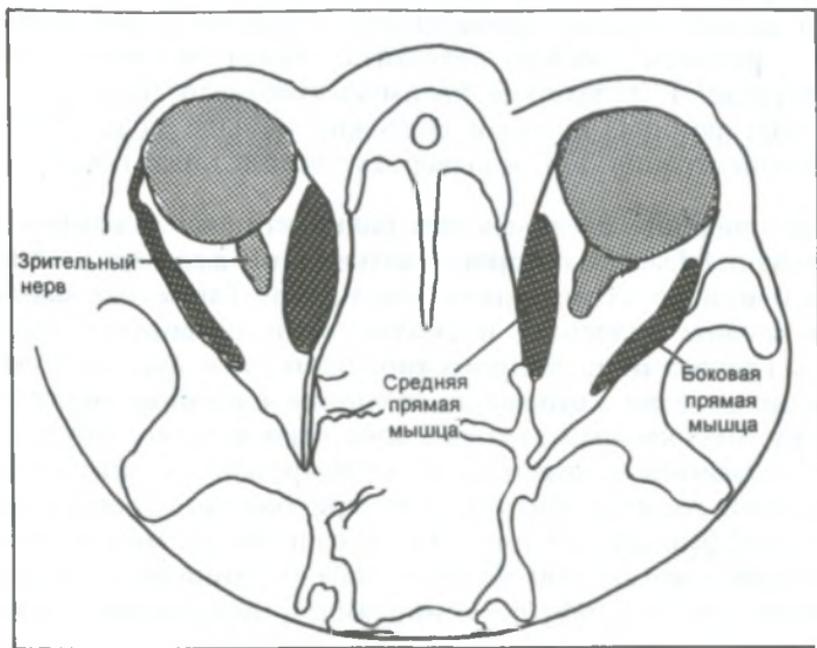


Рис. 9.5. Компьютерная томография глазниц у больного с тиреодной офтальмопатией; обратите внимание на преимущественное поражение (утолщение) средней прямой мышцы.

(вследствие постоянной обнаженности роговицы), неврит зрительного нерва (вследствие его натяжения) и сосудистая недостаточность сетчатки (вследствие растяжения ретинальной артерии и давления на нее); в отсутствие лечения все эти состояния, порознь или вместе, могут привести к слепоте.

Сходный инфильтративный процесс поражает и кожу, обычно в области голени (претибиальная микседема или инфильтративная дермопатия). Реже наблюдается утолщение концевых фаланг пальцев (тиреоидная акропатия) с отслоением ногтевых пластинок от ногтевого ложа (онихолиз) или без него, что имеет лишь косметическое значение. Иногда отмечаются спленомегалия и лимфаденопатия, отражающие лимфопролиферативную иммунологическую основу болезни Грейвса. В редких случаях лимфопролиферативный процесс достигает степени лимфомы в щитовидной железе. Это состояние необходимо подозревать во всех случаях плотного и увеличивающегося в размерах зоба у больных с семейным анамнезом аутоиммунных заболеваний щитовидной железы.

Обследование

1. В классических случаях концентрации T_3 и T_4 в сыворотке в момент диагностирования повышены. Однако в легких случаях или на ранних стадиях заболевания, особенно у лиц, проживающих в районах йодного дефицита, может возрасти только концентрация T_3 вследствие преимущественного синтеза именно этого йодтирониона, который содержит меньше йода (T_3 -токсикоз). Концентрация ТТГ в сыворотке всегда ниже нормы.

2. Поглощение следовых доз радиоактивных изотопов йода или технеция (захват которого щитовидной железой также усиливается при ее стимуляции) повышено. Такие исследования имеют важное значение, поскольку они позволяют отличить болезнь Грейвса от подострого тиреоидита и искусственного тиреотоксикоза (при которых поглощение изотопов снижено), а также от токсического узлового зоба (при котором поглощение может оставаться нормальным). Одновременная скintiграфия щитовидной железы обнаруживает при болезни Грейвса характерный диффузный зоб (рис. 9.6) в отличие от многоочагового накопления изотопа при узловом зобе и единичного очага накопления при гиперфункционирующем одиночном узле или аденоме.

3. Почти в 90 % случаев (в «норме» примерно в 10 %) в сыворотке больных присутствуют антитела к микросомальному антигену тиреоидных клеток; поэтому их определение способствует дифференциальной диагностике гипертиреоидных состояний. С помощью ряда биологических и иммунологических методов можно прямо определять и ТСАт (тиреостимулирующие антитела), присутствие которых является отличительным признаком болезни Грейвса в большинстве (но не во всех) случаях.

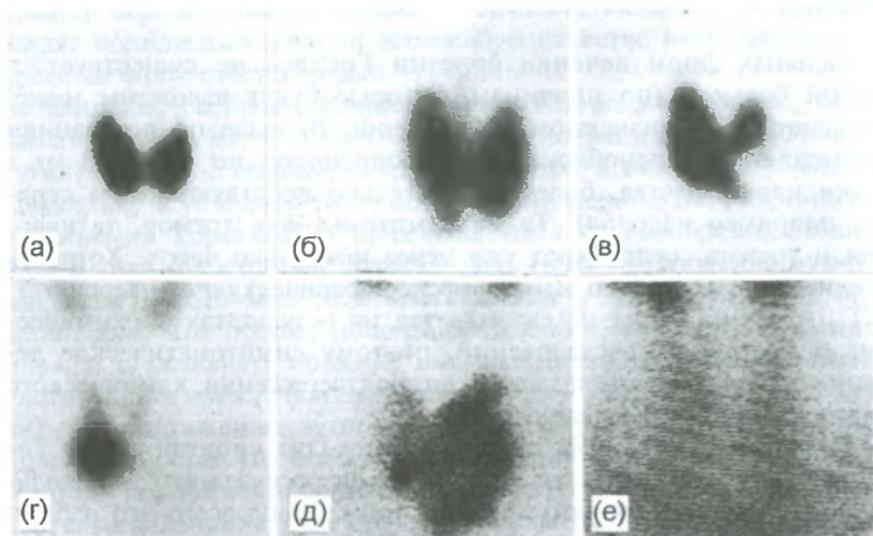


Рис. 9.6. Типичные изотопные сканограммы щитовидной железы. Введен пертехнетат (Tc^{99m}); сканирование гамма-камерой: (а) нормальная щитовидная железа; (б) болезнь Грейвса; (в) «холодный» узел; (г) «горячий» (автономный) узел; (д) многоузловой зоб; (е) отсутствие изображения при подостром тиреоидите; аналогичная картина наблюдается при искусственном тиреотоксикозе.

4. До появления высокочувствительного метода определения ТТГ иногда проводили стимуляционный тест с ТРГ, исходя из того, что повышенный уровень тиреоидных гормонов должен подавлять нормальную реакцию ТТГ на ТРГ по механизму замыкающейся на гипофизе отрицательной обратной связи. Этот тест можно рассматривать как альтернативу определению уровня свободных T_3 и T_4 в сыворотке, но на практике он проводится редко, поскольку диагностическое значение имеет просто снижение базальной концентрации ТТГ в сыворотке.

5. При подозрении на офтальмопатию степень вовлечения в процесс экстраокулярных мышц можно легко определить с помощью КТ-сканирования; этот метод удобен для дифференциальной диагностики проптоза, особенно при иногда встречающемся одностороннем выпячивании глазного яблока. Дополнительными методами оценки прогрессирования инфильтративного поражения глаз являются картирование движения глаз по Хессу, определение остроты зрения и изменения внутриглазного давления при взгляде вверх. Утолщение экстраокулярных мышц выявляется с помощью КТ почти у 80 % больных с гипертиреозом Грейвса даже в отсутствие видимых изменений глаз.

Лечение

Идеальных форм лечения болезни Грейвса не существует, и любой больной (по причинам, которые будут изложены ниже) нуждается в пожизненном наблюдении. Вначале по показаниям применяют β -адреноблокаторы (пропранолол по 120—160 мг в сутки или вещества, более избирательно действующие на сердце, например надолол). Такие симптомы, как тремор, тахикардия и тревога, ослабевают уже через несколько часов. Хотя эти соединения несколько изменяют периферическую конверсию T_4 в T_3 , их применение не сказывается на результатах биохимических и изотопных исследований, поэтому симптоматическое лечение не следует откладывать до подтверждения клинического диагноза такими исследованиями.

Примерно в 20—30 % случаев происходит спонтанное выздоровление, но на практике на это нельзя рассчитывать, поскольку до выздоровления могут пройти годы. Чаще всего это наблюдается при исчезновении из крови ТСАТ, а в некоторых случаях — при появлении антител, блокирующих рецепторы ТТГ. Имеются также данные о циклических изменениях активности заболевания, вплоть до спонтанных переходов от гипо- к гипертиреозу. Поэтому существуют различные методы лечения, причем каждый из них имеет очень мало абсолютных показаний к применению. Все чаще при выборе способа лечения учитывают желание самого больного (после его подробного информирования). Практический опыт показывает, что нередко приходится использовать не один, а несколько разных способов лечения.

Антитиреоидные средства

Основная группа лекарственных веществ (тиокарбамиды) действует путем блокады двух важнейших этапов биосинтеза тиреоидных гормонов: органификации йода и конденсации тирозильных остатков. Некоторые представители этой группы (метимазол и карбимазол) могут непосредственно влиять и на сам иммунологический процесс. По-видимому, именно это определяет повышенную частоту ремиссий при использовании таких средств по сравнению с простой (временной) блокадой биосинтеза гормонов. С другой стороны, пропилтиоурацил блокирует не только биосинтез тиреоидных гормонов, но и периферическое дейодирование тироксина с образованием трийодтирониона, поэтому данное вещество следует применять в первую очередь при лечении более тяжелых форм гипертиреоза. Пропилтиоурацил хуже проникает через плаценту и в меньших количествах попадает в материнское молоко, вследствие чего он также предпочтителен при необходимости введения больших доз антитиреоидных

средств беременным женщинам. Перхлорат калия, блокирующий захват йодида щитовидной железой, в качестве антитиреоидного средства применяется редко.

Широкое распространение получили лишь карбимазол, метимазол (20—40 мг в сутки) и пропилтиоурацил (200—400 мг в сутки) вместе с тапазолом (применяемым в основном в США). Поскольку в условиях гиперметаболизма период полужизни этих соединений короткий, в начале лечения целесообразно вводить их с 6- или 8-часовыми интервалами. После достижения эутиреоза дозы можно менять в соответствии с уровнями T_3 и T_4 в крови или, что проще, использовать схему «блокада — замещение», т. е. оставлять прежние высокие дозы, но добавлять физиологические заместительные количества T_4 (100—150 мкг в сутки). По достижении эутиреоза можно перейти на однократный прием лекарств, что больше устраивает больных. Лекарственную терапию продолжают обычно в течение 12—24 мес; в целом, чем длительнее лечение, тем больше шансов на достижение «ремиссии». Определенными показателями вероятности ремиссии служит нормализация захвата изотопов щитовидной железой (о чем судят по поглощению ею технеция, периодически определяемому в процессе лечения) или исчезновение ТСАт, особенно если это происходит на фоне уменьшения размеров зоба. Этими же показателями иногда пользуются для определения срока окончания лечения.

Почти в 50 % случаев возникают рецидивы, требующие проведения второго или даже третьего курса лечения. При таких рецидивных можно применять и другие способы лечения — хирургическую операцию или радиойодтерапию. Примерно у 5 % больных отмечаются побочные эффекты лекарственной терапии в виде кожной сыпи или мигрирующих болей в суставах. Иногда они исчезают при замене одного из тиокарбамидных препаратов другим из той же группы. Агранулоцитоз, обычно обратимый после отмены препарата, наблюдается примерно у 1 из 500 больных, получающих тиокарбамиды, тогда как при использовании перхлората калия это осложнение встречается гораздо чаще и является менее обратимым (вот почему данное средство применяется крайне редко). Соответственно необходимо предупреждать больных о том, что при появлении отличительного клинического признака агранулоцитоза (сильной боли в горле) им следует немедленно обратиться к врачу.

Субтотальная тиреоидэктомия

Операция показана только при сдавлении органов средостения большим зобом, а также в отдельных случаях рецидивов после медикаментозного лечения. Риск сохранения гипертиреоза после

операции достигает 20 % (в зависимости от опыта хирурга), а если хирург стремится исключить этот риск, используя более радикальный подход, то почти в 60 % случаев развивается гипотиреоз. Частоту возможных осложнений операции (гипопаратиреоз и повреждение возвратной ветви гортанного нерва) необходимо свести к минимуму, поэтому тиреоидэктомию должны выполнять лишь очень опытные хирурги. До операции следует переводить больных в эутиреоидное состояние с помощью антитиреоидных средств или 10-дневного введения йода (раствор Люголя по 0,5—1 мл в сутки), хотя при необходимости неотложного хирургического вмешательства можно ограничиться лишь полной бета-адренергической блокадой.

Радиоактивный йод

Радиоактивный йод (^{131}I) является предпочтительным средством для большинства больных старше 40 лет, причем он все чаще используется при лечении и более молодых больных, особенно при непереносимости антитиреоидных препаратов или рецидиве заболевания после их приема. Показано, что чем старше пациент с болезнью Грейвса, тем больше вероятность возникновения рецидива после медикаментозного лечения; поэтому более радикальный подход вполне оправдан. Традиционно внутрь вводят 3—5 милликюри (мКи; 110—180 мегабеккерелей, мБк). Эутиреоз достигается через несколько месяцев, а не недель; иногда приходится временно вводить и антитиреоидные средства. Отсутствие эффекта может наблюдаться почти в 50 % случаев, и тогда применяют повторную дозу ^{131}I . Кроме того, общая частота гипотиреоза при таком лечении составляет примерно 10 % в первый год, а затем ежегодно увеличивается на 2—3 %.

Медленно развивающийся эффект и поздний гипотиреоз (что требует тщательного последующего наблюдения за больным) обуславливают использование больших доз радиойода: 15—20 мКи (550—730 мБк). При этом больные часто становятся эутиреоидными уже через 4—6 нед; в это время, не дожидаясь развития гипотиреоза, начинают заместительную терапию тиреоидными гормонами, которую продолжают пожизненно. Далее больного ведут так, как описано в разделе, посвященном гипотиреозу. Некоторые больные оказываются на удивление радиорезистентными, и им для достижения эутиреоза приходится вводить ^{131}I в дозе до 50 мКи (1800 мБк). Тщательные наблюдения, проводившиеся в течение более 40 лет во всем мире, позволяют утверждать, что радиойодтерапия не оказывает канцерогенного и тератогенного действия и не вызывает лейкозов. Если не использовать этот вид лечения при беременности (и избегать ее в течение 3 мес после приема радиойода), то практически не остается

ся противопоказаний к его применению и у лиц более молодого возраста, за исключением маленьких детей — понятная осторожность все еще не позволяет подвергать детский организм облучению без крайней необходимости. Детям нельзя также контактировать с получившими радиоiod больными в течение примерно 10 дней.

Лечение экстратиреоидных проявлений

Легкие глазные изменения не требуют лечения, хотя сухость и раздражение глаз (вследствие обнаженности роговицы и конъюнктивы) можно снять применением «искусственных слез» (например, гипромеллозными каплями). В некоторых случаях небольшой периорбитальный отек и неприятные ощущения снимаются диуретиками.

Явное поражение глазных мышц и периорбитальный отек служат показаниями к системному применению кортикостероидов (преднизолон по 40—80 мг в сутки); успех приносит даже ретробульбарное введение стероидов. Апробированы и другие виды иммуносупрессивной терапии (вместе с кортикостероидами или без них), но они не дают постоянных положительных результатов. К введению кортикостероидов иногда добавляют облучение глазниц. Механизм действия облучения не совсем ясен, но оно часто оказывается эффективным и уменьшает необходимость в продолжении курсов кортикостероидов. Ни один из этих способов лечения не показан в стабильных или непрогрессирующих случаях. При тяжелом проптозе, вызывающем потерю зрения, следует экстренно вводить высокие дозы стероидов. Если это не дает эффекта, то не позднее чем через 48 ч производят хирургическую декомпрессию глазницы, используя трансназальный подход; операция часто требует участия не только хирурга, но и отоларинголога.

При инфильтративной дермопатии иногда помогает местное применение стероидов (фторцинолона) под тугой повязкой, но полная ремиссия наблюдается редко.

Другие формы гипертиреоза

Узловой токсический зоб

Это заболевание обычно встречается в более старшей популяционной группе по сравнению с болезнью Грейвса. По-видимому, оно обусловлено множеством взаимодействующих причин. В развитии узлового токсического зоба может иметь значение периодическая смена процессов инволюции и регенерации тиреоидной ткани, связанная с эпизодами дефицита и избытка йода: со временем это может приводить к появлению в ткани железы авто-

номных очагов, один из которых становится гиперфункционирующим. Примерно в 25 % случаев узлового токсического зоба присутствуют тиреоидные антитела и лимфоцитарные инфильтраты, обнаруживаемые в удаленной при операции ткани щитовидной железы.

Клинические проявления

Отсутствие экстратиреоидных (особенно глазных) симптомов при этом виде гипертиреоза может затруднять диагностику. Остальные клинические проявления не отличаются от таковых при болезни Грейвса. В щитовидной железе обычно легко прощупываются узлы; иногда зоб располагается за грудиной и может сдавливать органы средостения. Нередко начальным проявлением служит фибрилляция предсердий с сердечной недостаточностью или без нее; так как заболевание часто встречается у пожилых людей, определенную роль в развитии этих симптомов во многих случаях играет, по-видимому, ишемическая болезнь сердца. Поскольку узловой токсический зоб хорошо поддается лечению, его вероятность следует учитывать во всех случаях сердечной недостаточности у пожилых; среди женщин старше 60 лет распространенность гипертиреоза достигает 5 %.

Обследование

1. Уровни свободных T_3 и T_4 повышены, а содержание ТТГ в сыворотке снижено.
2. Поглощение изотопов щитовидной железой повышено не всегда, но при сканировании обнаруживаются многочисленные очаги повышенного и сниженного поглощения (см. рис. 9.6).

Лечение

Почти всегда безопасным и эффективным средством лечения оказывается радиоактивный йод. Применяются большие дозы: 15—20 мКи (550—730 мБк), поскольку многоузловой токсический зоб менее радиочувствителен; иногда приходится многократно вводить повторные дозы. Разрушение гиперфункционирующих участков железы позволяет ранее супрессированным ее участкам восстановить свою функцию. Поэтому частота гипотиреоза после такого лечения составляет лишь около 5 %. В случаях очень крупного зоба, сдавливающего органы средостения или неприемлемого по косметическим соображениям, прибегают к хирургическому лечению. Как и при болезни Грейвса, можно применять антитиреоидные средства, однако после их отмены (даже при



Фото 4.1. 40-Летний мужчина с акромегалией: грубые черты лица и легкий прогнатизм. Обратился по поводу артропатии и туннельного карпального синдрома. Произведена трансфеноидальная аденомэктомия с послеоперационным облучением. *К с. 110.*



Фото 4.2. Тот же случай, что на фото 4.1: рука больного в сравнении с рукой здорового мужчины того же возраста. Больной не догадывался о каких-либо изменениях размеров своих рук. *К с. 110.*



Фото 4.3. Идиопатический (предположительно аутоиммунный) пангипопитуитаризм: отсутствие волос на теле, мышечная слабость и регрессия вторичных половых признаков. Больной обратился по поводу прогрессирующей слабости. При магнитно-резонансном исследовании гипофиза патологии не обнаружено. *К с. 120.*



Фото 5.1. Гипофиззависимая болезнь Кушинга: полнокровное лицо и отчетливое ожирение верхней части туловища. Больная обратилась по поводу болей в спине (остеопороз) и гипертензии. При трансфеноидальной операции удалена аденома гипофиза размером 4 мм. *К с. 158.*



Фото 5.2. Синдром Кушинга вследствие односторонней аденомы надпочечника: гирсутизм, угревая сыпь и ожирение лица. Больная обратилась по поводу слабости и прогрессирующего увеличения веса. После биохимического подтверждения диагноза и выяснения локализации опухоли (с помощью КТ) произведена односторонняя адреналэктомия. К с. 163.



Фото 5.3. Та же больная через 6 мес после операции: быстрая регрессия всех клинических проявлений заболевания и отсутствие необходимости в заместительной стероидной терапии (потребность в стероидах из-за подавления активности второго надпочечника по механизму обратной связи сохранялась лишь в течение 2 мес). К с. 163.



Фото 5.4. Аддисонова болезнь (недостаточность коры надпочечников): пигментация рубцов. Отмечалась также избыточная пигментация слизистой оболочки рта и аппендикулярного рубца. Больной обратился с жалобами на слабость, снижение массы тела и постуральную гипотензию. К с. 164.

Фото 5.5. Врожденная гиперплазия надпочечников (позднопроявляющаяся форма недостаточности 21-гидроксилазы): мужской фенотип и характер оволосения, половой орган с гипоспадеей (каротип 46, XX). Пациент обратился по поводу бесплодия. Оставлен без лечения. К с. 170.



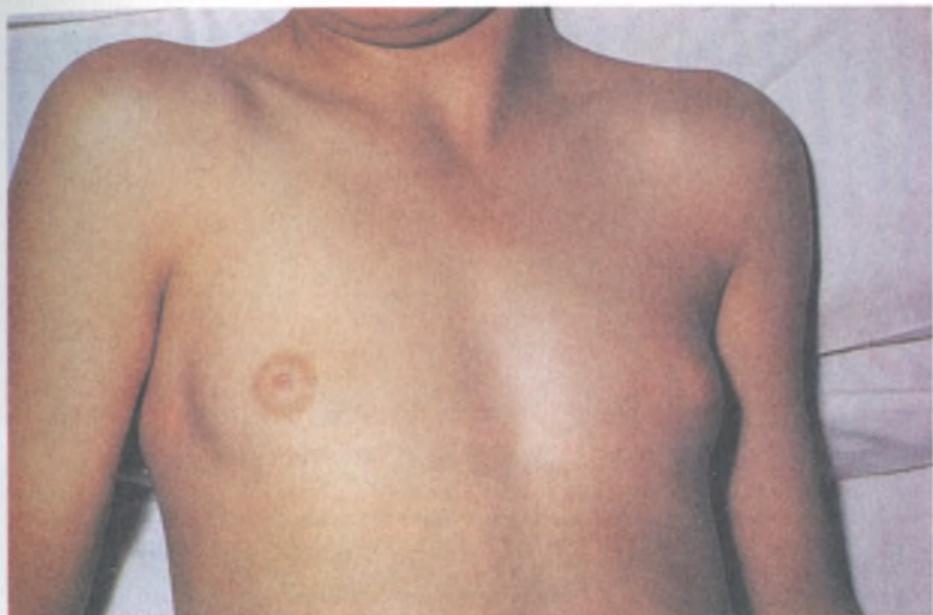


Фото 7.1. Постпубертатная (идиопатическая) гинекомастия: асимметричная безболезненная гипертрофия ткани протоков молочных желез в отсутствие каких-либо эндокринных сдвигов. Через три года набухание желез исчезло без всяких вмешательств. К с. 209.



Фото 8.1. Болезнь поликистозных яичников: гирсутизм и угревая сыпь. Больная обратилась по поводу бесплодия, несмотря на регулярные менструальные циклы. Обследование обнаружило частые ановуляторные циклы. После четвертого курса кломифена наступила беременность. К с. 251.



Фото 9.1. Выраженный гипотиреоз у пожилой женщины: алоpecia и бессмысленное выражение лица. Диагноз впервые установлен в психиатрической клинике, где больная длительное время лечилась по поводу депрессии и нарушения личности. К с. 295.



Фото 9.2. Та же больная, что на фото 9.1, через 8 мес после начала заместительной терапии тироксином: восстановился рост волос и нормализовались черты лица. Отмечено значительное улучшение психического состояния, позволившее выписать больную из клиники. К с. 295.



Фото 9.3. Врожденный гипотиреоз: одутловатое лицо и большой язык. Диагноз установлен при обычном неонатальном скрининге с определением уровня ТТГ в сыворотке (в капле крови из пятки). Гипотиреоз удалось быстро ликвидировать тироксином. В дальнейшем ребенок рос и развивался нормально. К с. 298.



Фото 9.4. Ювенильный гипотиреоз у 16-летней девушки: низкорослость (7 см ниже 3-го перцентилля), тупое выражение лица и задержка полового развития. Жалобы на плохой рост и отставание в учебе. Лечение тироксином привело к восстановлению скорости роста и улучшению успеваемости. К с. 299.

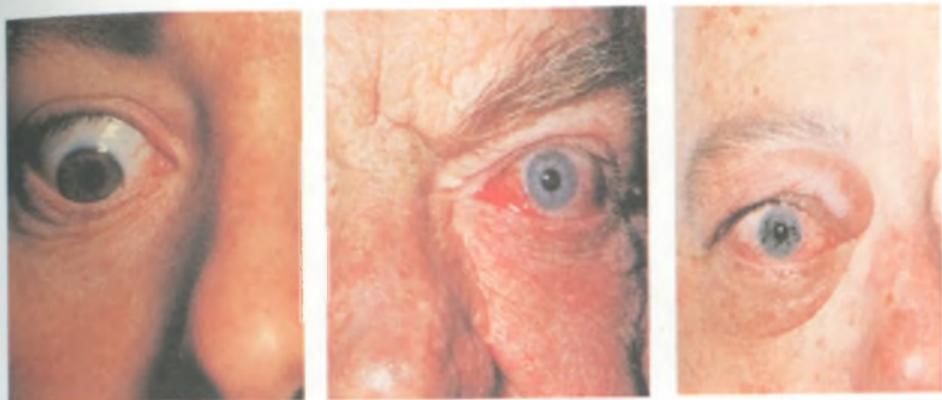


Фото 9.5. Несмыкание и ретракция век при гипертиреозе (болезни Грейвса). Признаки истинной инфильтративной офтальмопатии отсутствуют. К с. 280.

Фото 9.6. Отек конъюнктивы (хемоз) и инъекция склер на ранней стадии офтальмопатии Грейвса, имитирующие «конъюнктивит». К с. 280.

Фото 9.7. Выраженный хемоз, инъекция склер и периорбитальный отек при тяжелой офтальмопатии Грейвса, потребовавшей стероидной терапии. К с. 280.



Фото 9.8. Офтальмопатия Грейвса с выраженной инъекцией конъюнктивы, периорбитальным отеком и поражением экстраокулярных мышц. У больной наблюдалась длительная диплопия, потребовавшая хирургического вмешательства на мышцах. К с. 280.



Фото 9.9. Первичный (аутоиммунный) гипотиреоз: никаких клинических проявлений. Больную беспокоила только нарастающая утомляемость. Низкий уровень свободного T_4 , повышенное содержание ТТГ в сыворотке и высокий титр антител к тиреоидному микросомальному антигену (пероксидазе). К с. 295.



Фото 9.10. Та же больная, что на фото 9.9, через 6 мес после начала заместительной терапии тироксином. Утомляемость полностью исчезла. Ретроспективно можно отметить небольшое изменение черт лица до начала лечения. К с. 295.

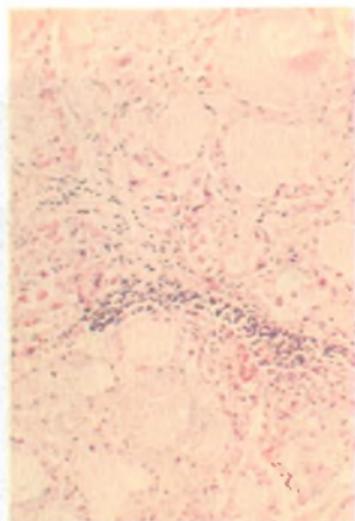


Фото 9.11. Гистология щитовидной железы при болезни Грейвса (хирургическое лечение). Обратите внимание на характерный для аутоиммунного процесса признак: плотный лимфоцитарный инфильтрат. Аналогичные изменения обнаруживаются и в других органах (например, в надпочечниках, околощитовидных и потовых железах) при их аутоиммунных поражениях. К с. 294.



Фото 9.12. Претибальная микседема (инфильтративная дерматит): покраснение, индурация и утолщение кожи на обеих голених. В данном случае имела место также тиреоидная офтальмопатия. К с. 280.



Фото 10.1. Витамин D-резистентный (гипофосфатемический) рахит: как бы «согнутые ветром» колени (сочетание X- и O-искривлений). Больной получал высокие дозы витамина D и фосфата, но деформации сохранились. К с. 343.



Фото 10.2. Костная болезнь Педжета: бессимптомное выпячивание лобной кости, но множественные поражения тазовых и бедренных костей сопровождались сильными болями. К с. 348.



Фото 10.3. Ленточная кератопатия (кальцификация роговицы) при первичном гиперпаратиреозе: полоска в форме полумесяца на роговице со стороны внутреннего угла глаза. Обнаружена также кальцификация барабанной перепонки. Жалобы на недомогание и полиурию. Уровень кальция в сыворотке — 3,4 ммоль/л. К с. 331.



Фото 11.1. Базальная ретинопатия: пятнистое кровоизлияние в правом верхнем секторе; одиночное точечное кровоизлияние («микроаневризма») в левом нижнем секторе поля. Зрение не нарушено. К с. 395.

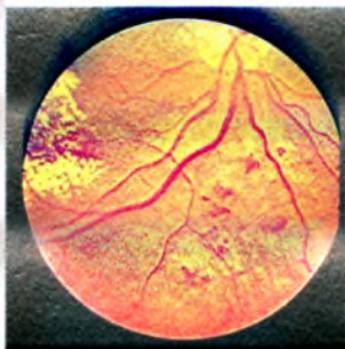


Фото 11.2. Далеко зашедшая базальная ретинопатия: точечные и пятнистые кровоизлияния и макулярный экссудат. Зрение не нарушено. К с. 395.

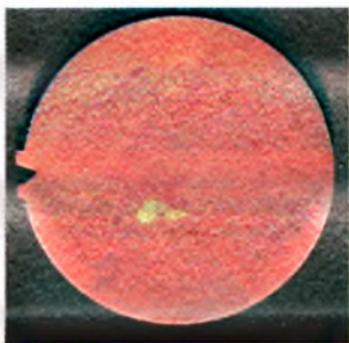


Фото 11.3. Пролiferативная ретинопатия: расширение венул и новообразование сосудов. Зрение не нарушено. К с. 395.

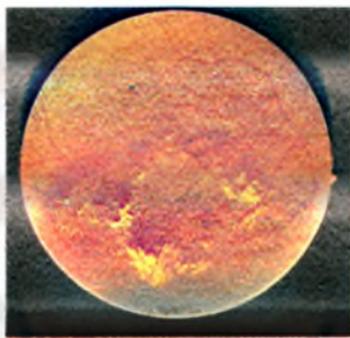


Фото 11.4. Пролiferативная ретинопатия: обширное преретинальное кровоизлияние и экссудация. Острота зрения снижена из-за скотомы и помутнения стекловидного тела. К с. 395.

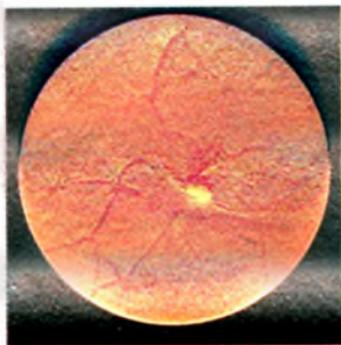


Фото 11.5. Пролiferативный ретинит: фиброзный тяж на месте предшествующего преретинального кровоизлияния. Через год произошла отслойка сетчатки. К с. 395.

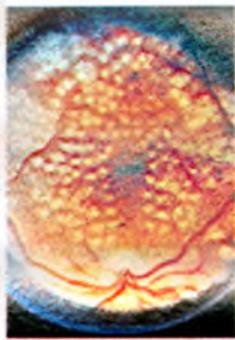


Фото 11.6. Конечный результат панретинальной лазерной терапии обширной ретинопатии: несмотря на явные повреждения, интактность желтого пятна позволила сохранить зрение (острота 6/12). К с. 395.



Фото 11.7. Липогипертрофия вследствие повторных инъекций инсулина в одну и ту же область бедра. Ротация мест инъекций привела к уменьшению степени гипертрофии. К с. 403.



Фото 11.8. Диабетический некроз жировой ткани: изменения начались 3 года назад с единичного, а затем множественных красных пятен, подобных видимым на фото в проксимальном отделе предплечья. При травме появились безболезненные язвочки и покрытые тонкой корочкой как бы вдавленные шрамы (видимые дистальнее). К с. 403.



Фото 11.9. Диабетическая стопа ангио- и нейропатического генеза. Язва образовалась вследствие ношения чересчур тесной новой обуви, причем больной не ощущал ее тесноты. Быстро развивающаяся гангрена большого пальца ноги потребовала в конце концов ампутации передней части стопы. К с. 399.



Фото 11.10. Нейропатическая (безболезненная) язва в типичном месте под головкой первой кости плюсны. Четырехмесячная иммобилизация/защита с помощью гипсовой повязки позволила добиться заживления. К с. 399.

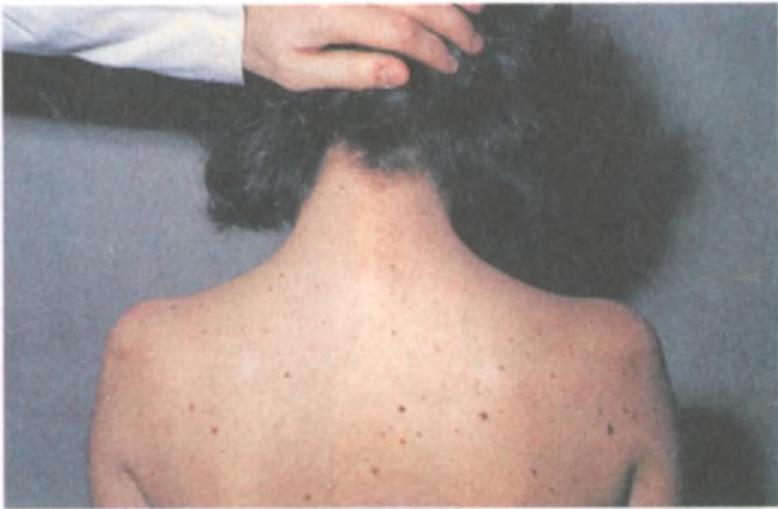


Фото 13.1. Дисгенезия гонад (синдром Тернера), кариотип 46,ХО: крыло-видные складки на шее и множественные пигментированные родимые пятна. Жалобы на первичную аменорею и малый рост. К с. 427.



Фото 13.2. Лапаротомия у той же больной: небольших размеров матка и фиброзный гонадальный тяж (белого цвета). Гистологическое исследование не обнаружило овариальной ткани. К с. 427.

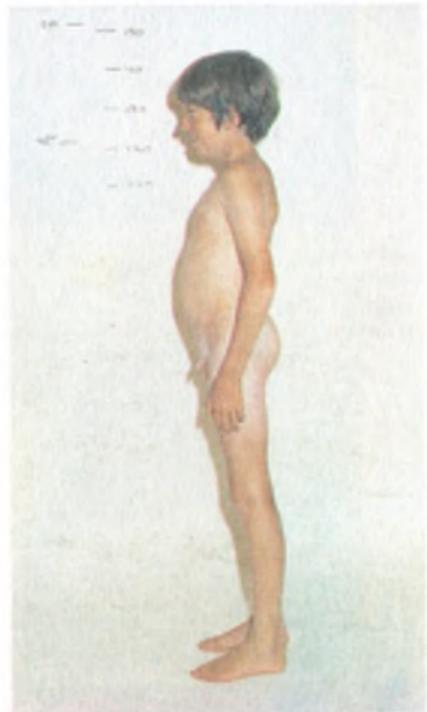


Фото 13.3. Простая задержка полового развития у 17-летнего мальчика. Жалобы на малый рост и отсутствие вторичных половых признаков. После четырехмесячного курса тестостерона начались увеличение роста и половое созревание. К с. 429.



Фото 13.4. Преждевременное половое созревание у 9-летней девочки. При магнитно-резонансном исследовании обнаружена гипоталамическая опухоль (предположительно гамартома). К с. 431.

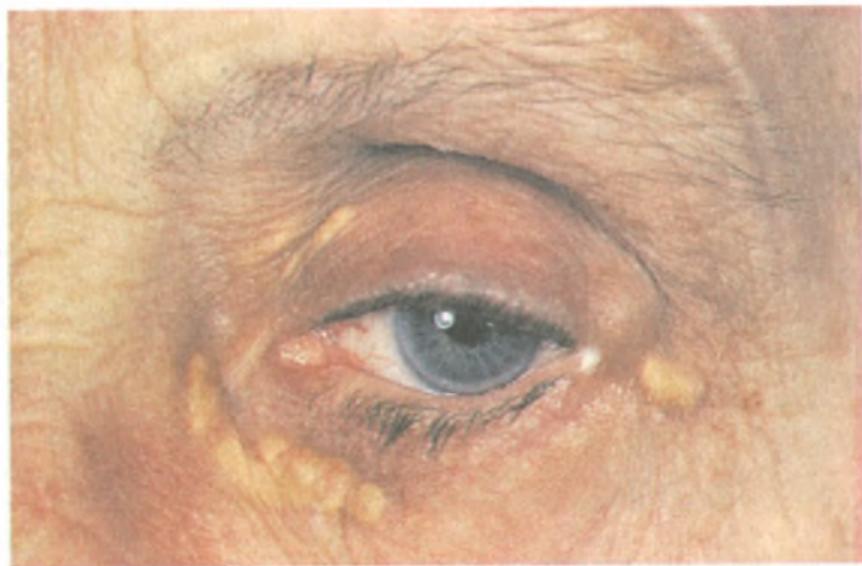


Фото 14.1. Ксантелазмы и четкая роговичная дуга при семейной гиперхолестеринемии. В 55-летнем возрасте — инфаркт миокарда. К с. 453.



Фото 15.1. Эктопический АКТГ-синдром: ожирение и отек лица. Жалобы на слабость (вследствие гипокалиемии) и новообразование в области щитовидной железы. При операции подтвержден медуллярный рак щитовидной железы. К с. 460.



Фото 16.1. Витилиго на руках. Участки депигментации обнаружены также на голенях и шее. У больного имелась типичная аддисонова болезнь и, как выяснилось при обследовании, сопутствующий бессимптомный гипотиреоз. Сестра больного страдала болезнью Хашимото. К с. 474.

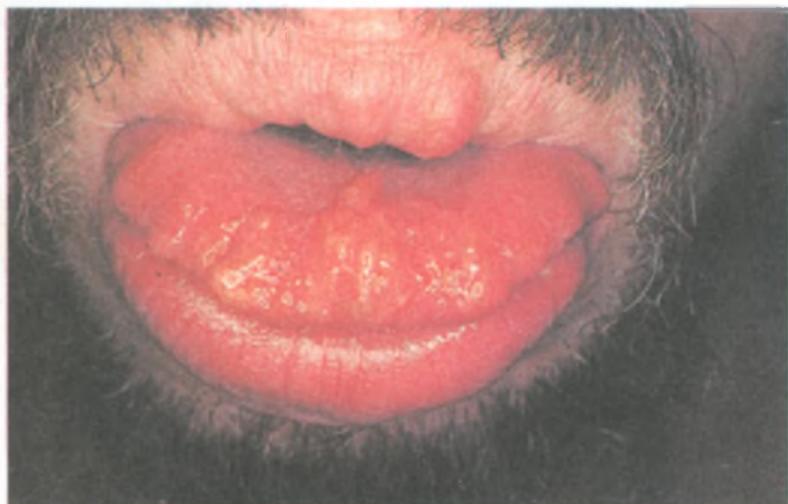


Фото 16.2. Множественные нейромы слизистой оболочки при синдроме МЭН-II. Больной страдал гипертензией, которая, как выяснилось, была связана с феохромоцитомой. Уровень кальция в крови повышен: при тиреоидэктомии обнаружен многоочаговый медуллярный рак щитовидной железы. К с. 470.

длительном курсе лечения) почти неизбежно возникает рецидив. Поэтому правильнее сразу прибегнуть к упомянутым выше более радикальным методам лечения.

Автономный гиперфункционирующий узел

Кажущийся одиночным гиперфункционирующий узел может быть проявлением многоузлового зоба (когда вся остальная тиреоидная ткань функционально неактивна) либо представляет собой истинную аденому. В последнем случае иногда говорят о болезни Пламмера.

Клинические проявления

Клиническая картина сходна с таковой при многоузловом токсическом зобе, но обычно в щитовидной железе прощупывается лишь один узел. При его частичной или полной загрудинной локализации обычный осмотр может ничего не дать.

Обследование

Биохимические исследования подтверждают наличие гипертиреоза (см. выше), а изотопное сканирование обнаруживает одиночный гиперфункционирующий участок на фоне отсутствия поглощения изотопа остальной тканью щитовидной железы (см. рис. 9.6).

Лечение

С одинаковым успехом применяются хирургическое удаление узла и радиоiodтерапия. В последнем случае большие дозы ^{131}I (12—15 мКи, 440—550 мБк) избирательно разрушают узел, не затрагивая остальную часть щитовидной железы, которая (из-за подавления секреции ТТГ по механизму отрицательной обратной связи) не поглощает йод. После ликвидации автономного узла ранее неактивная тиреоидная ткань (или ее часть) восстанавливает свою функцию. «Восстановимость» тиреоидной функции можно оценить еще до ликвидации узла путем повторного изотопного сканирования после введения тиреотропина (по 10 ед. внутримышечно в течение 3 дней).

Подострый тиреоидит (болезнь де Кервена)

Вероятность этого заболевания следует учитывать при дифференциальной диагностике любого гипертиреоза. Клинические или серологические доказательства вирусной природы подострого тиреоидита находят далеко не всегда.

Клинические проявления

Часто, но не обязательно, больные жалуются на боль в горле (что иногда ошибочно относят за счет простого фарингита) и на проявления тиреотоксикоза той или иной степени (вследствие «истечения» гормонов из воспаленной щитовидной железы). Боль может отдавать в уши. В острой фазе заболевания щитовидная железа равномерно увеличена и часто довольно плотна; в некоторых случаях отмечается повышение температуры тела. После гипертиреоидной стадии (1—3 нед) примерно у 50 % больных развивается стадия гипотиреоза (из-за нарушения синтеза тиреоидных гормонов), которая продолжается 1—3 мес. Затем почти всегда восстанавливается эутиреоз. Однако в отдельных случаях подострый тиреоидит переходит в болезнь Грейвса, а иногда (приблизительно у 5 % больных) сохраняется постоянный гипотиреоз.

Обследование

1. На протяжении острой стадии уровни свободных T_3 и T_4 в сыворотке повышены, а у больных, перешедших в гипотиреоидную стадию, они снижены на фоне повышенного содержания ТТГ в сыворотке.
2. Исследование поглощения изотопов щитовидной железой и ее сканирование обнаруживают полное или почти полное отсутствие изображения железы, что позволяет отличить это состояние от болезни Грейвса.
3. Тиреоидные антитела присутствуют менее чем у 10 % больных, причем обычно в не очень высоких титрах.

Лечение

Поскольку при этом заболевании наблюдается самоизлечение, терапия часто оказывается ненужной. Возникающая вначале боль обычно купируется высокими дозами аспирина (4—6 г в день). Иногда при сильных болях и резком уплотнении железы приходится назначать преднизолон по 20—40 мг в день, постепенно снижая его дозу в течение 2—3 мес. Чрезмерно быстрое снижение дозы стероида часто сопровождается новой вспышкой болезни.

Блокаторы бета-адренорецепторов ослабляют клинические проявления, связанные с эффектом катехоламинов, но применение антигипертиреоидных средств всегда безрезультатно, так как причиной гипертиреоза в этих случаях не является усиленный биосинтез тиреоидных гормонов. Симптомы гипотиреоза, развивающиеся в стадии восстановления, требуют применения тироксина, но обычно не более 3—4 мес.

Искусственный (медикаментозный) тиреотоксикоз

Нередко, особенно среди фармацевтов и среднего медицинского персонала, наблюдаются случаи произвольного приема тиреоидных гормонов для «повышения настроения». При этом развивается ожидаемая клиническая картина, но щитовидная железа не пальпируется. Обследование подтверждает повышение уровней свободных T_3 и T_4 в сыворотке, но поглощение изотопов и изображение железы при сканировании полностью отсутствуют; соответственно не определяются и тиреоидные антитела. Хотя лечение в таких случаях представляется очевидным, «отучить» от такой привычки зачастую бывает очень трудно и требуется тщательное исследование психологических проблем пациента.

Послеродовая дисфункция щитовидной железы (ПДЩЖ)

Это распространенное состояние диагностируется все чаще: примерно у 6 % женщин в послеродовом периоде. Оно развивается почти исключительно среди тех женщин, у которых еще до беременности в сыворотке присутствовали антимикросомальные (анти-ТПО) тиреоидные антитела (т. е. у 12 % всех женщин). Таким образом, у 50 % женщин, в крови которых содержатся такие антитела, после родов должен развиваться этот синдром, хотя он и не обязательно будет иметь клинические проявления. Гипертиреоидная (длящаяся примерно 3 мес после родов) и/или гипотиреоидная (приблизительно 4—6 мес после родов) стадии ПДЩЖ могут иметь клинические или субклинические (биохимические) проявления, которые иногда ошибочно относят на счет послеродовой депрессии и тревожного состояния. ПДЩЖ, почти наверняка, связана с падением характерной для беременности иммунотолерантности (рис. 9.7).

Для диагностики пользуются обычными биохимическими критериями (см. также раздел, посвященный гипотиреозу). Обнаруживается сниженное поглощение изотопов щитовидной железой (это исследование проводят только у некармлиющих женщин). Данный признак отличает ПДЩЖ от послеродового «рецидива» болезни Грейвса (у лиц с предшествующими эпизодами этой болезни или проявляющейся впервые): в таких случаях следует ожидать повышенного поглощения изотопов.

В гипертиреоидной стадии лечение ограничивается применением бета-адреноблокаторов, поскольку гипертиреоз связан с выбросом предшествующего запаса гормонов. Как и при подостром тиреоидите, антитиреоидные средства бесполезны. Понятно, что в гипотиреоидной стадии следует применять тироксин.

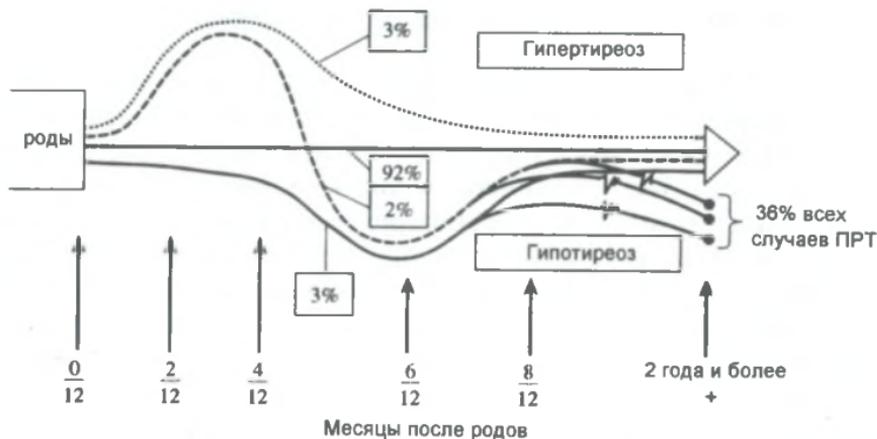


Рис. 9.7. Естественная динамика послеродовой дисфункции щитовидной железы (тиреозита). (ПРТ — послеродовый тиреозит.)

Особенностью ПДЩЖ являются почти неизбежные рецидивы при последующих беременностях, а также развитие в конце концов постоянного гипотиреоза (более чем в 50 % случаев). Поэтому для этих больных, составляющих группу высокого риска, целесообразны повторные исследования тиреоидной функции с интервалом в 3—5 лет. При развитии послеродового гипотиреоза можно сразу назначать пожизненную заместительную терапию тироксином, что позволило бы избежать трудностей, связанных с необходимостью катамнестического наблюдения. Предлагалось также определять у всех женщин перед родами тиреоидные антитела, чтобы выявить тех, которые после родов будут нуждаться в специальном обследовании.

Эктопический (онкологический) гипертиреоз (см. главу 15)

Гипертиреоз беременных

Гипертиреоз во время беременности можно и не заметить, так как нормальная беременность обычно сопровождается гиперметаболизмом. И наоборот, при определении уровней общих (но не свободных) T_4 и T_3 можно ошибочно диагностировать гипертиреоз, поскольку повышенное содержание эстрогенов в ходе нормальной беременности обуславливает увеличение концентрации тиронинсвязывающих белков. На самом же деле болезнь Грейвса редко впервые проявляется при беременности, так как последняя характеризуется повышением иммунотолерантности. При беременности может даже иметь место частичная или полная ремиссия доклинической стадии болезни Грейвса с резким ее обострением после родов.

Используются описанные выше обычные диагностические критерии. Однако из-за возможного тератогенного влияния облучения на плод изотопные исследования во время беременности исключаются.

После установления диагноза применяют антитиреоидные средства в минимальных дозах, нормализующих уровни свободных T_3 и T_4 в плазме. Недостаточная дозировка приводит к увеличению частоты выкидышей и преждевременных родов, а передозировка вызывает возрастание трансплацентарного переноса антитиреоидных средств, что способствует развитию зоба и гипотиреоза у плода и новорожденного. Здесь не поможет даже одновременное назначение T_3 или T_4 , так как эти гормоны проникают через плаценту лишь в очень ограниченном количестве.

Во многих случаях полная компенсация болезни Грейвса при беременности возможна с помощью карбимазола (или эквивалентного препарата) в дозе 5—10 мг в сутки. Некоторые врачи предпочитают в таких обстоятельствах применять пропилтиоурацил, поскольку он хуже проникает через плаценту и в меньшем количестве попадает в грудное молоко. Последнее соображение может быть весьма важным в тех случаях, когда приходится назначать высокие дозы антитиреоидных средств, способных при попадании в организм плода и новорожденного вызвать неонатальный зоб.

Неонатальный гипертиреоз

Это состояние обуславливается трансплацентарным переносом тиреостимулирующих иммуноглобулинов. Его можно наблюдать у потомства женщин, страдающих болезнью Грейвса, даже в период ремиссии, так как и в этом случае не исключено присутствие тиреостимулирующих иммуноглобулинов. Многие проявления болезни Грейвса (включая проптоз) у новорожденных сходны с таковыми у взрослых, но это состояние оказывается транзиторным и без всякого лечения через 4—6 нед полностью проходит. Если учесть ту частоту, с которой беременность развивается на фоне болезни Грейвса (текущей или перенесенной в прошлом), относительную редкость неонатального гипертиреоза трудно объяснить.

Тиреотоксический криз

Тиреотоксический криз развивается редко; как отмечалось выше, в его клинической картине преобладают симпатомиметические эффекты гипертиреоза. Криз характеризуется тяжелейшим состоянием с высокой температурой, спутанностью сознания и нарушениями сердечного ритма. Обычно он развивается у лиц с нераспознанным или плохо леченным гипертиреозом после трав-

мы, хирургической операции, инфекции или радиойодтерапии (которая может вызывать лучевой тиреоидит). Даже в настоящее время при неправильной предоперационной подготовке у больных, перенесших тиреоидэктомию, иногда развивается криз.

Необходимость лечения часто возникает еще до биохимического подтверждения диагноза. Поскольку основные проявления тиреотоксического криза обусловлены чрезмерной β -адренергической активностью, внутривенно вводят 1—2 мг пропранолола, повторяя при необходимости такие инъекции с получасовыми интервалами, чтобы удержать частоту сокращений желудочков сердца на уровне 80—100 в минуту. Одновременно принимаются меры для снижения секреции тиреоидных гормонов. В менее тяжелых случаях дают пропилтиоурцил по 200 мг каждые 4 ч (при необходимости — через назогастральный зонд), поскольку в отличие от карбимазола данное соединение еще и ингибирует периферическую конверсию T_4 в T_3 ; это может иметь особое значение у соответствующих больных.

В более тяжелых случаях внутривенно вводят 1 г йодида натрия в трех дозах каждые 8 ч. Йодид — единственное средство, почти мгновенно подавляющее секрецию тиреоидных гормонов и органификацию йода в силу эффекта Вольфа—Чайкова. Данные о положительном влиянии глюкокортикоидов отсутствуют, хотя их иногда еще применяют (300 мг кортизола в виде внутривенной инфузии в течение 24 ч). В отсутствие лечения смертность, обусловленная тиреотоксическим кризом, достигает 100 %, но тщательное и рано начатое лечение почти всегда оказывается эффективным.

Недостаточность

Первичный гипотиреоз: болезнь (зоб) Хашимото

Это распространенное заболевание поражает примерно 1 % взрослого населения. Все чаще встречаются субклинические случаи биохимически доказанного гипотиреоза, что позволяет ставить вопрос о необходимости массовых обследований с целью выявления заболевания на ранних стадиях.

Самая высокая распространенность — среди пожилых женщин, но болезнь Хашимото встречается в любом возрасте и у обоих полов.

Этиология (фото 9.11)

Как и болезнь Грейвса, первичный гипотиреоз чаще всего относится к тиреогастрической группе аутоиммунных заболеваний и представляет собой, вероятно, конечный результат разрушения

иммуноцитами фолликулярных клеток щитовидной железы. Однако в некоторых случаях удается обнаружить антитела, блокирующие рецепторы ТТГ. Поэтому гипотиреоз не всегда является постоянным. Он характеризуется скрытым началом и иногда развивается как исход болезни Грейвса. В таких случаях зоб обычно отсутствует, хотя уже по определению он служит симптомом болезни Хашимото.

В редких случаях гипотиреоз бывает следствием тяжелого нарушения биосинтеза тиреоидных гормонов — врожденного или вызванного йодом и другими зобогенными веществами. Такие случаи будут рассмотрены отдельно.

Клинические проявления (фото 9.1, 9.2, 9.9, 9.10)

Наиболее частыми признаками являются общая утомляемость и сонливость, хотя иногда какие-либо признаки и симптомы вообще отсутствуют. В классических случаях обнаруживается следующее.

1. Со стороны сердечно-сосудистой системы — брадикардия, иногда тяжелая застойная кардиомиопатия или перикардиальный выпот; низкий вольтаж зубцов ЭКГ.

2. Нейромышечные симптомы, такие как слабость, мышечные судороги (псевдохромота) и мозжечковая атаксия, которые иногда осложняются изменениями психики (депрессия или органический психоз).

3. Сухая и шелушащаяся кожа; иногда анемия с различной морфологией эритроцитов. Часто встречается алопеция (выпадение волос). Голос — низкий и сиплый. Обычно наблюдается некоторое увеличение массы тела, но гипофункция щитовидной железы не является причиной простого ожирения. В тяжелых случаях появляются признаки серозного выпота, особенно в брюшной полости, а иногда и в форме серозного гидроцеле.

4. У женщин могут быть меноррагия и бесплодие, а у мужчин часто развиваются импотенция и потеря либидо.

Щитовидная железа обычно не пальпируется. Наличие зоба свидетельствует либо о болезни Хашимото, либо о блокаде биосинтеза тиреоидных гормонов. Помимо перечисленных выше симптомов, часто отмечается удлинение фазы расслабления рефлексов (отчетливее всего — ахиллова).

Обследование

1. Уровни свободного T_4 (хотя далеко не всегда свободного T_4) в сыворотке снижены; из-за ослабления механизма отрицатель-

ной обратной связи это сопровождается повышением концентрации ТТГ. На ранних стадиях может отмечаться лишь повышением уровня ТТГ в сыворотке при нормальном содержании свободных тиреоидных гормонов; какие-либо симптомы в таких случаях вряд ли связаны с тиреоидным статусом больного.

2. В большинстве случаев обнаруживаются тиреоидные антитела — как к тиреоглобулину, так и к микросомальному антигену (тиреоидный пероксидаза, ТПО), причем для болезни Хашимото характерны повышенные их титры (превышающие 1:6400).

3. Подтверждать диагноз определением поглощения изотопов щитовидной железой (которое обычно снижено) необходимо далеко не всегда. Более того, при гипотиреозе, обусловленном нарушением биосинтеза тиреоидных гормонов, а также приблизительно в 50 % случаев болезни Хашимото поглощение йода возрастает, что может затруднять диагноз.

4. Часто наблюдаются вторичные изменения, такие как легкая нормоцитарная или макроцитарная анемия и гиперхолестеринемия той или иной степени; последнее, по всей вероятности, и определяет повышенную распространенность атеросклероза среди больных гипотиреозом.

5. Если ориентироваться только на обычный показатель, каким является уровень общего T_4 в сыворотке, то возможна диагностическая ошибка: низкий уровень общего T_4 может быть следствием снижения содержания тиронинсвязывающих белков, как это наблюдается при гипопропротеинемических состояниях, а также при врожденном или вызванном лекарственными средствами снижении концентрации тиронинсвязывающего преальбумина (ТСПА) или глобулина (ТСГ). Диагностические ошибки могут быть и при обследовании тяжелобольных пациентов, которые на самом деле остаются эутиреоидными, несмотря на снижение уровней T_4 и/или T_3 в сыворотке (отчасти из-за описанных выше нарушений связывания тиреоидных гормонов). В некоторых случаях (например, при хронической почечной недостаточности или нервной анорексии) может быть снижен даже уровень свободных гормонов из-за сопутствующего (функционального) гипопитуитаризма (вследствие нарушения гипоталамических функций). Точная причина и необходимость лечения такого синдрома «эутиреоидной патологии» все еще остаются неясными, хотя, по данным большинства исследований, коррекция показателей тиреоидной функции у тяжелобольных пациентов приносит мало пользы. Вероятно, такие сдвиги следует рассматривать как функциональную адаптацию гипофизарно-тиреоидной системы к состоянию больного.

6. Если при определении ТТГ в сыворотке обнаруживается его нормальный или сниженный уровень, важно исключить гипотиреоз, обусловленный гипопитуитаризмом или нарушением гипоталамических функций. Иначе такие случаи можно спутать с различными формами синдрома эутиреоидной патологии.

Лечение

Для лечения лучше использовать T_4 , чем T_3 , поскольку он обладает более длительным периодом полужизни в организме и позволяет поддерживать стабильную концентрацию тиреоидных гормонов в крови в течение 24 ч после однократного приема. Прием же T_3 (даже несколько раз в день) вызывает резкие колебания его уровня в сыворотке, и его применение, если не считать кратковременной терапии, дает неудовлетворительные результаты. Точно так же смеси T_4/T_3 не имеют преимуществ перед назначением одного T_4 , поскольку T_4 дейодирован в периферических тканях; поэтому обычные заместительные дозы T_4 практически всегда обеспечивают нормальное содержание свободного T_3 в сыворотке у людей с гипофункцией щитовидной железы.

Заместительная доза T_4 , требующаяся больным с гипотиреозом, чаще всего составляет 50—200 мг в день (однократно). У больных старше 60 лет лечение обычно начинают с пониженных доз, медленно увеличивая их. При явной ишемической болезни сердца (когда большие дозы тиреоидных гормонов могут провоцировать приступы стенокардии, инфаркт миокарда или сердечную недостаточность) начальной безопасной дозой является 25 мкг T_4 в день. В отдельных случаях тяжелой ишемической болезни или недостаточности сердца безопаснее вообще не лечить гипотиреоз без крайней необходимости.

За исключением этой последней группы больных, дозы тироксина необходимо подбирать таким образом, чтобы нормализовать концентрации свободного T_4 и ТТГ в сыворотке. Дозы не следует увеличивать чаще чем 1 раз в 4 нед, чтобы достичь равновесия гормона со связывающими белками сыворотки. Как уже отмечалось, периферическая конверсия вводимого T_4 в конце концов нормализует уровень свободного T_3 в сыворотке.

Передозировка тироксина сопряжена с рядом опасностей. При исходных заболеваниях сердца у пожилых людей иногда развивается сердечная недостаточность. Имеются также сообщения об ускоренном снижении минеральной плотности костей при передозировке T_4 (см. Остеопороз, глава 10). Поэтому при длительной заместительной терапии не следует допускать падения концентрации ТТГ в сыворотке ниже нормального уровня.

Важно постоянно напоминать больным о необходимости пожизненной терапии. То обстоятельство, что многие больные пре-

крашают принимать тироксин или не являются на повторные обследования, делает весьма желательной какую-то форму автоматических напоминаний. Вопрос о целесообразности назначения тироксина при одном только повышении уровня ТТГ (без снижения концентрации свободных тиреоидных гормонов в сыворотке) довольно спорен. В некоторых таких случаях может иметь место значительная гиперхолестеринемия и соответственно повышенный риск преждевременного атеросклероза. Однако все еще не доказано, что тироксин снижает этот риск. Согласно современным данным, частота перехода таких легких биохимических отклонений в клинически явный гипотиреоз составляет примерно 5 % в год.

Особые формы гипотиреоза

Гипотиреоидная кома

Редко встречающаяся гипотиреоидная кома представляет собой крайнюю форму гипотиреоза. Ее развитие может быть спровоцировано охлаждением, наркозом или различными снотворными и антидепрессантными средствами. Помимо обычных проявлений (на которые до развития комы иногда и не обращают внимания), наблюдается гипотермия, та или иная степень спутанности сознания и заторможенность. В большинстве случаев это результат гипонатриемии и разведения (из-за задержки воды) и реже — следствие гипоксии и гиперкапнии, приводящих к развитию дыхательного ацидоза (из-за гиповентиляции).

Лечение сводится к осторожному введению небольших доз T_3 или парентеральному введению больших количеств тироксина. В последнем случае рассчитывают в основном на периферическое превращение T_4 в T_3 , а скорость этого превращения зависит от уровня основного обмена в целом. Поэтому ликвидация гипотермии и гипометаболизма сама по себе усиливает гормональное обеспечение тканей. Согревание больных наружными средствами нежелательно, но определенное значение может иметь парентеральное введение подогретых жидкостей. Из-за возможного нарушения функции надпочечников обычно применяют и кортикостероиды в форме непрерывной внутривенной инфузии 300—400 мг кортизола за 24 ч. Поскольку нередко наблюдаются гипоксия и гиперкапния, часто приходится проводить искусственное дыхание. В отсутствие лечения смертность очень высока; даже при лечении она составляет обычно 20—30 %.

Гипотиреоз новорожденных (фото 9.3)

По данным программ массовых обследований, распространенность этого состояния составляет 1:3000—1:5000 новорожденных,

хотя существуют значительные межрегиональные различия. Чаще всего гипотиреоз новорожденных — следствие агенезии щитовидной железы, но в редких случаях он связан с аутоиммунным процессом, как у взрослых. Поскольку это состояние, если быстро не начать лечения, приводит к резкой психической отсталости, и поскольку у новорожденного не всегда возможно диагностировать гипотиреоз на основании клинических признаков, в настоящее время повсеместно проводится скрининг всех новорожденных. Обычно при скрининге определяют уровень ТТГ в пятне крови из пятки или пупочного канатика. Во многих странах существуют национальные программы такого скрининга, окупаемость затрат на которые надежно доказана.

У новорожденных встречается и преходящий гипотиреоз, который связан с передозировкой антитиреоидных средств у страдающей тиреотоксикозом матери или с трансплацентарным переносом ТТГ-блокирующих антител от матери, у которой имеется или имелся гипотиреоз.

Ювенильный гипотиреоз (фото 9.4)

Хотя клинические проявления этого состояния качественно сходны с таковыми при гипотиреозе у взрослых, отдельные признаки в детстве приобретают особое значение. Отмечается задержка полового созревания. Замедление психического развития может быть резко выражено, но иногда оно отсутствует. Может наблюдаться резкое отставание в росте, и гипотиреоз следует иметь в виду при обследовании каждого низкорослого ребенка. Иногда отчетливо выражено укорочение нижних конечностей, а определение костного возраста часто обнаруживает даже большее его отставание, чем можно было бы предположить на основании имеющегося роста. Причины данного состояния и методы его диагностики те же, что и при гипотиреозе у взрослых.

Лечение всегда дает положительные результаты, но необходимо тщательно следить за тем, чтобы не передозировать тироксин: у новорожденных и маленьких детей это может приводить к преждевременному заращению (синостозу) костей черепа (с последующей психической отсталостью) или эпифизов длинных костей (обуславливающему постоянную низкорослость). Поэтому крайне необходимо точно дозировать тироксин так, чтобы удерживать сывороточный уровень ТТГ в границах нормальных колебаний.

Зоб

Увеличение щитовидной железы встречается у людей любого возраста. С диагностической и терапевтической точек зрения зоб

легче всего разделить на диффузный и узловой, хотя существуют явные смешанные формы.

Диффузное увеличение щитовидной железы

Эндемический зоб

Это самый распространенный в мире вид зоба. В некоторых этнических группах (например, у жителей высокогорья Новой Гвинеи и коренных жителей Гималаев) он встречается почти у каждого второго. Зачастую причиной служит низкое потребление йода, связанное с высолаживанием йодидов из почвы горных районов. В меньшей степени это характерно даже для невысоких холмистых районов многих стран. В редких случаях зоб может быть следствием генетического инбридинга или потребления зобогенных веществ типа тех, которые содержатся в капусте, что приводит к нарушению биосинтеза тиреоидных гормонов. В более тяжелых случаях зоб сопровождается гипотиреозом, и среди тех, кто с рождения испытывал резкий дефицит йода, встречается эндемический зобный кретинизм с выраженной психической отсталостью, причем повреждения головного мозга в этих случаях непосредственно связаны именно с дефицитом йода, а не с гипотиреозом как таковым. Снижение распространенности эндемического зоба путем инъекций йодированного масла (депо йода) в одних районах или применения йодированных соли и хлеба в других — одно из главных достижений современной медицины. Осуществление таких массовых программ часто требует больших материально-технических затрат. Изредко встречающееся осложнение йодной профилактики зоба (феномен «йод-Базедов») рассматривался выше.

Спорадический нетоксический зоб

В ряде стран часто встречаются диффузные или узловые формы зоба, имеющие множество причин.

«Физиологический зоб». Иногда у новорожденных, детей пубертатного возраста и беременных женщин отмечается транзиторное увеличение щитовидной железы. Механизмы этого явления точно не выяснены, но оно может отражать временное возрастание потребности в гормонах, возможно, в условиях слабого нарушения функции щитовидной железы (легкий дефект биосинтеза гормонов или аутоиммунный процесс).

Лекарственный зоб. Способностью угнетать синтез тиреоидных гормонов, усиливать секрецию ТТГ (вследствие ослабления ме-

ханизма отрицательной обратной связи) и, следовательно, вызывать гипертрофию и гиперплазию фолликулярных клеток щитовидной железы (для восстановления нормальной продукции гормонов) обладают не только такие вещества, как тиокарбамиды (применяемые для лечения болезни Грейвса), но и многие другие лекарственные средства.

Карбонат лития (используемый в терапии депрессивных состояний) блокирует преимущественно секрецию гормонов и органическое связывание йода, но в меньшей степени он тормозит и другие стадии синтеза. Почти у 20 % людей, получающих литий, развивается зуб, а у части из них — и гипотиреоз. Фактором риска является повышенный титр тиреоидных микросомальных антител. Йодиды (входящие в состав средств от кашля, рентгеноконтрастных сред и многих других лекарственных и витаминных препаратов) ингибируют секрецию гормонов и органификацию йода (так называемый эффект Вольфа—Чайкова). Зуб могут вызывать витамин А, фенилбутазон, ПАСК (парааминосалициловая кислота), резорцинол, тиоцианаты и другие реже применяемые средства. Во всех случаях может развиваться и гипотиреоз, особенно у людей с легким врожденным нарушением биосинтеза тиреоидных гормонов или нераспознанным аутоиммунным заболеванием щитовидной железы;

Врожденные нарушения биосинтеза тиреоидных гормонов. Легкие или тяжелые нарушения синтеза чаще всего затрагивают органификацию йода (его связывание с тирозильными остатками) и реже — другие этапы образования тиреоидных гормонов. Эти нарушения наследуются обычно как аутосомный рецессивный признак с неполной экспрессией, поскольку иногда они клинически проявляются лишь при дополнительном воздействии внешних факторов (лекарственных средств, дефицита или избытка йода, природных зобогенных веществ). Ослабление механизма отрицательной обратной связи приводит к усилению секреции ТТГ и, следовательно, к развитию зоба. Дефекты синтеза тиреоидных гормонов встречаются при различных классических синдромах, в том числе при синдроме Пендреда (нарушение органификации йода в сочетании с нейросенсорной глухотой). При более тяжелых нарушениях синтеза может наблюдаться и гипотиреоз.

Болезнь Хашимото. Это состояние является прототипом аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, ассоциированным, как отмечалось выше, с определенными антигенами комплекса гистосовместимости. Оно встречается как отдельно, так и в сочетании с другими органоспецифическими аутоиммунными семейными заболеваниями (см. табл. 16.2). Болезнь Хашимото харак-

теризуется сочетанием гипотиреоза, зоба и антител к ТПО (титр которых иногда превышает 1:6400).

Причиной зоба, почти всегда имеющегося при болезни Хашимото, являются классические гистологические изменения, включающие очаговую или диффузную лимфоцитарную инфильтрацию и фиброз щитовидной железы. При пальпации находят плотную, но сохраняющую подвижность железу; в случае преобладания очаговых изменений иногда возникает необходимость дифференциальной диагностики между раком или лимфомой (распространенность которых более высока среди людей с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы).

Болезнь Хашимото может иметь широкий спектр проявлений, причем у некоторых больных смена гипо-, эу- и гипертиреоидного состояния происходит спонтанно.

Многоузловой зоб. Многоузловой зоб часто встречается у людей, перешагнувших рубеж первой половины жизни, и может представлять собой конечный результат любых вышеперечисленных патологических процессов, а не только йодной недостаточности. Образование узлов связано, вероятно, с периодической инволюцией и регенерацией участков щитовидной железы вследствие колебаний условий окружающей среды. Для диагноза обычно достаточно простой пальпации; иногда зоб достигает таких размеров, что сдавливает органы средостения. В этих случаях часто подозревают наличие в щитовидной железе злокачественных изменений, но на самом деле они встречаются довольно редко.

Обследование при зобе

1. Для оценки функции щитовидной железы следует определять уровни свободных T_3 и T_4 в сыворотке. Содержание ТТГ иногда повышается даже при нормальных уровнях свободных T_3 и T_4 , что отражает компенсаторную реакцию, развивающуюся по механизму отрицательной обратной связи. В других случаях (при наличии в щитовидной железе автономного очага) биохимический профиль может быть характерным для гипертиреоза (см. выше).

2. Определение поглощения изотопов щитовидной железой и ее сканирование (с радиоiodом или технецием) или ультразвуковое исследование помогают отличить диффузный зоб от узлового. При зобе, связанном с нарушением биосинтеза тиреоидных гормонов или с приемом лекарственных средств (за исключением дефекта йодидного насоса или приема лития), а также в некоторых случаях болезни Хашимото поглощение изотопов обычно повышено. При многоузловом зобе оно чаще нормально

или даже снижено, а на скинтиграмме обнаруживается характерное чередование участков повышенного и сниженного поглощения изотопа (см. рис. 9.6).

3. Титр антител к микросомальному антигену (тиреоидной пероксидазе) и тиреоглобулину очень высок при болезни Хашимото (выше 1:6400) и иногда повышен при многоузловом и лекарственном зобе. При зобе, связанном с нарушением биосинтеза гормонов, эти антитела (уже по определению) отсутствуют.

4. Цитологическое исследование аспирата щитовидной железы (тонкоигольная биопсия) может иметь диагностическое значение при болезни Хашимото или при подозрении на аутоиммунный компонент многоузлового зоба.

Лечение

Некоторые случаи диффузного зоба, встречающегося в период полового созревания или беременности, не требуют лечения; зоб при этом исчезает самопроизвольно. В тех случаях, когда зоб связан с приемом тех или иных лекарственных средств, может потребоваться их отмена, но если это невозможно (например, при литиевой терапии депрессивных состояний), то регрессии зоба обычно можно добиться путем добавления тироксина. При зобе, связанном с нарушением биосинтеза тиреоидных гормонов, супрессивная терапия T_4 (100—200 мкг в день) дает непостоянный эффект. У молодых лиц можно ожидать существенной и даже полной регрессии, но в более позднем возрасте по каким-то причинам эффект часто оказывается менее полным.

Зоб при болезни Хашимото по-разному реагируют на супрессивную терапию тироксином, которая более эффективна у молодых больных. Нередко заместительная тироксиновая терапия требуется из-за наличия явного или скрытого (биохимического) гипотиреоза. Эутиреоидные больные с высоким титром антител нуждаются в пристальном наблюдении, причем следует оценивать тиреоидную функцию через каждые 1—2 года, чтобы не пропустить перехода в гипо- или гипертиреоз.

Многоузловой зоб всегда плохо поддается супрессивной терапии. Больных, которым такой зоб почти не мешает, можно успокоить, но при наличии признаков сдавления органов шеи или средостения показана тиреоидэктомия. При этом часто возникают послеоперационные осложнения — гипотиреоз и гипопаратиреоз. Иногда происходит внезапное кровоизлияние в отдельные узлы щитовидной железы или их дегенерация, что может вызывать острые болезненные ощущения или даже сдавление органов средостения.

Синдромы резистентности к тиреоидным гормонам

Рецепторы тиреоидных гормонов присутствуют в клетках всех тканей организма, причем имеются данные о физиологических колебаниях тканевых реакций на действие содержащихся в крови T_3 и T_4 . Однако описан и ряд редких синдромов, при которых явно произошли генетические нарушения в действии, транспорте или метаболизме тиреоидных гормонов. Истинную природу подобного дефекта (или дефектов) определить довольно трудно. Некоторые исследователи находили нарушение связывания T_3 с ядерными рецепторами в клеточных системах (фибробластах) *in vitro*. Недавно обнаружены мутации в гене бета-рецептора тиреоидных гормонов, которые, по всей вероятности, и лежат в основе большинства описанных случаев резистентности к этим гормонам. Клинические синдромы, развивающиеся вследствие таких рецепторных нарушений, зависят от локализации последних. Хорошо известен вариант, при котором нормальную способность распознавать T_3 или T_4 теряют только рецепторы гипофиза. Такое изменение чувствительности («перенастройка») участка замыкания отрицательной обратной связи обуславливает гипертиреоидный синдром с повышением уровней T_3 и T_4 и зобом при парадоксальном отсутствии снижения или даже при некотором повышении концентрации ТТГ в сыворотке. Несмотря на отсутствие офтальмопатии, это состояние следует учитывать при дифференциальной диагностике гипертиреоза Грейвса. Единственной другой патологией, при которой наблюдаются те же изменения, является столь же редко встречающаяся ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза.

Если резистентность к T_4 и T_3 распространяется не только на гипофиз, но и на периферические ткани, у больных имеется клиника гипотиреоза на фоне нормальных или даже повышенных уровней T_4 , T_3 и ТТГ. Нередко существование такого синдрома предполагается у биохимически эутиреоидных лиц с явными симптомами гипотиреоза (особенно утомляемостью), хотя доказать этой крайне трудно: набор клинических показателей периферического действия тиреоидных гормонов включает лишь уровень основного обмена, время расслабления ахиллова рефлекса, систолические интервалы (определяемые электрокардиографически) и очень неспецифические изменения активности ряда ферментов. Тем не менее на возможную роль индивидуального рецепторного статуса указывает широкий и явно физиологический диапазон нормальных колебаний уровня тиреоидных гормонов, а также тот факт, что у каждого отдельного человека без тиреоидных заболеваний сохраняется довольно постоянный уровень T_4 и T_3 в рамках данного диапазона. Это могло бы иметь биологические (и патологические) последствия.

Еще один интересный вид резистентности к гормонам связан с нарушением предшествующего звена в механизме обратной связи между щитовидной железой и тиреотропином: резистентностью к тиреотропину вследствие мутаций гена (генов) рецептора ТТГ. Такие мутации могут приводить к инактивации самого рецептора или G-белка (связывающего гуаниновые нуклеотиды), который «сопрягает» рецептор с аденилатциклазой. При частичных дефектах рецептора или G-белка уровень ТТГ повышен на фоне эутиреоза, но при полных таких дефектах налицо классический гипотиреоз (но в отсутствие антител). Именно этот синдром обнаружен в ряде случаев врожденного и семейного гипотиреоза.

Одиночный узел в щитовидной железе

При тщательном обследовании пальпируемый узел на шее обнаруживается примерно у 5 % населения западных стран. Природа таких узлов различна. Часто подозревается злокачественная опухоль, но на самом деле случайно обнаруживаемые узлы редко бывают злокачественными. При последующем изотопном или ультразвуковом сканировании может обнаруживаться многоузловой зоб, и «одиночный» узел оказывается лишь наиболее крупным. В то же время примерно у 80 % оперируемых больных обнаруживаются истинная аденома, одиночный коллоидный узел или киста щитовидной железы. Иногда у больного, ранее не подозревавшего о наличии узла, возникают острая боль и припухлость на шее, связанные с кровоизлиянием или кистозной дегенерацией такого узла. Аналогичная картина возникает и в некоторых случаях очагового подострого тиреоидита. Клиническими признаками злокачественности являются неподвижность узла, увеличение его размеров в период 3—6-месячного наблюдения и охриплость голоса.

Обследование

1. За исключением крупных узлов с автономной гиперфункцией, уровни свободных T_3 , T_4 и ТТГ в сыворотке обычно не изменяются.

2. При изотопном сканировании пальпируемый участок щитовидной железы может накапливать изотоп («горячий» узел); если этот узел имеет большие размеры (обычно более 4 см в диаметре), иногда наблюдаются и другие признаки гиперфункции железы. Даже при наличии единственного пальпируемого узла сканирование может обнаружить многоузловой зоб, не имеющий клинических проявлений. «Теплые» или «холодные» оди-

ночные узлы чаще оказываются опухолевыми, но и в этом случае рак при операции обнаруживается лишь у 5 % больных.

3. С помощью ультразвукового исследования пальпируемого узла можно отличить кистозную ткань от солидной, но наличие кистозных изменений не исключает существования опухоли.

4. Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ) щитовидной железы представляет собой удобную и безопасную процедуру; ее обычно проводят при любом увеличивающемся в размерах или подтвержденном сканограммой одиночном узле, независимо от того, «горячий» он или «холодный». На основании цитологического исследования мазка обычно говорят о доброкачественных, подозрительных или злокачественных изменениях. Возможны ложноположительные и ложноотрицательные результаты, но опытный цитопатолог ошибается редко.

Лечение

При аспирационной биопсии может быть удалено большое количество жидкости из кисты, что не только имеет диагностическое значение, но и оказывает лечебное действие. Однако более чем у 50 % больных в кисте повторно накапливается жидкость. Частоту таких рецидивов можно снизить, если вводить в кисту вместо удаленной жидкости склерозирующие вещества, например тетрациклин. Вопрос о том, оперировать ли больного с одиночным узлом щитовидной железы, должен решаться сугубо индивидуально, причем решение во многом зависит от степени надежности результатов цитологического исследования. Гемитиреоидэктомию обычно производят лишь при «злокачественных» или «подозрительных» изменениях. В 20—50 % случаев размеры узла (независимо от того, «горячий» он или «холодный» при изотопном сканировании) уменьшаются после 6—12-месячного курса тироксина. Тироксин следует назначать в дозах, достаточных для доведения уровня ТТГ до нижних границ нормы. Не существует теста, на основании которого можно было бы точно предвидеть реакцию узла. В случае успеха лечение тироксином следует продолжать неопределенно долго.

Если при обследовании выясняется, что кажущийся одиночным узел на самом деле является частью многоузлового зоба, вероятность его злокачественности резко уменьшается. Тем не менее рак может развиваться и при многоузловом зобе, поэтому следует удалять любой быстрорастущий узел, независимо от результатов цитологического исследования. Катамнестическое наблюдение за больными с «доброкачественной» цитологией требует огромных усилий, хотя реальная необходимость в повтор-

ных обследованиях существует редко. Обычно таких больных можно исключить из списка наблюдаемых, предупредив их о необходимости обращения к врачу в случае увеличения размеров узла.

Рак щитовидной железы

Рак щитовидной железы встречается довольно часто, особенно у женщин. Причинные факторы установить трудно, хотя частота папиллярного рака значительно возрастает у перенесших облучение (будь то терапевтическое, как при лимфомах у детей, или случайное, как у людей, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки). Лимфомы чаще встречаются у лиц с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Общий прогноз при опухолях этого органа обычно более благоприятен, чем при большинстве других раков.

Клинические проявления

Рак щитовидной железы чаще всего проявляется опухолью на шее, на которую обращает внимание либо сам больной, либо его друзья или родственники. В силу злокачественной природы такие опухоли могут быть менее подвижными и спаянными с глубокими тканями шеи. Признаками инвазии служат охриплость (вследствие сдавления и прорастания возвратной ветви гортанного нерва) и иногда дисфагия. При раке щитовидной железы ее функция нарушается редко; описаны лишь отдельные случаи гипертиреоза при метастазирующем дифференцированном раке.

1. Чаще всего встречается папиллярный рак. Он может развиваться у детей и взрослых и иногда впервые проявляется метастазами в региональные лимфоузлы.

2. Несколько реже встречается фолликулярный рак. Его обычно обнаруживают в старших возрастных группах. Для этого вида рака характерно гематогенное распространение; отдаленные метастазы обнаруживаются в легких, костях и других тканях.

3. Анапластический рак представляет собой быстро прогрессирующую опухоль, которая чаще встречается в старших возрастных группах и характеризуется как местным инфильтративным ростом, так и отдаленными метастазами.

4. Медуллярный рак щитовидной железы относится к наиболее редким «тиреоидным» новообразованиям и представляет собой опухоль из парафолликулярных С-клеток, образующихся в эмбриогенезе из нервного гребешка. Этот вид рака может быть семейным и сочетаться у самого больного или его родственни-

ков с другими эндокринопатиями, такими как гиперпаратиреоз и феохромоцитома, а также с наличием множественных узелков на коже и слизистых оболочках (см. Синдром МЭН, глава 16). Поскольку С-клетки вырабатывают кальцитонин, маркером медуллярного рака служит повышенный уровень этого гормона в плазме. Диарея, часто развивающаяся в таких случаях, связана не с повышением уровня кальцитонина, а скорее всего с одновременной секрецией другого, пока не идентифицированного пептида. При медуллярном раке нередко наблюдается эктопическая продукция гормонов, чаще всего АКТГ. Вероятность медуллярного рака щитовидной железы следует предполагать у любого больного с признаками болезни Кушинга, поскольку опухоль на шее имеется не всегда. С-клеточная опухоль может локализоваться в тимусе, поджелудочной железе и легких.

5. При увеличении размеров плотной или твердой, диффузной или узловой опухоли щитовидной железы всегда следует помнить о возможности тиреоидной лимфомы. Иногда при этом в анамнезе больного или членов его семьи имеются аутоиммунные заболевания щитовидной железы.

Обследование

Больных обследуют так, как описано выше применительно к одиночному узлу щитовидной железы. Полезные сведения нередко даст цитологическое исследование материала, полученного с помощью аспирационной биопсии, но при этом возможны ошибочные результаты, поскольку по цитологической (и даже гистологической) картине рак трудно отличить от доброкачественных изменений фолликулярной ткани. При дифференцированных опухолях щитовидной железы степень роста опухоли можно определять по уровню тиреоглобулина в сыворотке. Тиреоглобулин обнаруживается в крови и при многих незлокачественных заболеваниях щитовидной железы, но тогда его содержание снижается под влиянием тироксина. Просачивание же тиреоглобулина в кровь из злокачественного тиреоидного эпителия не поддается супрессии.

Лечение

Удаление опухоли путем гемитиреоидэктомии на ранних стадиях папиллярного или фолликулярного рака часто полностью излечивает больного. Поскольку часть таких опухолей, особенно фолликулярных, сохраняет зависимость от ТТГ, обычно назначают тироксин, добиваясь максимального подавления секреции тиротропина. В некоторых случаях опухоль имеет многоочаговый ха-

рактер, поэтому многие хирурги рекомендуют тотальную тиреоидэктомию с последующим сканированием всего тела больного (с радиоiodом). Таким путем можно обнаружить поглощающие йод метастазы и применить для их разрушения большие дозы радиоактивного йода. Сравнительная эффективность мер радикального уничтожения опухоли и более консервативного подхода с использованием супрессивных доз тироксина продолжает дебатироваться, причем очень трудно прийти к определенному заключению, так как эти опухоли ведут себя весьма индивидуально. Общий прогноз при раке щитовидной железы на удивление благоприятен: при папиллярных раках, независимо от характера лечения, в течение 5 лет после постановки диагноза выживают примерно 80 % больных. Запущенные опухоли могут поддаваться мегавольной терапии или действию различных цитотоксических средств.

При медулярном раке щитовидной железы метастазы нередко имеются уже к моменту диагностирования, и этот вид рака очень плохо поддается любым способам лечения. Поскольку он может быть семейным, целесообразно обследовать и ближайших родственников больного (определяя уровень кальцитонина в сыворотке), хотя способы их лечения остаются предметом споров. Преобладает тенденция к тиреоидэктомии родственников больного, у которых находят повышенные уровни кальцитонина (см. главу 16).

Лимфому можно лечить хирургически, но она обычно хорошо поддается химио- или радиотерапии.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

ФИЗИОЛОГИЯ

- Dumont, J. E., Lamy, F., Roger, P., and Maenhaut, C.* (1992). Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors. *Physiol. Rev.*, **72**, 667—98.
- Ludgate, M. E. and Vassart, G.* (1995). The thyrotrophin receptor as a model to illustrate receptor and receptor antibody diseases. In *Bailliere's clinical endocrinology and metabolism*, Vol. 9 (1). Autoimmune endocrine diseases. Chapter 5, 95—113.
- Porterfield, S. P. and Hendrich, C. E.* (1993). The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development — current perspectives. *Rev Endocrine Rev.*, **14**, 94—106.

КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

- Bahn, R. S. and Heufelder, A. E.* (1993). Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine*, **329**, 1468—75.

- Bergholm, U., Adami, H. O., Bergstrom, R., et al.* (1989). Clinical characteristics in sporadic and familial medullary thyroid carcinoma: a nationwide study of 249 patients in Sweden from 1959 through 1981. *Cancer*, **63**, 1196–1204.
- Boyages, S. C.* (1993). Iodine deficiency disorders. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **77**, 587–91.
- Burch H. B. and Wartofsky, L.* (1993). Life-threatening thyrotoxicosis. *Endocrinology Metabolism Clinics North America*, **22**, 263–77.
- Burrow, G. N.* (1993). Thyroid function and hyperfunction during gestation. *Endocrine Reviews*, **14**, 194–203.
- Docter, J., Krenning, E. P., de Jong, M., et al.* (1993). The sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. *Clinical Endocrinology*, **39**, 499–518.
- Eguchi, K., Matsuoka, N., and Nagataki, S.* (1995). Cellular immunity in auto-immune thyroid disease. *Clinical Endocrinology and Metabolism*, **9**, 71–94.
- Franklyn, J. A.* (1994). The management of hyperthyroidism. *New England Journal of Medicine*, **330**, 1731–8.
- Gagel, R. F., Robinson, M. F., Donovan, D. T., et al.* (1993). Medullary thyroid carcinoma: recent progress. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **76**, 809–14.
- Hall, R., Richards, C. J., and Lazarus, J. H.* (1993). The thyroid and pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **100**, 512–15.
- Kerr, D. J., Burt A. D., Boyle, P., et al.* (1986). Prognostic factors in thyroid cancer. *British Journal of Cancer*, **54**, 475–82.
- Mazzaferrri, E. L.* (1993). Management of a single thyroid nodule. *New England Journal of Medicine*, **328**, 553–9.
- Perros, P. E., Crombie, A. L., and Kendall Taylor, P.* (1995). Natural history of thyroid-associated ophthalmopathy. *Clinical Endocrinology*, **42**, 45–50.
- Sheppard, M. C. and Franklyn, J. A.* (1992). Management of the single thyroid nodule. *Clinical Endocrinology*, **37**, 398–401.
- Tandon, N. and Weetman A. P.* (1994). T-cells and thyroid autoimmunity. *Journal of the Royal College of Physicians*, **28**, 10–18.
- Thoresen, S. O., Akslén, L. A., Glattre, E., et al.* (1989). Survival and prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma — a multivariate analysis of 1055 cases. *British Journal of Cancer*, **59**, 231–40.
- Toft, A. D.* (1994). Thyroxine therapy. *New England Journal of Medicine*, **331**, 174–80.

Регуляция кальциевого обмена; кости и нарушения их метаболизма

ФИЗИОЛОГИЯ

Ионы кальция играют важнейшую роль в осуществлении множества физиологических функций. Например, в качестве коферментов и регуляторов они принимают участие во многих внутриклеточных процессах метаболизма. Эти ионы влияют на проницаемость мембран для натрия и тем самым служат важным фактором, определяющим нервно-мышечную возбудимость. Они участвуют также в процессах выделения нейротрансмиттеров (например, ацетилхолина) в нервно-мышечные синапсы и в сопряжении процессов возбуждения и секреции в эндокринных и экзокринных клетках. В мышечных волокнах ионы кальция являются необходимым компонентом процесса сокращения, а в крови — важным фактором в каскадном механизме свертывания. Все эти примеры демонстрируют значение ионов кальция для жизнедеятельности и указывают на необходимость строгой регуляции их содержания во внеклеточной жидкости.

Более 99 % общего количества кальция организма содержится в костях (у взрослого человека в среднем примерно 1000 г), которым он придает прочность и твердость. Поэтому именно кости служат основным «хранилищем» кальция, хотя около 99 % этого иона в них присутствует в сложной форме кристаллов гидроксиапатита $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]$, т. е. в довольно трудно мобилизуемой форме. Однако остающийся в форме фосфатных солей 1 % кальция легко обменивается и играет роль буфера при внезапных изменениях концентрации кальция в крови, с которым он находится в равновесии (рис. 10.1). Нормальный уровень кальция в плазме составляет 2,3—2,6 ммоль/л, из которых примерно 50 % — это свободный (т. е. несвязанный, ионизированный) кальций, а остальная часть связана либо с белками плазмы (около 45 %), либо с такими анионами, как цитрат или лактат (5 %). Цитрат, лактат и другие соли кальция способны диффундировать через мембраны капилляров. Связанная и ионизированная формы кальция находятся в равновесии друг с другом.

Помимо постоянных и неизбежных потерь кальция (с омертвевшими клетками, ногтями, кровью и т. д.), кальций попадает во внеклеточную жидкость и покидает ее соответственно через

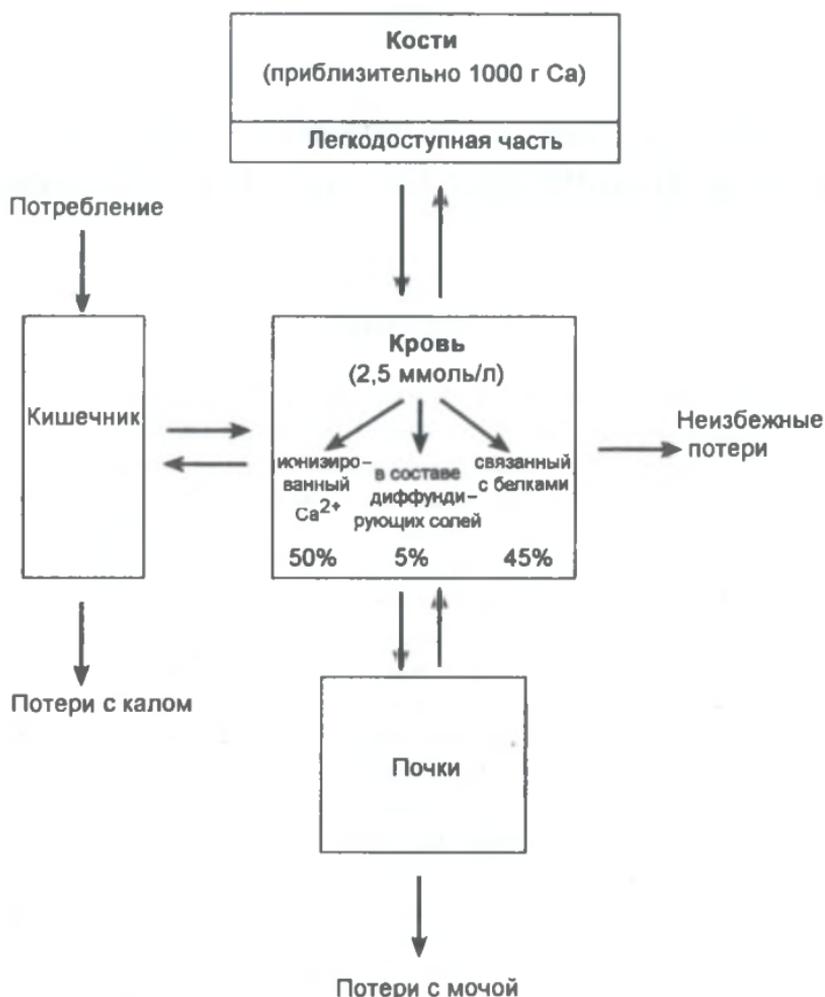


Рис. 10.1. Основные органы, принимающие участие в нормальном обмене кальция.

желудочно-кишечный тракт и почки. Поэтому неудивительно, что в регуляции уровня ионов кальция в плазме принимают участие не только кости (которые служат основным местом их запаса-ния), но и эти две ткани. Уровень кальция регулируется эндо-кринными механизмами, включающими (1) паратгормон около-щитовидных желез и (2) метаболиты витамина D_3 (холекальци-ферол), которые повышают концентрацию кальция в крови, а также (3) кальцитонин, вырабатываемый парафолликулярными клетками щитовидной железы, который снижает эту concentra-цию. Недавно обнаружены и другие гормоны, возможно, при-нимающие участие в регуляции уровня ионов кальция; одним из примеров является близкий паратгормону пептид (БПГП).

Околощитовидные железы

Анатомия, гистология и развитие

Околощитовидные железы образуются из третьего и четвертого брахиальных карманов. Обычно у человека имеются четыре железы, тесно примыкающие к задней поверхности верхнего и нижнего полюсов обеих долей щитовидной железы. Однако число и расположение околощитовидных желез могут существенно варьировать.

Каждая железа окружена фиброзной капсулой, сквозь которую проходят кровеносные сосуды, немиелинизированные нервные волокна и лимфатические сосуды, образующие ножку. Внутри железы артериальная кровь поступает в капиллярное сплетение.

В околощитовидных железах присутствуют эпителиальные клетки двух основных видов: главные и оксифильные. Главные клетки служат основным источником паратгормона. Они также представлены двумя видами: считается, что «светлые» клетки неактивны и не синтезируют гормон, тогда как «темные» клетки содержат ряд мелких покрытых мембраной гранул, в которых хранится гормон, и именно их считают активными. В норме соотношение активных и неактивных клеток составляет 1:3, но при снижении функции желез оно может падать до 1:10. Оксифильные клетки появляются после полового созревания, причем с возрастом их число увеличивается. Они образуются из главных клеток и обычно лишены способности синтезировать паратгормон; обладают ли они какой-либо функцией, неизвестно.

Паратгормон (ПТГ)

Синтез, запасание и секреция

Паратгормон представляет собой крупный одноцепочный полипептид (приблизительно 9,5 кДа), состоящий из 84 аминокислотных остатков. Его предшественник, препаратгормон, содержит сигнальный пептид и состоит из 115 аминокислот. При вхождении молекулы в эндоплазматическую сеть сигнальный пептид отщепляется. Остающаяся последовательность пропаратгормона, состоящая из 90 аминокислот (приблизительно 12 кДа), присутствует в железах лишь в небольшой концентрации. Она обладает гораздо меньшей биологической (<0,2%) и иммунологической активностью, чем ПТГ, который в основном и секретируется околощитовидными железами. В комплексе Гольджи прогормон расщепляется, а ПТГ, прежде чем выделиться из железы, упаковывается в секреторные гранулы.

NH_2 -концевая часть молекулы БППП обладает некоторой гомологией с ПТГ человека и может взаимодействовать с рецеп-

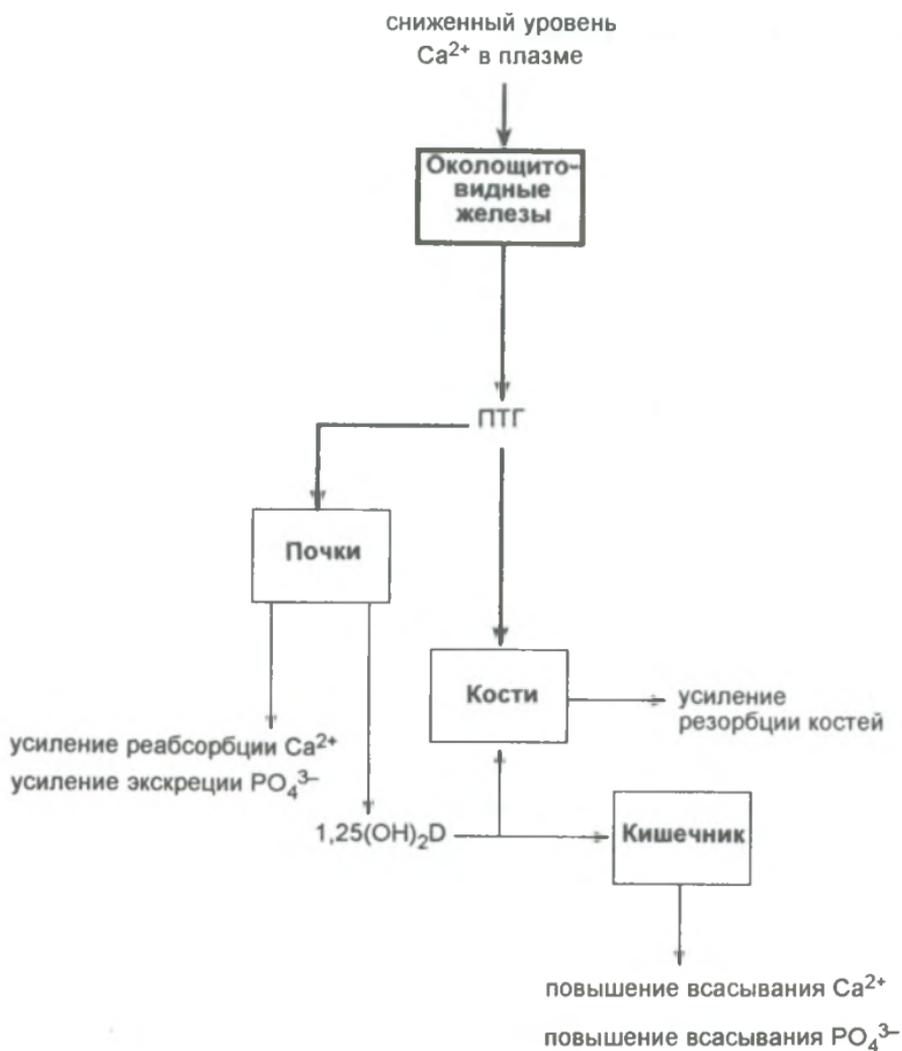


Рис. 10.2. Общие эффекты паратгормона (ПТГ).

торами ПТГ. Это соединение впервые было обнаружено в опухолях, сопровождающихся гиперкальциемией. Иммунологически оно отличается от ПТГ. БПГП присутствует в плаценте и поэтому может играть физиологическую роль в регуляции процессов транспорта кальция у плода. Более того, он, возможно, стимулирует проникновение кальция в молоко, поскольку в молочных железах лактирующих крыс обнаружена мРНК БПГП.

Эффекты ПТГ

Эффекты паратгормона направлены главным образом на повышение концентрации кальция, а также на снижение концентрации фосфата в плазме. Эти эффекты реализуются в трех упомя-

нутых выше тканях, имеющих отношение к метаболизму кальция (рис. 10.2).

Кость

Паратгормон влияет на довольно легко обменивающуюся фракцию фосфатных солей кальция в костях, которая выполняет роль быстрого буфера, но основные эффекты этого гормона в костной ткани теснее связаны с более глубокими процессами восстановления равновесия между уровнями кальция во внеклеточной жидкости и костях. Эти глубинные эффекты ПТГ сопровождаются ускорением синтеза ферментов (например, лизосомных), которые вызывают распад костного матрикса и последующее высвобождение кальция (и фосфата) во внеклеточную жидкость. Процесс рассасывания костного матрикса, ведущий к высвобождению ионов кальция в кровь, называется резорбцией кости.

Кость состоит в основном из трех видов клеток и матрикса, содержащего соли кальция. Клетки, «закладывающие» новый костный матрикс, называются остеобластами. Как только они окружаются новообразованной костью, они превращаются в остециты, обладающие остеолитической активностью (способностью резорбировать костный матрикс). Третий вид клеток — остеокласты. Они резорбируют кость путем выделения лизосомных протеолитических ферментов (таких, как коллагеназа). Паратгормон оказывает на костные клетки тройное влияние:

- 1) стимулирует активность остеокластов и остеоцитов;
- 2) увеличивает число остеокластов, стимулируя их деление;
- 3) угнетает (временно) активность остеобластов.

Конечным результатом этих влияний ПТГ на костные клетки является усиленная мобилизация кальция и фосфата из костного матрикса.

Почки

Первым обнаруженным эффектом ПТГ было усиление экскреции фосфата почками. Данный эффект (по крайней мере частично) является следствием прямого угнетения транспорта фосфата как в проксимальных, так и в дистальных извитых канальцах. Раньше полагали, что именно это воздействие ПТГ на экскрецию фосфата почками обуславливает увеличение концентрации кальция в плазме, поскольку повышенная экскреция фосфата нарушает равновесие между диссоциированными ионами и легко обменивающимися фосфатными солями кальция. Восстановление этого равновесия требует усиления диссоциации кальцие-

вых солей, вследствие чего и возрастает концентрация ионов кальция.

Однако сегодня известно, что ПТГ оказывает и прямое влияние на реабсорбцию кальция в почках. Механизмы пассивного и активного транспорта в различных сегментах нефрона определяют реабсорбцию более 95 % фильтруемого кальция. Имеются веские доказательства ингибирующего действия паратгормона на реабсорбцию кальция в проксимальных канальцах, но в то же время ПТГ резко усиливает активный транспорт этого иона из дистальных отделов нефрона (из дистального извитого канальца и, возможно, из определенных участков собирательной трубочки). Поэтому суммарное воздействие ПТГ на почечную динамику кальция сводится к уменьшению потерь кальция (снижению его экскреции с мочой).

Паратгормон увеличивает также экскрецию с мочой ионов натрия, калия и бикарбоната, но уменьшает экскрецию ионов магния. Кроме того, под его влиянием уменьшается экскреция аммонийных и водородных ионов. Воздействие ПТГ на транспорт натрия и фосфата осуществляется, вероятно, на уровне проксимального извитого канальца, т. е. там же, где этот гормон блокирует реабсорбцию кальция. Поступление больших количеств натрия в дистальные отделы нефрона может усиливать экскрецию калия за счет стимуляции механизма обмена $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ в клетках этого отдела.

Другой важный эффект ПТГ в почках — это стимуляция 1α -гидроксилазы — фермента, превращающего 25-гидроксивитамин D_3 (25-гидроксиголекальциферол) в биологически активный 1,25-дигидроксиголекальциферол. Это вещество увеличивает запасы кальция в организме и повышает концентрацию ионов кальция в плазме (см. ниже).

Желудочно-кишечный тракт

Стимулирующее действие ПТГ на всасывание кальция из верхних отделов тонкого кишечника опосредуется метаболитами витамина D_3 , особенно $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, который образуется в почках. Возможность какого-либо прямого влияния ПТГ на всасывание кальция остается недоказанной. Паратгормон стимулирует также всасывание фосфата из тонкого кишечника, и этот эффект опять-таки опосредуется $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Механизм действия

Паратгормон связывается со специфическими рецепторами на плазматических мембранах своих клеток-мишеней. Связывание с рецепторами на почечных и костных клетках вызывает диссоци-

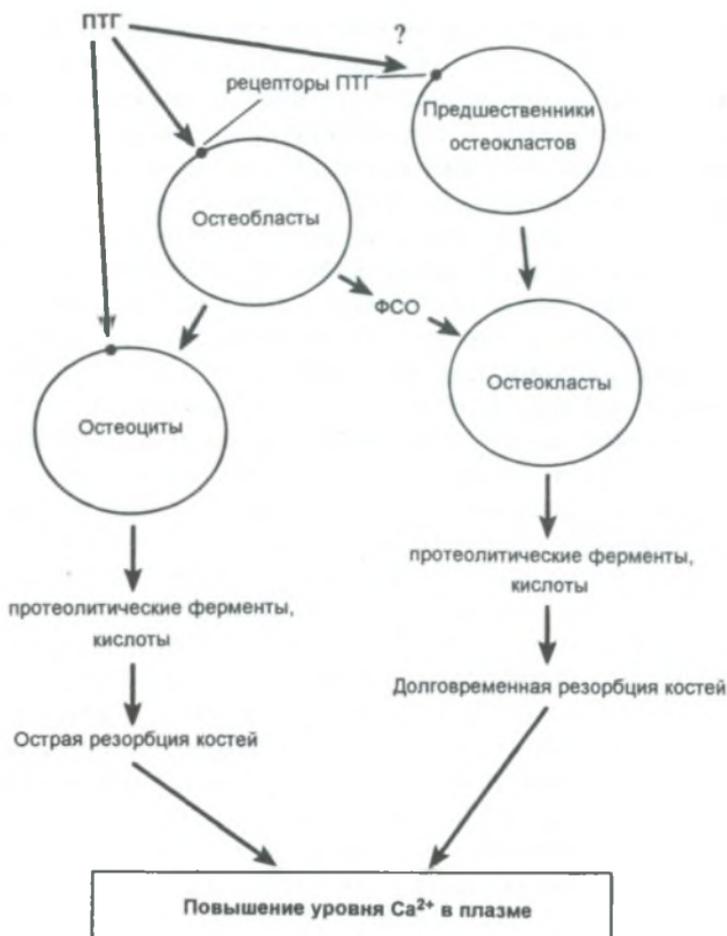


Рис. 10.3. Влияние паратгормона (ПТГ) на костные клетки. ФСО — фактор, стимулирующий остеокласты.

ацию субъединиц G-белка и активацию каталитической единицы. Последняя представляет собой аденилциклазу, и ее стимуляция приводит к образованию внутриклеточного второго посредника — цАМФ. Затем цАМФ в клетке-мишени активирует протеинкиназу, которая в свою очередь фосфорилирует различные внутриклеточные белки, реализующие влияние ПТГ на клеточную активность. Например, фосфорилирование белков люминальной поверхности почечных клеток («щеточной каемки») приводит к угнетению реабсорбции фосфата этими клетками. Другие белки, которые фосфорилируются цАМФ-зависимой протеинкиназой, представляют собой различные ферменты, опосредующие влияния ПТГ на процессы транспорта и резорбции костной ткани. Эффекты цАМФ в клетках-мишенях ПТГ могут включать мобилизацию внутриклеточных запасов ионов кальция (с их выходом в цитоплазму). Однако ПТГ в своих клетках-мишенях

стимулирует, по-видимому, и фосфатидилинозитоловый путь, а также транспорт кальция. Активация этих путей прямо приводит к перемещению ионов кальция из вне- и внутриклеточных источников в цитоплазму с последующей активацией белков. Основными внутриклеточными источниками кальция являются митохондрии и микросомы, и ПТГ посредством перечисленных механизмов стимулирует выход ионов кальция из этих запасов в цитоплазму. Кроме того, ионы кальция попадают в цитоплазму и извне, проходя через клеточную мембрану, что может проявляться транзиторным парадоксальным снижением внеклеточной концентрации кальция при введении ПТГ. Не исключено, что этот гормон, подобно другим гормонам, связывается с рецепторами двух разных видов и вызывает различные эффекты, активируя тот или иной внутриклеточный механизм.

Что касается действия ПТГ на кость, то его рецепторы на главных клетках-мишенях, остеокластах пока не найдены. Однако они обнаружены на остеобластах. Поэтому вполне вероятно, что ПТГ не только угнетает активность остеобластов, но и усиливает в них синтез фактора, стимулирующего остеокласты (ФСО). Повышение активности остеокластов и остеоцитов сопровождается усиленным образованием различных ферментов, таких как кислая фосфатаза и коллагеназа, которые могут действовать на компоненты костного матрикса, приводя к мобилизации кальция. Под влиянием ПТГ в костном матриксе накапливаются цитрат и лактат, которые, вероятно, также участвуют в процессе декальцификации костной ткани (рис. 10.3).

Регуляция секреции

Между концентрацией кальция в плазме в диапазоне от 1,8 до 2,5 ммоль/л (7,2—10 мг/100 мл) и концентрацией паратгормона существует обратная корреляция; это указывает на то, что уровень кальция в крови является важным фактором регуляции секреции ПТГ. Действительно, прямое влияние ионов кальция на околощитовидные железы по принципу отрицательной обратной связи — основной механизм регуляции секреции ПТГ. К другим факторам, влияющим на продукцию ПТГ, относятся различные амины, такие как катехоламины (β -адренорецепторный эффект) и дофамин. Эти соединения, по-видимому, вызывают секрецию предобразованного ПТГ из связанных с мембраной пузырьков, действуя через механизм «цАМФ—протеинкиназа». Их эффект может быть снят β -блокаторами (например, пропранололом) (рис. 10.4).

При стимуляции околощитовидных желез происходит двухфазная секреция ПТГ. Ранняя, быстрая фаза развивается в пределах пяти минут и не блокируется пуромицином. Она обусловлена



Рис. 10.4. Регуляция продукции паратгормона (ПТГ).

выбросом гормона из преобразованных и, следовательно, легкодоступных запасов. Вторая фаза развивается медленнее и позднее; она блокируется пурамицином и отражает синтез новых молекул ПТГ. Кальций влияет на обе эти фазы производства ПТГ, но механизм, посредством которого осуществляется его эффект, до сих пор не совсем ясен. По всей вероятности, ионы кальция снижают секрецию ПТГ, тормозя образование цАМФ. Поэтому усиление секреции ПТГ при снижении концентрации ионов кальция в плазме может быть связано с ослаблением торможения синтеза цАМФ в клетках околощитовидных желез. Повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция активирует также различные ионные каналы. Например, активация кальцийчувствительных калиевых каналов, возможно, объясняет деполяризацию мембраны главных клеток при повышении уровня внеклеточного кальция.

Продукция ПТГ возрастает и при гипомagneмии, причем магний влияет, по-видимому, на секреторный механизм, а не на синтез гормона. Однако те изменения концентрации магния в плазме, которые сопровождаются повышением секреции ПТГ, выходят за пределы нормальных физиологических колебаний. В то же время гипокальциемия на фоне тяжелой гипомagneмии не вызывает повышения уровня ПТГ в крови, что свидетельствует о необходимости определенной концентрации магния для реализации обычного механизма обратной связи между уровнем кальция и секрецией ПТГ.

Активный метаболит витамина D_3 , $1,25(OH)_2D_3$, тормозит секрецию ПТГ отчасти за счет угнетения его синтеза, а отчасти, вероятно, потому, что это соединение само увеличивает внутриклеточную концентрацию ионов кальция, а это снижает образование цАМФ. Другой стероид, кортизол, стимулирует секрецию ПТГ, но физиологическое значение этого эффекта остается неясным.

Витамин D_3 и его метаболиты

Природной формой витамина D у человека является холекальциферол (витамин D_3), который всасывается в тонком кишечнике вместе с другими жирорастворимыми веществами или синтезируется в коже из производного холестерина, 7-дегидрохолестерина, в ходе реакции, индуцируемой ультрафиолетовым облучением. В пигментированной коже эта реакция протекает слабее. Там, где воздействие солнечного света на кожу недостаточно для синтеза необходимых количеств витамина D_3 (например, в северных городах), требуется дополнительное поступление его с пищей. Однако витамин D_3 действует на обмен кальция не прямо — вначале он должен превратиться в определенные метаболиты. Первое превращение заключается в 25-гидроксилировании, которое происходит главным образом в печени. Продукт этой реакции, 25-гидроксихолекальциферол [или 25-гидрокси-витамин D_3 , $25(OH)D_3$], запасается в печени и (в меньшей степени) в других тканях. Его предшественник, холекальциферол, хранится в основном в жировой ткани. $25(OH)D_3$ не обладает биологической активностью ни *in vitro*, ни у больных с тяжелым поражением почек, если только не вводится в очень больших количествах. Почки содержат фермент 1α -гидроксилазу, который превращает $25(OH)D_3$ в $1,25$ -дигидроксихолекальциферол [$1,25(OH)_2D_3$], и именно этот метаболит является главной активной формой витамина. Концентрации $25(OH)D_3$ и $1,25(OH)_2D_3$ в плазме составляют соответственно 6—40 нг/мл и 30—40 пг/мл.

При угнетении активности 1α -гидроксилазы стимулируется другой фермент, 24-гидроксилаза, и $25(OH)D_3$ превращается не

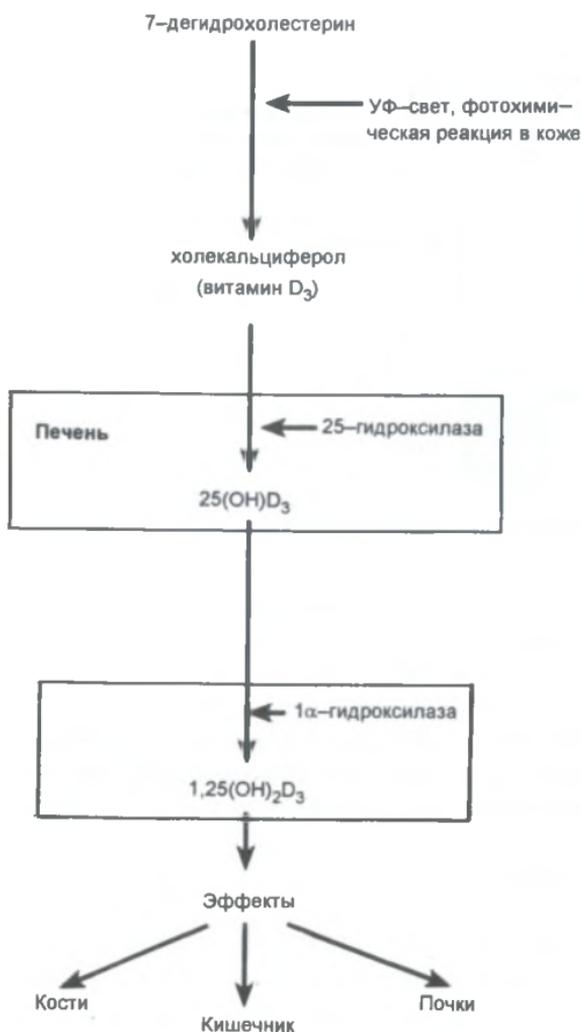


Рис. 10.5. Синтез и метаболизм витамина D_3 (холекальциферола). (Подробнее см. в тексте.)

в $1,25(OH)_2D_3$, а в $24,25(OH)_2D_3$. Последнее соединение, возможно, обладает некоторой биологической активностью, но в настоящее время надежные доказательства этого отсутствуют. Кроме того, $25(OH)D_3$ может превращаться в $25,26(OH)_2D_3$ (главным образом в почках). Дигидрокси-производные витамина D_3 могут подвергаться и дальнейшему гидроксильрованию, превращаясь в тригидрокси-метаболизмы [например, $1,24,25(OH)_3D_3$ и $1,25,26(OH)_3D_3$], но их физиологическая роль неизвестна; на кальциевый обмен они вряд ли влияют (рис. 10.5).

Из многих образующихся в организме метаболитов витамина D_3 биологически активный $1,25(OH)_2D_3$ представляет собой истинный гормон, поскольку он синтезируется в почках и влияет не

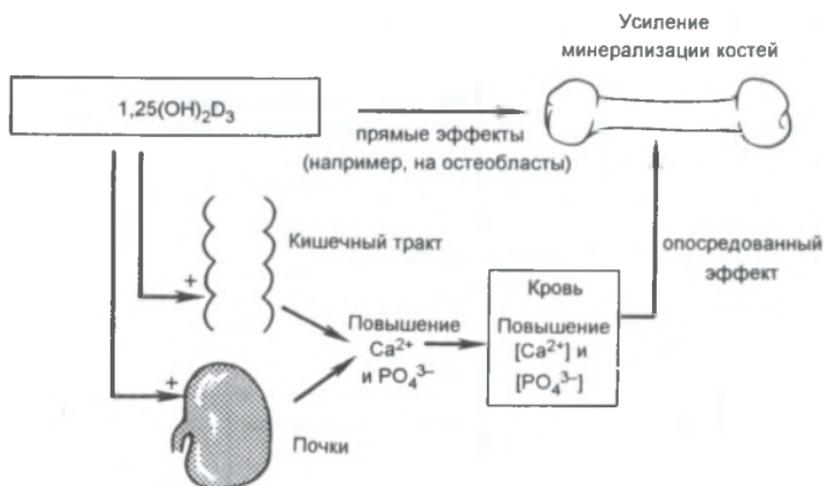


Рис. 10.6. Эффекты 1,25-дигидроксихолекальциферола ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$).

только на сами почки, но также на тонкий кишечник и кости. В крови он находится в составе хиломикронов, но в основном образует комплекс со специфическим глобулином, который синтезируется в печени. Этот белок, носящий название 25(OH) D_3 -связывающего глобулина, служит общим транспортным белком для холекальциферола и его различных метаболитов, но, по-видимому, обладает особенно высоким сродством к 25-гидрокси-формам.

Эффекты 1,25-дигидроксихолекальциферола

Действие $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, как и ПТГ, направлено главным образом на повышение концентрации кальция в плазме. Это происходит за счет его прямого воздействия на кости, почечные канальцы и тонкий кишечник (рис. 10.6).

Кость

Под влиянием $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ увеличивается кальцификация костного матрикса. По крайней мере отчасти этот эффект опосредуется стимуляцией всасывания ионов кальция и фосфата в кишечнике (см. следующий раздел). Кроме того, имеются данные о том, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ способен прямо увеличивать костную массу, стимулируя пролиферацию остеобластов и синтез белка в них. Один из белков, который присутствует в костном матриксе и секретируется остеобластами, называется остеокальцином. Он обнаружен в плазме, и его уровень считается показателем активности остеобластов. Хотя физиологическая роль остеокальцина остается неясной, его содержание при введении витамина D определенно возрастает.

Почки

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ может стимулировать реабсорбцию кальция из дистальных почечных канальцев. Инфузия $25(\text{OH})\text{D}_3$ или $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в течение 1 ч увеличивает реабсорбцию кальция и фосфата из проксимальных канальцев. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ способен также ингибировать 1α -гидроксилазу в клетках проксимальных канальцев, уменьшая тем самым свою собственную продукцию по механизму отрицательной обратной связи.

Желудочно-кишечный тракт

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ стимулирует (хотя и разными механизмами) активное всасывание кальция и фосфата из тонкого кишечника. Как уже отмечалось, этот гормон является главным регулятором всасывания кальция в тонком кишечнике, и это, несомненно, его наиболее важный физиологический эффект в сфере кальциевого обмена.

Прочие эффекты

Рецепторы $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ присутствуют не только в костях, почках и желудочно-кишечном тракте, но и во многих других тканях (в том числе в головном мозге, коже и поджелудочной железе), что указывает на возможность и других его физиологических эффектов. Он не только ингибирует секрецию ПТГ (см. выше), но, по-видимому, влияет и на секрецию пролактина. Кроме того, он увеличивает накопление 7-дегидрохолестерина в коже и индуцирует дифференцировку некоторых клеточных линий лейкоцитов. Иммунорегуляторная роль витамина D в настоящее время привлекает особое внимание исследователей.

Механизм действия

Метаболиты витамина D_3 , будучи стероидами, проникают в свои клетки-мишени и связываются с цитоплазматическими рецепторами. Затем гормон-рецепторный комплекс поступает в ядро, где он может индуцировать синтез мРНК. Присутствие $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ удается обнаружить в ядрах различных клеток, включая клетки кишечника, остеобласты, остециты и клетки почечных канальцев. Действуя на ядро, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ стимулирует синтез новых белков, которые, вероятно, принимают участие в механизмах транспорта кальция через клеточные и/или митохондриальные мембраны. Актиномицин D блокирует влияние этого гормона на мобилизацию костного кальция, что свидетельствует о его действии на транскрипционной стадии белкового синтеза. В резуль-

тате влияния стероида на ядро синтезируются различные белки, в том числе остеокальцин и кальцийсвязывающий белок — специфический протеин, который присутствует в клетках кишечника и участвует в транспорте кальция через слизистую оболочку кишки.

Регуляция секреции

Регуляция продукции $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ осуществляется главным образом на стадии второго гидроксилирования в почках. Паратгормон повышает активность 1α -гидроксилазы, тогда как кальцитонин ингибирует этот фермент. На характер образующихся дигидроксид-метаболитов влияют изменения концентрации кальция. Например, гипокальциемия сопровождается повышением активности 1α -гидроксилазы, что приводит к увеличению продукции $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, тогда как активность 24 -гидроксилазы снижается. Гиперкальциемия вызывает противоположный эффект: увеличивается продукция именно $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (биологически неактивного метаболита) вместо активного гормона. Сдвиги в концентрации кальция влияют на метаболизм витамина D, вероятно, опосредованно через изменение секреции ПТГ и кальцитонина. На образование $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ влияет и уровень фосфата в плазме: гипофосфатемия приводит к повышению содержания данного метаболита в плазме. Это может быть следствием прямого действия фосфата на синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почках. Таким образом, при возрастании потребности организма в фосфате (гипофосфатемии) усиленное образование $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ стимулирует всасывание этого аниона в кишечнике. Как отмечалось выше, $1,24(\text{OH})_2\text{D}_3$ непосредственно тормозит активность почечной 1α -гидроксилазы.

Кальцитонин (КТ)

Кальцитонин — это полипептид, состоящий из 32 аминокислот и синтезируемый парафолликулярными клетками (или С-клетками), которые располагаются между фолликулами щитовидной железы. С-клетки образуются из нервного гребешка и мигрируют затем в глоточные карманы, из которых формируется щитовидная железа. Как и другие пептидные гормоны, кальцитонин вначале синтезируется в виде более крупной молекулы — прогормона. Выделено близкое кальцитонину соединение, которое кодируется тем же геном и называется пептидом, связанным с геном кальцитонина (ПСГК). Оно найдено в нервной системе и желудочно-кишечном тракте, но его физиологическая роль пока неизвестна.

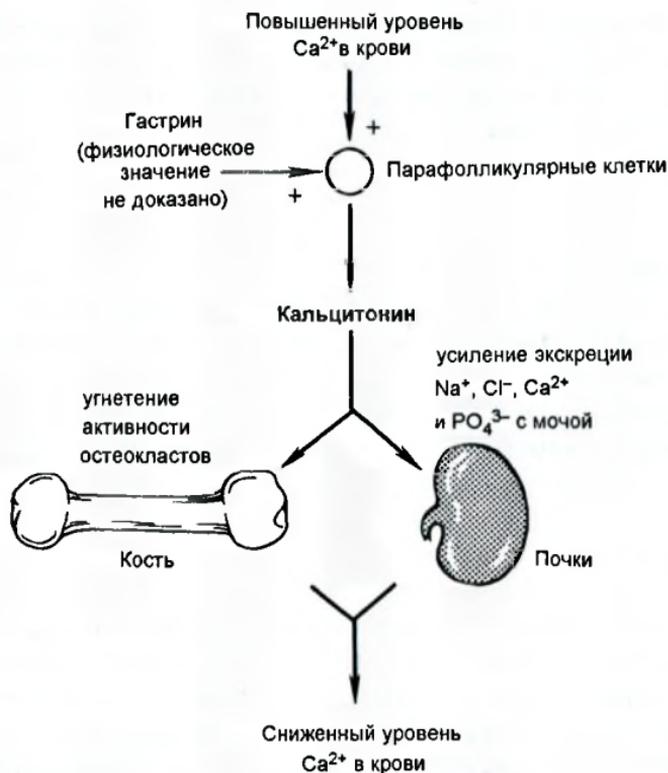


Рис. 10.7. Эффекты кальцитонина и регуляция его секреции.

Эффекты

Конечный эффект кальцитонина заключается в снижении концентрации кальция в крови, когда она превышает 2,5 ммоль/л. Этот гормон непосредственно действует на костную ткань и почки; его рецепторы обнаружены на остеокластах и клетках нижнего толстого сегмента восходящего колена петли Генле, а также начальной части дистального извитого канальца (рис. 10.7).

Кость

Кость является главным органом-мишенью кальцитонина, который снижает активность остеокластов и тем самым препятствует резорбции костной ткани. Под влиянием кальцитонина тормозятся практически все процессы, приводящие к резорбции кости: выделение лизосомных ферментов, распад коллагена и высвобождение кальция. Чем выше исходная активность остеокластов, тем сильнее проявляется тормозящий резорбцию кости эффект кальцитонина. В результате такого эффекта уменьшается поступление кальция во внеклеточную жидкость, что приводит к гипокальциемии. Это сопровождается гипофосфатемией и снижением ак-

тивности щелочной фосфатазы. Тормозной эффект кальцитонина обычно исчезает самопроизвольно (так называемый «феномен ускользания», в основе которого лежит, вероятно, снижающая регуляция рецепторов).

Почки

Кальцитонин увеличивает экскрецию натрия, хлорида, кальция и фосфата с мочой. Легкая гиперфосфатурия может усиливать гипофосфатемию, развивающуюся вследствие влияния кальцитонина на резорбцию костной ткани. Повышенная экскреция хлористого натрия иногда вызывает солевой диурез, хотя при физиологических концентрациях гормона в крови это вряд ли имеет место.

Механизм действия

Считается, что вторым посредником в действии кальцитонина на почечные клетки и остеокласты является цАМФ. Однако имеются данные о том, что КТ вначале вызывает выход ионов кальция (например, из костных клеток) в окружающую внеклеточную жидкость. Этот эффект возникает после связывания гормона с его специфическими рецепторами на плазматических мембранах клеток и может указывать на непосредственное взаимодействие с клеточной мембраной, вследствие которого снижается концентрация Ca^{2+} в цитоплазме.

Регуляция секреции

Единственным регулирующим секрецию кальцитонина фактором, значение которого в физиологических условиях не вызывает сомнений, является уровень кальция в плазме. При его возрастании выше 2,4 ммоль/л (9,5 мг/100 мл) пропорционально увеличивается и скорость секреции КТ. Высокие концентрации ионов магния также стимулируют секрецию кальцитонина, но этот эффект, вероятно, не имеет физиологического значения. Удивительно, что стимулирующим действием на секрецию кальцитонина обладает и другое биологически активное соединение — гормон желудочно-кишечного тракта гастрин. Однако этот эффект проявляется лишь при очень больших количествах гастрина и поэтому, вероятно, также не имеет физиологического значения.

Участие других гормонов в регуляции обмена кальция

В регуляции уровня ионов кальция и костного метаболизма в определенной степени участвуют и многие другие гормоны. В этой

связи заслуживают упоминания половые стероиды и кортикостероиды. Например, хорошо известно препятствующее потере кальция действие эстрогенов, хотя точный механизм этого эффекта неизвестен. При менопаузе «защитный» эффект исчезает и возрастает вероятность переломов костей. Возможная физиологическая роль близкого паратгормону пептида (БЛГП) у плода упоминалась в предыдущем разделе.

КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Во многих случаях первым симптомом нарушения функции околощитовидных желез или действия витамина D является гиперили гипокальциемия. Иногда соответствующие биохимические сдвиги обнаруживаются совершенно случайно у больных с разнообразными неспецифическими жалобами. Поэтому данный клинический раздел следует начать с кратких сведений о дифференциальной диагностике этих двух крайних проявлений нарушенного гомеостаза кальция в сыворотке.

Необходимо сразу же напомнить, что лишь менее 50 % сывороточного кальция присутствует в биологически активной ионизированной форме. Поэтому любое состояние, сопровождающееся нарушением белкового обмена, может сказываться на остальных 50 % (или более) белково-связанной фракции, проявляясь снижением или повышением обычно определяемого общего уровня кальция в сыворотке и совершенно не влияя на его биологические эффекты. Играет роль также рН крови, так как ацидоз увеличивает, а алкалоз уменьшает ионизированную фракцию. Более целесообразным может быть непосредственное определение ионизированного кальция. Однако осуществить это довольно трудно, так как подобные измерения невозможно автоматизировать, а ведь именно автоматизированные методики в настоящее время применяются во всех сервисных (в отличие от исследовательских) лабораториях.

На практике при выявлении гипокальциемии приходится вносить поправку на снижение уровня белков в сыворотке, особенно альбумина. Гипоальбуминемия очень часто встречается при почечных и печеночных заболеваниях, а также при других острых и хронических состояниях. Хотя предложено множество «нормализующих» коэффициентов, уровень кальция обычно рассчитывают, «корректируя» содержание альбумина до 40 г/л. Так, если уровень кальция в сыворотке составляет 2,05 ммоль/л (снижен), а содержание альбумина в сыворотке — 30 г/л, то истинная концентрация кальция будет на 0,2 выше $[(40-30) \times 0,02]$, т. е. составит $2,05 + 0,2 = 2,25$ ммоль/л (норма). Следует отметить, что по тем же причинам может иметь место скрытая гиперкаль-

Таблица 10.1. Основные причины гиперкальциемии

1. *Эндокринные причины*

- Первичный и третичный гиперпаратиреоз
- Эктопическая (паранеопластическая) гиперкальциемия
- Гипертиреоз
- Адренкортикальная недостаточность
- Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия

2. *Другие метаболические факторы*

- Избыток витамина D
- Молочно-щелочной синдром
- Саркоидоз

3. *Первичное поражение костей*

- Метастазы рака, миелома, ретикулез
- Болезнь Педжета — иммобилизация
- Иммобилизационная гиперкальциемия

4. *Прочие причины*

- Фармакологические средства: тиазидные диуретики и ионообменные смолы
 - Венозный стаз/сгущение крови, вызванное венесекцией (уровень ионизированного кальция нормальный)
-

циемия. Так, если при уровне альбумина в сыворотке 28 г/л измерение обнаруживает нормальный уровень кальция (2,48 ммоль/л), то после внесения соответствующей поправки окажется, что уровень кальция составляет $[2,48 + (12 \times 0,02)]2,72$ ммоль/л (повышен).

В табл. 10.1 перечислен ряд клинических ситуаций, которые необходимо иметь в виду, прежде чем предпринимать более детальные исследования. При выявлении гиперкальциемии прежде всего нужно исключить ошибки в методике отбора проб крови. При взятии пробы не должно быть стаза. В клинической практике иногда приходится откладывать выяснение причины гиперкальциемии и сразу начинать лечение, особенно если уровень кальция в сыворотке превышает 3,5 ммоль/л, что обычно сопровождается появлением клинических симптомов. В ряде случаев все, что требуется для снижения содержания кальция в сыворотке до безопасного уровня, — это регидратация (увеличивающая почечный клиренс кальция), но иногда приходится принимать и другие меры. Точно так же гипокальциемия, сопровождающаяся клиническими симптомами, обычно требует быстрых лечебных мероприятий, а исследования нужно отложить, пока не будут ликвидированы эти симптомы.

Первичный гиперпаратиреоз и гиперкальциемия

Хотя раньше эта болезнь считалась редкой, данные современных популяционных исследований показывают, что среди населения западных стран гиперпаратиреоз встречается с частотой 1:500 — 1:1000. Широко практикуемый в настоящее время обычный многоканальный скрининг выявляет множество бессимптомных случаев этого заболевания, которые по частоте превышают число случаев манифестного гиперпаратиреоза.

У 5—10 % больных гиперпаратиреоз сочетается с другими эндокринными опухолями, включая феохромоцитому, нефункционирующие или функционирующие (например, сопровождающиеся акромегалией) опухоли гипофиза и медуллярный рак щитовидной железы (см. главу 16). Таким образом, гиперпаратиреоз может быть частью синдромов множественной эндокринной неоплазии (МЭН) типа 1 или 2 и указывать на значительную роль генетического фактора. Кроме того, гиперпаратиреоз сочетается и с болезнью Реклингхаузена (нейрофиброматозом).

Примерно в 80 % случаев причиной гиперпаратиреоза является аденома одной из околощитовидных желез, а в 20 % — множественные аденомы или гиперплазия. Рак околощитовидных желез встречается менее чем в 2 % случаев. Однако различить эти варианты патологии на основании гистологических данных иногда очень трудно.

Гипокальциемия, вызванная недостаточностью витамина D (различной этиологии), сопровождается компенсаторной гиперсекрецией паратгормона (вторичный гиперпаратиреоз, рассматриваемый ниже). В ряде таких случаев околощитовидные железы через некоторое время приобретают способность к автономной гиперфункции (развивается аденома или гиперплазия), что вначале компенсирует гипокальциемию, а затем приводит к гиперкальциемии. Это состояние обычно называют «третичным гиперпаратиреозом». Однако причинная роль гипокальциемии может оставаться скрытой (например, при незначительном нарушении всасывания кальция в тонком кишечнике), поэтому развивающееся состояние принимает вид первичного гиперпаратиреоза.

Клинические проявления

Как уже отмечалось, единственным признаком чаще всего является гиперкальциемия, случайно обнаруживаемая при многоканальном скрининге. Гиперкальциемия в таких случаях выражена умеренно (уровень кальция не превышает 2,8 ммоль/л), и это состояние называют обычно «бессимптомным гиперпаратиреозом». Хотя больные часто высказывают неопределенные жалобы, которые теоретически можно было бы отнести на счет гипер-

кальциемии, данный уровень кальция в сыворотке не позволяет с уверенностью говорить о гиперпаратиреозе. Более значительные клинические проявления можно разделить на те, которые обуславливаются избыточным количеством паратгормона, и те, которые прямо связаны с гиперкальциемией.

Эффекты избытка паратгормона

Камни в почках. Повышенное всасывание кальция в кишечнике и усиленная резорбция костной ткани приводят к гиперкальциурии, вследствие которой образуются камни в почках. Паратгормон усиливает и экскрецию фосфата через почечные канальцы, что повышает вероятность кристаллизации солей кальция в моче.

Нефрокальциноз. Описанные изменения приводят также к многоочаговому отложению солей кальция в почечной паренхиме. Обычно это наблюдается при тяжелой и длительной гиперкальциемии и, как правило, сопровождается значительным снижением канальцевой и, что более важно, клубочковой функций почек.

Влияние на желудочно-кишечный тракт. Совместное действие паратгормона и гиперкальциемии усиливает секрецию соляной кислоты в желудке. Поэтому при гиперкальциемических состояниях чаще развиваются диспепсические явления и язвы двенадцатиперстной кишки.

Повреждение костей. Генерализованное разрежение костной ткани из-за ее усиленной резорбции обуславливает повреждение костей; в более тяжелых случаях образуются костные кисты (обычно в длинных костях и челюсти). Такие повреждения и вызывают, по-видимому, боли в костях, на которые жалуются некоторые больные. Более локальные изменения, так называемый «кистозно-фиброзный остеит», на самом деле встречаются довольно редко, но часто служат причиной патологических переломов.

Прямые эффекты гиперкальциемии

При повышении уровня кальция в сыворотке до 2,8—3 ммоль/л могут наблюдаться утомляемость и сонливость той или иной степени, а также обычно обратимое нарушение реабсорбции воды в почечных канальцах. Последнее иногда приводит к полиурии — основной форме нефрогенного (резистентного к АДГ) несахарного диабета. Через какой-то период времени (который может быть самым разным) сохраняющаяся высокая гиперкальциемия

вызывает необратимое нарушение и клубочковой функции, что ведет к прогрессирующей клубочковой недостаточности почек.

При еще более высоком уровне кальция в сыворотке (выше 3 ммоль/л) возникают неопределенное недомогание и сонливость. Вследствие проксимальной миопатии наблюдаются выраженная утомляемость и слабость мышц. Могут развиваться органические психозы и депрессивные состояния. При уровне кальция выше 4 ммоль/л обычно наблюдается помутнение сознания, которое, если не принять необходимых мер, заканчивается комой и даже смертью. Состояние больного усугубляется обезвоживанием, связанным не только с потерей воды через почки, но и со рвотой, которая часто имеет место при тяжелой гиперкальциемии, будучи обусловлена прямым действием кальция на подкорковые мозговые центры. На терминальных стадиях могут возникать аритмии, особенно блокада сердца, которые во многом определяют смертельный исход в нераспознанных и нелеченых случаях.

Клиническое обследование при любом уровне гиперкальциемии часто не в состоянии выявить причину тяжелого состояния больного. Поэтому необходима высокая врачебная настороженность. На хроническую гиперкальциемию может указывать эктопическая кальцификация конъюнктивы и краев роговицы (ленточная кератопатия; фото 10.3), а также барабанных перепонок. Эти изменения чаще наблюдаются в сочетании с почечной недостаточностью; уровень фосфата на фоне гиперкальциемии превышает произведение растворимости, поэтому происходят кристаллизация и отложение кальциевых солей в мягких тканях.

Дифференциальная диагностика гиперкальциемии

Все перечисленные выше симптомы бывают и при гиперкальциемии, вызванной другими причинами (которые упоминались в начале главы). Точный диагноз устанавливают на основании клинических и лабораторных данных. Так, при молочно-щелочном синдроме в анамнезе имеются указания на прием всасывающихся щелочей (обычно бикарбоната натрия) и обнаруживается сочетание гиперфосфатемии и алкалоза; при саркоидозе саркоидные гранулемы синтезируют аналоги витамина D и обычно имеются другие проявления этого мультисистемного заболевания. Может наблюдаться и гиперфосфатемия. В таких случаях очень эффективны синтетические кортикостероиды, которые тормозят опосредованное витамином D всасывание кальция из тонкого кишечника. Опухолевая гиперкальциемия обычно напрямую не связана с остеолитическим действием костных метастазов, за исключением случаев множественной миеломы и многочисленных вторичных костных поражений, которые иногда встречаются при раке молочной и предстательной желез. Чаще эта гиперкальцие-

мия обусловлена тем, что опухоль и ее метастазы продуцируют близкий паратиреоидному гормону пептид (БПГП), отличающийся по аминокислотному составу от паратгормона человека, но обладающий почти таким же биологическим эффектом. Стандартное обследование обычно выявляет одну из распространенных злокачественных опухолей (например, рак бронхов или молочной железы). Кругооборот костной ткани ускоряется и при гипертиреозе, а в случае болезни Педжета гиперкальциемию усиливает иммобилизация.

Обследование

Детальное обследование начинают, как правило, только в тех случаях, когда уровень кальция в сыворотке значительно превышает норму при последовательных трех или более анализах; пробы крови необходимо брать натощак, исключив возможность стаза. На первом этапе обследования важнее всего подтвердить диагноз первичного гиперпаратиреоза. Если этот диагноз отвергнут, приступают к поискам других возможных причин гиперкальциемии.

При первичном гиперпаратиреозе:

1. Повышение уровня кальция в сыворотке обычно регистрируется на фоне низкого содержания фосфата и (при значительном вовлечении в процесс костей) повышенной концентрации щелочной фосфатазы. В большинстве случаев миеломы, избытка витамина D и саркоидоза гиперкальциемия сопровождается гиперфосфатемией.

2. Анализ электролитов в сыворотке обычно обнаруживает легкий гиперхлоремический ацидоз, обусловленный прямым и обратимым действием паратгормона на почечные каналцы. Напротив, у больных с синдромом злокачественной гиперкальциемии часто имеет место гипокалиемический и гипохлоремический алкалоз. Канальцевый эффект паратгормона сопровождается также потерей магния. Хотя при нелеченом гиперпаратиреозе симптомы гипомагниемии наблюдается редко, в послеоперационном периоде она может приобретать клиническое значение.

3. В сыворотке можно легко определить уровень паратгормона (лучше всего с помощью антител к интактной молекуле). Сочетание повышенной (или иногда на верхней границе нормы) концентрации паратгормона и гиперкальциемии встречается лишь при первичном (или третичном) гиперпаратиреозе. При опухолевой гиперкальциемии в большинстве случаев повышен уровень БПГП, тогда как содержание паратгормона, как и при любых других формах гиперкальциемии, всегда снижено.



Рис. 10.8. Кисты бедренной кости при фиброзно-кистозном остеите. Через два месяца после паратиреоидэктомии произошло полное заживление.

4. С помощью рентгенографии иногда удастся обнаружить характерные для фиброзно-кистозного остеита классические костные кисты, образующиеся под влиянием паратгормона, обычно в челюсти или длинных костях (рис. 10.8). Чаще выявляются поднадкостничные изменения костей и общая деминерализация скелета, но и эти признаки могут отсутствовать. Ранняя диагностика гиперпаратиреоза и достаточная обеспеченность витамином D большинства населения западных стран привели к тому, что в настоящее время рентгенологические признаки поражения костей вследствие избытка паратгормона встречаются гораздо реже, чем в предыдущие десятилетия. Однако кругооборот костной ткани, по-видимому, повышен во всех случаях, и сканирование скелета обнаруживает общее возрастание поглощения изотопов, которое можно оценить количественно. Определение минеральной плотности костей с помощью двойной рентгеновской абсорбциометрии (DEXA-сканирование) часто выявляет остеопению, особенно у женщин после менопаузы, так как эстрогенная недостаточность повышает сродство рецепторов к ПТГ.

Лечение гиперпаратиреоза

Целесообразность операции при бессимптомном первичной гиперпаратиреозе (когда уровень кальция в сыворотке не достигает 2,8 ммоль/л) все еще вызывает споры. Более значительное возрастание концентрации кальция в сыворотке, сопровождаю-

щееся клиническими симптомами, наблюдается редко и развивается медленно. Однако (особенно у женщин постменопаузального возраста) даже слабый гиперпаратиреоз ускоряет возрастную остеопению. Поэтому уменьшение плотности костей может служить показанием к хирургическому лечению.

При почечных или костных симптомах, а также при симптомах самой гиперкальциемии лечение заключается в хирургическом удалении измененной ткани околощитовидных желез. Выраженная гиперкальциемия (уровень кальция выше 3,5 ммоль/л) увеличивает опасность наркоза и поэтому обычно требует предоперационной медикаментозной коррекции. Как правило, производят удаление одной или нескольких аденом, субтотальную резекцию всех околощитовидных желез при генерализованной их гиперплазии или обширную резекцию с последующим облучением при раке. Обследование околощитовидных желез должно проводиться лишь хирургом, имеющим достаточный опыт в этой области, что необходимо для тщательного осмотра желез в бескровном операционном поле.

Операцию затрудняет значительная вариабельность числа и расположения околощитовидных желез. В идеальном случае все они должны быть найдены и «помечены» серебряными зажимами, что облегчит их обнаружение при необходимости повторной операции. Однако аденома может располагаться в за грудиной области, и ее не всегда легко обнаружить. Для преодоления этих трудностей предложены различные методики, позволяющие установить локализацию нормальной и аномальной паратиреоидной ткани еще до операции. С определенной точностью этого удается достичь путем катетеризации отдельных вен, дренирующих область расположения околощитовидных желез, с регистрацией градиента концентраций паратгормона. Этот способ целесообразно применять у тех больных, для которых первая операция оказалась безуспешной. Такие методы, как ультразвуковое исследование, ангиография, окрашивание паратиреоидной ткани вводимой до операции краской или двойное радиоизотопное сканирование (таллий и технеций, с вычитанием), помогают опытному хирургу лишь в отдельных случаях (рис. 10.9). Большую пользу, возможно, даст использование новых соединений ^{99m}Tc .

У большинства больных после операции развивается транзиторная гипокальциемия, которую можно свести к минимуму предварительным введением аналогов витамина D. Более тяжелая послеоперационная гипокальциемия может отражать либо «голодное» состояние ранее деминерализованных костей, либо вызванный операцией гипопаратиреоз. Необходимо тщательное послеоперационное наблюдение за больным; важными клиническими признаками являются симптомы Хвостека (возбудимость лицевого нерва) или Труссо (спазм мышц кисти через 3—5 мин

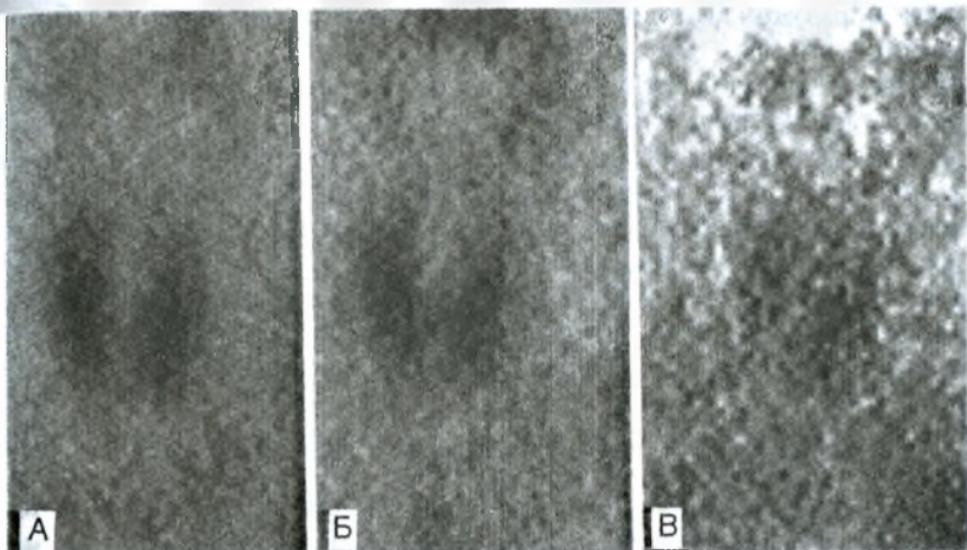


Рис. 10.9. Таллий-технециевое сканирование с вычитанием. Таллий (А) локализуется как в тиреоидной, так и в паратиреоидной (аденоматозной) ткани; технеций (Б) — только в тиреоидной. В данном случае сканирование с вычитанием (В) обнаруживает аденому левой нижней околощитовидной железы, расположенную в левом нижнем полюсе.

после ее ишемии). При наличии этих признаков следует начать медленное внутривенное введение глюконата кальция (20 мл 10 % раствора), которое иногда приходится повторять. Может развиться и гипомагниемия; обычно она протекает бессимптомно, но может препятствовать спонтанной коррекции гипокальциемии, так как гипомагниемия тормозит секрецию паратгормона и снижает его сродство к рецепторам. Постоянный гипопаратиреоз все еще остается самым серьезным осложнением хирургического вмешательства на околощитовидных железах. В таких случаях необходима заместительная терапия аналогами витамина D, будь то 1α -гидроксиколекальциферол (альфа-кальцидол) или $1,25$ -дигидроксикальциферол (кальцитриол), с кальциевыми добавками или без них (см. ниже).

Медикаментозное лечение гиперкальциемии

При наличии противопоказаний к операции, для стабилизации состояния больных перед операцией или при гиперкальциемии, связанной со злокачественными опухолями, применяют другие формы лечения. В таких случаях можно использовать введение эстрогенов (которые снижают сродство рецепторов к паратгормону), фуросемида (диуретика, усиливающего экскрецию кальция) и фосфатных препаратов (которые нарушают всасывание каль-

ция, образуют комплексы с ним и прямо тормозят резорбцию костной ткани).

При необходимости быстро снизить уровень кальция в сыворотке можно вводить фосфат внутривенно: 8-часовая инфузия 50 ммоль фосфата в 500 мл солевого раствора обычно снижает концентрацию кальция на 1—1,5 ммоль/л, причем эффект сохраняется в течение 24 ч и более. Инфузии фосфата можно повторять. Глюкокортикоиды эффективны лишь в редких случаях, если не считать острой гиперкальциемии, связанной с саркоидозом, отравлением витамином D и иногда с миеломой; эти стероиды тормозят всасывание кальция в кишечнике и резорбцию костей.

Памидронат (представитель семейства бифосфонатов) прямо ингибирует резорбцию костей любой этиологии. При тяжелой гиперкальциемии весьма эффективна инфузия 30 мг этого препарата: уровень кальция в сыворотке значительно снижается на 24 ч. Повторное введение требуется через каждые 2—4 дня. В некоторых случаях действие бифосфонатов можно продлить, если вводить их внутрь; больные обычно хорошо переносят эти препараты. Можно применять и кальцитонин, но он довольно дорог и должен вводиться ежедневно. Во многих клинических ситуациях с успехом используется антибиотик митрамицин, который снижает активность остеокластов. Однако, будучи цитотоксическим средством, он вызывает некоторые отрицательные эффекты. Его вводят путем инфузии в дозе 10—20 мкг/кг каждые 2—3 дня.

Вторичный гиперпаратиреоз

Как уже отмечалось, любая клиническая ситуация (кроме самой недостаточности околощитовидных желез), которая приводит к гипокальциемии с гиперфосфатемией или без нее, сопровождается вторичной стимуляцией секреции паратгормона. Чаще всего это наблюдается при хронической почечной недостаточности и связано со многими причинами, в том числе с нарушением всасывания кальция в кишечнике из-за сниженного образования кальцитриола пораженными почками, а также с задержкой фосфата. Вторичный гиперпаратиреоз встречается и при недостаточности витамина D, какова бы ни была ее причина (см. ниже).

Классические признаки вторичного гиперпаратиреоза включают сниженный (но иногда и нормальный) уровень кальция в сыворотке (поддерживаемый компенсаторным усилением секреции паратгормона), повышенное или нормальное содержание фосфата в сыворотке и во многих случаях повышенную концентрацию щелочной фосфатазы в сыворотке. Содержание паратгормона в сыворотке часто оказывается резко повышенным. Нередко наблю-

даются повреждения скелета. Обычно они обнаруживаются в виде генерализованной деминерализации, но иногда наблюдается остеосклероз тел позвонков (особенно при почечной остеодистрофии), придающий позвоночнику вид «спины игрока в регби». Подчас отмечается кальцификация мягких тканей и стенок артерий. Происходят и изменения, характерные для остеомалации, в том числе псевдопереломы длинных костей и лопаток. Введение кальцитриола в таких случаях способствует ликвидации костных изменений, и его все чаще используют профилактически при хронической почечной недостаточности (обычно тогда, когда уровень креатинина в сыворотке превышает 180 мкмоль/л).

Третичный гиперпаратиреоз

Этим термином называют состояние, обусловленное автономной гиперплазией или множественным аденоматозом околощитовидных желез, которые развиваются после их длительной вторичной стимуляции. Чаще всего оно наблюдается при хроническом диализе у больных с почечной недостаточностью, а иногда — как следствие вторичного гиперпаратиреоза, связанного с D-авитаминозом. Интенсивное лечение вторичного гиперпаратиреоза на его ранних стадиях предотвращает, вероятно, развитие этого состояния, но единственным способом лечения уже развившегося третичного гиперпаратиреоза остается удаление околощитовидных желез. Обычно требуется тотальная паратиреоидэктомия, и основные трудности для хирурга связаны с выяснением локализации аномальной паратиреоидной ткани. Для предотвращения послеоперационного гипопаратиреоза иногда применяют реимплантацию части удаленной паратиреоидной ткани в мышцы предплечья (откуда при необходимости ее можно легко извлечь).

Недостаточность паратгормона и гипокальциемия

Существование гипокальциемии означает абсолютную или относительную недостаточность паратгормона, поскольку при нормальном функционировании системы регуляции уровня кальция гипокальциемия должна быстро компенсироваться усилением секреции этого гормона. Как и в разделе, посвященном гиперпаратиреозу, здесь рассматриваются клинические проявления гипопаратиреоза. Основные причины гипокальциемии перечислены в табл. 10.2.

Недостаточность околощитовидных желез может быть первичной, относящейся к тиреогастрической группе аутоиммунных заболеваний (см. главу 16). Эта форма гипопаратиреоза встречается даже у детей. Однако наиболее частые его причины ятрогенные —

связанные с непреднамеренным повреждением околотитовидных желез при операциях на щитовидной железе (особенно при тотальной тиреоидэктомии по поводу рака щитовидной железы) или с хирургическим лечением гиперпаратиреоза;

Клинические проявления

Легкая гипокальциемия (уровень кальция в сыворотке — от 1,9 до 2,1 ммоль/л) часто протекает бессимптомно; в худшем случае она может через много лет привести к образованию катаракты, эктопической кальцификации базальных ганглиев или легкому органическому мозговому синдрому. Более выраженная гипокальциемия (обычно при уровне кальция ниже 1,8 ммоль/л) почти всегда сопровождается симптомами повышения нейромышечной возбудимости. К ним относятся парестезии, спазмы, а при еще более глубокой гипокальциемии (уровень кальция ниже 1,6 ммоль/л) — спонтанная тетания, проявляющаяся спастическими сокращениями мышц кистей и стоп и эпилептиформными судорогами.

При обследовании повышенную возбудимость можно выявить и в отсутствие спонтанных симптомов, например, постукиванием по лицевому нерву, вызывающим подергивание щеки (симп-

Таблица 10.2. Основные причины гипокальциемии

-
1. При нормальном уровне ионизированного кальция (т. е. гипокальциемия вследствие сниженного содержания кальцийсвязывающих белков)
 - (а) Нефротический синдром
 - (б) Цирроз печени
 - (в) Нарушения питания и хронические заболевания
 - (г) Нарушения всасывания белка
 2. При сниженном уровне ионизированного кальция
 - (а) Эндокринно-метаболические причины
 - Гипопаратиреоз: послеоперационный, аутоиммунный
 - Недостаточность магния
 - Синдром голодных костей (после паратиреоидэктомии)
 - Псевдогипопаратиреоз
 - Лекарственные вещества: бифосфонаты, фосфат, антинеопластические средства
 - (б) Недостаточность или нарушение метаболизма витамина D
 - Недостаточность потребления или инсоляции
 - Нарушение всасывания жирорастворимых витаминов
 - Противосудорожная терапия
 - Хронические заболевания печени
 - Почечная недостаточность
 - (в) Острый панкреатит
-

том Хвостека), или пережатием сосудов руки манометрической манжеткой, в результате которого через 3—5 мин возникает спазм кисти (симптом Труссо).

Обследование

1. При гипопаратиреозе уровень кальция в сыворотке снижен, уровень фосфата повышен, а основная причина часто очевидна. Целесообразно определять уровень паратгормона: во всех случаях гипокальциемии, кроме гипопаратиреоза, этот уровень повышен. Гипофосфатемия на фоне гипокальциемии указывает на первичное нарушение действия витамина D, что сопровождается фосфатурией, связанной с влиянием паратгормона на почки, в сочетании со снижением всасывания фосфата. Обычно при этом возрастает уровень щелочной фосфатазы в сыворотке. Такие данные должны наводить на мысль о присутствии факторов, перечисленных в разделе о рахите и остеомалации.

2. Иногда наблюдается и гипомагниемия, особенно после паратиреоидэктомии по поводу аденомы или гиперплазии околощитовидных желез, так как у этих больных могла присутствовать исходная недостаточность магния. Дополнительное снижение его уровня в сыворотке связано с поступлением магния в кости. Поскольку гипомагниемия ослабляет как секрецию паратгормона, так и его действие на органы-мишени, она может приобретать клиническое значение. Существенную метаболическую роль иногда играют и другие причины гипомагниемии, такие как алкоголизм, диабетический кетоацидоз и резкое нарушение процессов всасывания в тонком кишечнике.

3. В редких случаях рентгенологически обнаруживается кальцификация подкожных тканей и базальных ганглиев.

Лечение

Наличие симптомов гипокальциемии требует внутривенного введения 10 % раствора глюконата или хлорида кальция в дозах 10—20 мл. Иногда приходится повторно вводить те же дозы с интервалом в 1 ч или реже. Транзиторная гипокальциемия очень часто развивается после удаления аденом околощитовидных желез, но ее коррекция требуется лишь у больных с характерными симптомами. Сохранение гипокальциемии в течение более 48 ч после аденомэктомии обычно указывает на необходимость пожизненной терапии. Поскольку парентеральное введение паратгормона обходится дорого и причиняет больному неудобства, для лечения хронического гипопаратиреоза применяют обычно один из аналогов витамина D — альфа-кальцидол или кальцитриол по 1—3 мкг в

день. Никаких кальциевых добавок, как правило, не требуется. Эти соединения безопаснее «природного» кальциферола, поскольку они обладают более коротким периодом полужизни в организме и меньшими колебаниями биологической активности. Изменение дозы сказывается на уровне кальция в сыворотке обычно через 7—10 дней. Передозировка очень опасна, так как приводит к гиперкальциемии, гиперкальциурии (с нефрокальцинозом и нефролитиазом) и в конце концов к почечной недостаточности.

Псевдогипопаратиреоз

Псевдогипопаратиреоз представляет собой семейный синдром, характеризующийся нечувствительностью костей, почечных канальцев и, возможно, тонкого кишечника к паратгормону. В ряде случаев в основе синдрома лежит, по-видимому, снижение способности к внутриклеточному синтезу цАМФ, который опосредует действие паратгормона. При этом имеются типичные фенотипические особенности, не все из которых обязательно присутствуют у каждого больного. К ним относятся округлое лицо, низкорослость, укорочение четвертых и пятых костей пястья и плюсны и снижение интеллекта.

При обследовании обнаруживаются низкий уровень кальция и повышенное содержание фосфата в сыворотке на фоне повышенной концентрации паратгормона. У некоторых больных избирательно нарушается чувствительность почечных канальцев, поэтому у них могут наблюдаться парадоксальные костные изменения, характерные для гиперпаратиреоза. Этот синдром, почти наверняка, гетерогенен и объединяет целую группу генетических нарушений, ведущих к изменениям рецепторов паратгормона.

Лечение сводится к назначению кальцитриола, который особенно эффективен при данном синдроме даже в физиологических дозах (0,5 мкг). Это указывает на существенную роль нарушения почечного гидроксирования в патогенезе многих случаев псевдогипопаратиреоза.

Остеомаляция и рахит

Теоретически любое изменение метаболизма витамина D способно нарушать минерализацию костей, приводя к рахиту (у детей) и остеомаляции (у взрослых).

При этом синдроме происходят характерные гистологические изменения костной ткани, которые легко выявляются при исследовании окрашенных недекальцифицированных срезов ткани, полученной путем биопсии гребня подвздошной кости. Количество костного матрикса остается нормальным, но остеонидные швы расширены и слабо кальцифицированы, что ослабляет

Таблица 10.3. Основные причины остеомалации и рахита

1. *Недостаточность субстрата*

- Недостаточность солнечного освещения (особенно у жителей Азии)
- Недостаточность витамина D в диете (особенно у вегетарианцев)

2. *Нарушение всасывания*

- Нарушение всасывания в тонком кишечнике
- Гастрэктомия или «обходные» операции на кишечнике
- Прочие причины стеатореи
- Избыток фитата (присутствующего в особенно больших количествах в чапати)

3. *Нарушение 25-гидроксилирования*

- Болезни печени
- Алкоголизм
- Прочие причины индукции микросомальных Р-450-ферментов (например, прием фенитоина, барбитуратов)

4. *Нарушение 1,25-гидроксилирования*

- Хронические заболевания печени
- Гипопаратиреоз
- Гиперпаратиреоз
- Витамин D-резистентный рахит (аутосомно-рецессивный или сцепленный с X-хромосомой доминантный вариант)

структуру кости и придает ей гибкость (у детей) и ломкость (у взрослых). Этот синдром может иметь различные причины, перечисленные в табл. 10.3.

Причиной осткомалации может быть и обеднение организма фосфатом вследствие приема избыточных количеств слабительных (снижающих всасывание фосфата) или антацидов, содержащих гидроокись алюминия (которые связывают фосфат). Выраженная остеомалация имеет место и при первичном гиперпаратиреозе; в этих случаях отсутствие кальцификации остеоидной ткани связано с повышенной резорбцией кальция, а не с пониженным его отложением, что так характерно для витамин D-дефицитных состояний. Наконец, гипофосфатемической остеомалацией сопровождаются многие злокачественные опухоли (чаще всего бронхогенный рак); природа причинного гуморального фактора в этих случаях до сих пор не выяснена.

Клинические проявления

Некоторые признаки и симптомы определяются основным патологическим процессом, который вызвал остеомалацию. Кроме того, у детей нарушается рост тела в длину, наблюдается изги-

вание длинных костей под тяжестью тела (обычно кнаружи) и общее недомогание. Это состояние называют рахитом.

У взрослых основным клиническим симптомом являются боли в костях, сопровождающиеся мышечной слабостью и патологическими переломами длинных костей при малейших травмах. Однако ранние стадии остеомалации или легкие ее формы во многих случаях протекают совершенно бессимптомно или проявляются лишь неопределенным плохим самочувствием, на что не всегда обращают внимание. Недиагностированные случаи авитаминоза D особенно часто встречаются в старческом возрасте из-за недостаточного солнечного облучения в сочетании с плохим питанием. Среди азиатов (особенно вегетарианцев), проживающих в самой Азии, и тем более среди иммигрантов в Великобритании распространенность остеомалации достигает 15 %. Для этой этнической группы чрезвычайно характерно появление симптомов остеомалации при беременности, когда возрастает потребность организма в витамине D; у новорожденных в таких случаях может иметь место тетания.

Обследование

1. Основными биохимическими признаками рахита и остеомалации являются гипокальциемия, гипофосфатемия и низкая концентрация 25-гидроксивитамина D в сыворотке в сочетании с неизменно повышенным уровнем паратгормона, содержание которого обычно гораздо выше того, которое обнаруживается при первичном гиперпаратиреозе. Рост уровня паратгормона в ответ на гипокальциемию может нормализовать концентрацию кальция в сыворотке, но гипофосфатемия при этом усугубляется из-за фосфатурического действия избытка паратгормона.

2. Рентгенологические признаки непостоянны и могут отсутствовать даже при наличии симптомов остеомалации. Однако иногда наблюдается общее уменьшение плотности костей, заметное на боковом снимке поясничного отдела позвоночника. У детей видны характерные чашеобразные углубления в метафизах с аномальными эпифизарными линиями. У взрослых в верхних отделах бедренных костей и медиальных сторонах лопаток иногда выявляются волосяные линии микро- или псевдопереломов, идущие перпендикулярно надкостничной поверхности. Их называют обычно зонами Лоозера или переломами Милкмана.

3. Для подтверждения остеомалации легкой степени, которая может иметь место даже в отсутствие биохимических сдвигов, иногда приходится проводить биопсию кости. Смешанные гистологические признаки остеопороза и остеомалации особенно ча-

сто обнаруживаются у пожилых людей с переломами шейки бедра, поскольку для этого возраста характерна множественная гормональная и витаминная недостаточность.

Лечение

Сравнительно небольшие дозы витамина D или любого из его синтетических аналогов почти всегда помогают при остеомалации, связанной с недостаточностью питания и солнечного облучения, стеатореей или приемом лекарственных средств. Можно применять эргокальциферол в дозах 400—1200 ед. в день, а также альфа-кальцидол или кальцитриол в дозах 0,25—0,5 мкг в день с добавкой таких количеств кальция (обычно в форме шипучего напитка), которые обеспечивают дополнительное поступление в организм 500—1000 мг элементарного кальция в день.

Рассматривается возможность профилактического применения аналогов витамина D в группах риска, куда относятся уроженцы Азии и пожилые люди (особенно в домах престарелых). Экономическая выгода такого подхода изучена недостаточно.

Аутосомно-рецессивный вариант витамин D-резистентного рахита (фото 10.1) поддается лечению альфа-кальцидолом или кальцитриолом, но не эргокальциферолом. Сцепленный с X-хромосомой доминантный вариант этого заболевания, при котором предполагается снижение сродства рецепторов, гораздо хуже поддается лечению даже большими дозами метаболитов витамина D. При обоих этих состояниях, чтобы добиться достаточной минерализации костей, необходимо добавлять фосфат.

При остеомалации, связанной с хронической почечной недостаточностью, применяют и альфа-кальцидол, который прямо усиливает минерализацию костной ткани. Однако лучше использовать кальцитриол, поскольку при этом состоянии нарушено гидроксилирование в почках. Рано начатое лечение такой остеомалации, по-видимому, значительно уменьшает риск развития вторичного и третичного гиперпаратиреоза.

Остеопороз

В отличие от остеомалации это состояние характеризуется общим уменьшением костной массы (включая и остеоидный матрикс), что обуславливает биомеханическую слабость скелета с болями в костях и их патологическими переломами. Диагностика остеопороза требует учета нормальных возрастных изменений костной массы.

Как показывают результаты костной биопсии, а также количественные рентгенологические и радиоизотопные исследования, костная масса у женщин ниже, чем у мужчин, причем у тех и

Таблица 10.4. Основные причины остеопороза

1. *Эндокринные причины*

- Постменопаузальный (особенно при преждевременной менопаузе) остеопороз
- Синдром Кушинга
- Гипертиреоз
- Мужской гипогонадизм

2. *Лекарственные средства*

- Кортикостероидный остеопороз
- Гепариновая остеопения

3. *Прочие причины*

- Простой возрастной остеопороз (сенильный)
- Иммобилизация
- Недостаточность кальция, белка или витамина С в диете
- Синдром мальабсорбции
- Идиопатический ювенильный остеопороз
- Идиопатический остеопороз взрослых

других она достигает максимума в возрасте 25—30 лет. Максимум костной массы может быть предопределен генетически: некоторые исследования свидетельствуют о его зависимости от состояния рецепторов витамина D. В последующие годы происходит уменьшение костной массы, которое ускоряется у женщин в период менопаузы.

Любое из перечисленных в табл. 10.4 состояний, которые встречаются в любом возрасте, ускоряет «старение», увеличивая риск появления костных болей или патологических переломов в более старшем возрасте, когда костная масса находится ниже теоретического порога перелома. Однако перелом в такой же или даже в большей степени зависит и от внешних травм (падений, спотыканий и т. п.), которые, естественно, чаще бывают у пожилых людей. Восстановления костной массы (даже после излечения основного заболевания) удастся добиться далеко не всегда.

Постменопаузальный остеопороз встречается весьма часто и определяет значительное число случаев периодических болей в спине у пожилых женщин. Преждевременная менопауза, как спонтанная, так и связанная с оофорэктомией, существенно повышает риск остеопороза, который может быть полностью предотвращен заместительной эстрогенной терапией.

Иммобилизация сопровождается очень быстрой потерей костной массы: у молодых людей (с их более быстрым кругооборотом костной ткани) это может приводить также к гиперкальциемии, несмотря на нормальную функцию почек. Исследование биологических последствий космических полетов указывает на

значительную потерю костной массы, которая не всегда восстанавливается после коррекции невесомости.

Частой причиной тяжелого остеопороза служит хроническая кортикостероидная терапия. У некоторых восприимчивых индивидов боли в спине возникают уже через 6—12 мес после начала приема кортикостероидов. Гепариновая остеопения (называемая так потому, что при гистологическом исследовании костей обнаруживается не только простой остеопороз, но и нарушение структуры кости) отражает, по-видимому, идиосинкразию к длительной гепариновой терапии, которую иногда применяют для профилактики тромбоэмболии.

Помимо всех этих известных форм остеопороза, существует подгруппа состояний, носящих маловразумительное название «идиопатических». Однако ювенильная форма интересна тем, что часто бывает семейной и не прогрессирует. Переломы возникают примерно в пубертатном возрасте, но затем заживают, оставляя деформации и инвалидность, но без болей.

Клинические проявления

Появлению болей в костях может предшествовать значительная потеря костной массы. Боли обычно локализуются в области спины и поясницы, а компрессионные переломы позвонков приводят к уменьшению роста и прогрессирующей сутулости. Возрастает частота переломов нижних отделов лучевой кости и шейки бедра. У некоторых больных с идиопатическим остеопорозом взрослых плохо развита мускулатура. Это позволяет предположить, что снижение мышечного тонуса, невесомость и иммобилизация действуют через общий механизм, изменяя биологическое состояние костей таким образом, что они теряют способность сохранять свою массу. Исследования в этой чрезвычайно важной области продолжаются.

Обследование

1. В типичных случаях уровни кальция, фосфата и щелочной фосфатазы в сыворотке нормальны. Однако биохимические исследования позволяют оценивать активность процесса и реакцию на лечение. Ускорение процессов костеобразования сопровождается повышением уровня остеокальцина в сыворотке, тогда как концентрация гидроксипролина в моче, а также уровень пиридолина в моче или сыворотке отражают скорость резорбции костей.

2. Рентгенологические изменения в позвоночнике и длинных костях обычно появляются лишь после потери примерно 30 %



Рис. 10.10. Типичные множественные клиновидные переломы позвонков у 65-летней женщины с преждевременной (с 38-летнего возраста) менопаузой.

костной массы. Поэтому отсутствие таких изменений у больных с симптомами остеопороза не исключает диагноз. Еще до того, как рентгенологически выявляется «истончение» костей, можно отметить уменьшение высоты позвонков. При выраженном остеопорозе наблюдаются диффузная деминерализация и «трескообразная» деформация позвонков из-за увеличения вогнутости их поверхностей вследствие сдавления межпозвоночных дисков. Часто обнаруживается клиновидная деформация позвонков и, наконец, — их компрессионный перелом, изменяющий все тело позвонка (рис. 10.10).

Для оценки костной плотности чаще всего пользуются двойной рентгеновской абсорбциометрией (DEXA) — сравнительно недорогим и дающим воспроизводимые результаты методом с малой лучевой нагрузкой. Костную плотность можно определять и неинвазивными методами количественного КТ-сканирования и ультразвукового исследования.

3. Биопсия кости требуется редко, но ее можно производить для количественного гистоморфометрического анализа. Эта процедура более пригодна для изучения эффекта новых лекарственных средств и других терапевтических мероприятий, чем для установления диагноза.

Лечение

Наиболее надежным способом борьбы с остеопорозом является, по-видимому, профилактика. При ранней менопаузе заместительная эстрогенная терапия считается обязательной, но при нормальной менопаузе целесообразность такой терапии признается не всеми. Хотя плотность костей при приеме эстрогенов оказывается, несомненно выше, чем в нелеченых случаях, снижению риска переломов при этом противостоит увеличение риска рака эндометрия (если применять эстрогены без прогестинов) и молочной железы. По всей вероятности, длительные наблюдения докажут универсальную пользу заместительной эстрогенпрогестиновой терапии (за очень редкими исключениями): она сопровождается также снижением частоты инфаркта миокарда и инсульта.

Установлено также, что физические упражнения и богатая кальцием диета уменьшают риск остеопороза, хотя данные о лечебном эффекте таких мер при уже имеющемся остеопорозе менее убедительны. Предполагается, что весовые нагрузки и «тянущее» действие мышц на кости увеличивают их минерализацию.

Остеопороз, вызываемый кортикостероидами, может представлять серьезную проблему. Показано, что одновременное применение бифосфонатов, таких как этидронат или памидронат, снижает риск потери костной массы. Эти же средства можно использовать и для лечения, когда остеопороз уже развился. Прежние расчеты на уменьшение потери костной массы при использовании стероидной терапии «через день» не оправдались.

Недавно была показана эффективность сочетания кальция с низкими дозами альфа-кальцидола или кальцитриола в профилактике и лечении менопаузального и «сенильного» остеопороза. Важно отметить, что крупномасштабные эпидемиологические исследования обнаружили меньшее потребление кальция среди людей, у которых в конце концов развивается остеопороз.

Лечение, направленное на увеличение костной массы, чаще всего оказывается безуспешным. Пробовали применять кальцитонин, фторид и анаболические стероиды. Хотя отмечались некоторая стабилизация и даже улучшение денситометрических показателей, клиническая эффективность этих средств была незначительной: увеличение костной массы не обязательно снижало частоту переломов. Одним из немногих средств, способствующих восстановлению костной массы, являются интенсивные физические упражнения и тренировки. Это может быть особенно полезным при остеопорозе, связанном с космическими полетами.

Показано, что профилактическим и отчасти лечебным эффектом обладает непрерывное или циклическое применение бифосфонатов (по 2 нед каждые 3 мес). Пока не совсем ясно, следует ли продолжать такое лечение более 4 лет и сохраняется ли его эффект при отмене этих препаратов.

Костная болезнь Педжета: деформирующий остеит

Хотя это состояние не имеет явных эндокринных причин, его трудно отнести к какой-либо определенной группе заболеваний, и большинство больных, требующих метаболической терапии, поступают именно в отделения болезней эндокринной системы и обмена веществ. Причина болезни Педжета неизвестна. Семейные исследования указывают на существенную роль генетического компонента: даже характер поражения костей имеет семейное сходство.

Может поражаться либо одна кость, либо множество костей, причем данные рентгенологических исследований и изотопного сканирования показывают, что болезнь Педжета встречается более чем у 10 % людей старше 60 лет, но лишь у немногих из них нарушения достигают клинически значимой степени. Обнаруживаются повышенная васкуляризация и остеолиз одновременно с остеогенезом, что отражает усиленную пролиферацию и остеокластов, и остеобластов. На ранних стадиях болезни часто преобладает остеолитический компонент, вследствие чего кости размягчаются, деформируются и могут ломаться. Возрастающая позднее активность остеобластов и увеличение плотности приводят к утолщению деформированной кости, что и обуславливает основной симптом — боль.

Клинические проявления (фото 10.2)

Как уже отмечалось, болезнь Педжета чаще всего протекает бессимптомно и выявляется случайно при рентгенографии, производимой по другим поводам, или при обнаружении высокой активности щелочной фосфатазы (отражающей активность остеобластов) в ходе многоканального скрининга.

В тех случаях, когда больные жалуются на боль, она имеет одну из трех причин: (1) разрастание надкостницы; (2) сдавление нервов или спинного мозга; или (3) появление аномальной кости вблизи сустава. Может поражаться любая часть скелета, но чаще других в процесс вовлекаются череп, позвоночник, большеберцовые и, вероятно, тазовые кости. Кожа над пораженными костями может быть теплой на ощупь, а при поражении многих костей гиперваскуляризация иногда достигает такой степени, что открываются артериовенозные шунты. Это обуслови-

ваает гипердинамический тип кровообращения и развитие застойной сердечной недостаточности в наиболее тяжелых случаях.

Болезнь Педжета можно, вероятно, рассматривать как предраковую стадию, но частота остеогенной саркомы или (реже) фибросаркомы в этих случаях не превышает 1 %.

Обследование

1. Уровень кальция в сыворотке обычно нормален, хотя у менее подвижных больных с множественным поражением костей может усиливаться остеолиз, приводящий к гиперкальциемии, гиперкальциурии и (в последующем) нефролитиазу. Уровень щелочной фосфатазы в сыворотке при множественном поражении костей обычно повышен пропорционально массе пораженной ткани, но при поражении одной кости довольно часто остается нормаль-

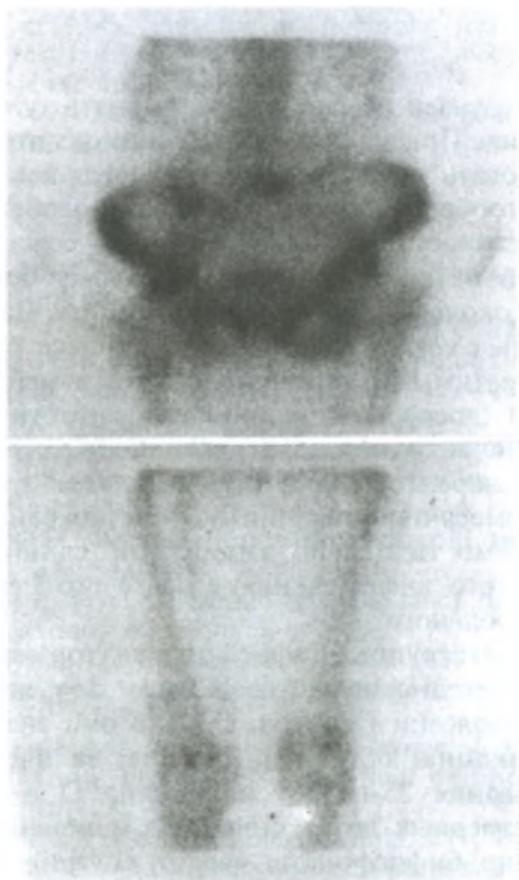


Рис. 10.11. Сканирование скелета с технецием, демонстрирующее высокую концентрацию изотопа в очагах болезни Педжета (только в тазовых костях).

ным. Щелочная фосфатаза является полезным маркером активности заболевания, и по динамике ее уровня можно судить об эффективности лечения.

2. Рентгенологические исследования обнаруживают различные изменения, включая потерю трабекулярной структуры и прозрачные участки кости, но преимущественно выявляются увеличение плотности и деформации. Единственное, с чем можно спутать такие изменения, — это множественные костные метастазы склеротического типа, которые особенно характерны для рака предстательной и молочной желез.

3. Радиоизотопное сканирование — более чувствительный метод выявления костных поражений, чем рентгенологическое исследование; путем количественной оценки поглощения изотопа можно судить о реакции на лечение, но для ведения больных это не имеет особого значения (рис. 10.11).

Лечение

В большинстве случаев необходимо применять ту или иную форму обезболивания. При наличии болей или симптомов сдавления можно использовать существующие в настоящее время методы замедления кругооборота костной ткани и (особенно) снижения активности остеокластов и остеобластов. К сожалению, многие из этих методов не снимают боль, поскольку болезнь Педжета часто поражает околосуставные участки костей. Даже в не слишком запущенных случаях вовлечение в процесс суставов сопровождается необратимыми дегенеративными изменениями.

Кальцитонин (лососевый, свиной или синтетический человеческий) специфически подавляет активность остеокластов. Его нужно вводить парентерально, причем вначале ежедневно, но даже при многомесячной терапии эффект сохраняется короткое время. Необходимо тщательно взвесить не слишком очевидные преимущества этого вида лечения в свете его неудобства и дороговизны для больного.

Соединения из группы бифосфонатов тормозят активность остеокластов и сегодня являются самыми эффективными средствами лечения болезни Педжета. Однако они значительно угнетают кальцификацию остеоида (отчасти за счет торможения 1-гидроксилирования 25-гидроксивитамина D в почках) и при введении в чрезмерных дозах вызывают изменения типа остеомаляции. Обычно бифосфонаты вводят внутривенно ежедневно или еженедельно в течение определенного времени, периодически проверяя их клинический и биохимический эффект. Недавно выяснилось, что пероральный прием бифосфонатов (алендрона-

та и клодроната) вызывает аналогичные клинические и биохимические сдвиги.

Цитотоксические средства, такие как актиномицин D и митрамицин, ингибируют синтез РНК в гиперактивных остеоклестах и эффективно снимают боль. Однако они оказывают нефро- и гепатотоксическое действие и поэтому применяются редко. Небольшое значение в терапии болезни Педжета имеет и облечение, которое, возможно, также тормозит синтез РНК.

Пока нет никаких доказательств того, что любая форма лечения этого заболевания препятствует наблюдаемому иногда переходу его в злокачественную стадию.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

ФИЗИОЛОГИЯ

- Orloff, J. J., Reddy, D., De Papp, A., Yang, K. H., Soifer, N. E., and Stewart, A. F.* (1994). Parathyroid hormone-related protein as a prohormone: posttranscriptional processing and receptor interactions. *Endocrine Reviews*, **15**, 40–60.
- Walters, M. R.* (1992). Newly identified action of Vitamin D endocrine system. *Endocrine Reviews*, **13**, 719–64.

КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

- Bilezikian, J. P.* (1993). Management of hypercalcaemia. *Journal of Endocrinology and Metabolism*, **77**, 1445–9.
- Finch, P. J., Ang, L., Eastwood, J. B., and Maxwell, J. D.* (1992). Clinical and histological spectrum of osteomalacia among Asians in south London. *Quarterly Journal of Medicine*, **83**, 439–48.
- Fraser, D. R.* (1995). Vitamin D. *Lancet*, **345**, 104–7.
- Gutierrez, G. E. Poser, J. W., Katz, M. S., et al.* (1990). Mechanism of hypercalcaemia of malignancy. *Clinical Endocrinology and Metabolism*, **4**, 119–38.
- Heath, D. A.* (1995). Localization of parathyroid tumours. *Clinical Endocrinology*, **43**, 523–4.
- Mundy, G. R.* (1988). Hypercalcaemia of malignancy revisited. *Journal of Clinical Investigation*, **82**, 1–6.
- Nuovo, M. A., Dorfman, H. D., Sun, C. C. et al.* (1989). Tumor-associated osteomalacia and rickets. *American Journal of Surgery and Pathology*, **13**, 588–94.
- Pols, H. A. P., Birkenhaeger, J. C., and Van Leeuwen, J. P.* (1994). Vitamin D analogues: from molecule to clinical application. *Clinical Endocrinology*, **40**, 285–92.
- Rebel, A.* (1987). Paget's disease. *Clinical Orthop.* **217**, 2–170.
- Recker, R. R.* (1993). Current therapy for osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, **76**, 14–16.
- Riggs, B. L. and Melton, L. J.* (1993). The prevention and treatment of osteoporosis. *New England Journal Medicine*, **327**, 620–7.

Поджелудочная железа (1): регуляция обмена веществ, сахарный диабет и гипогликемия

ФИЗИОЛОГИЯ

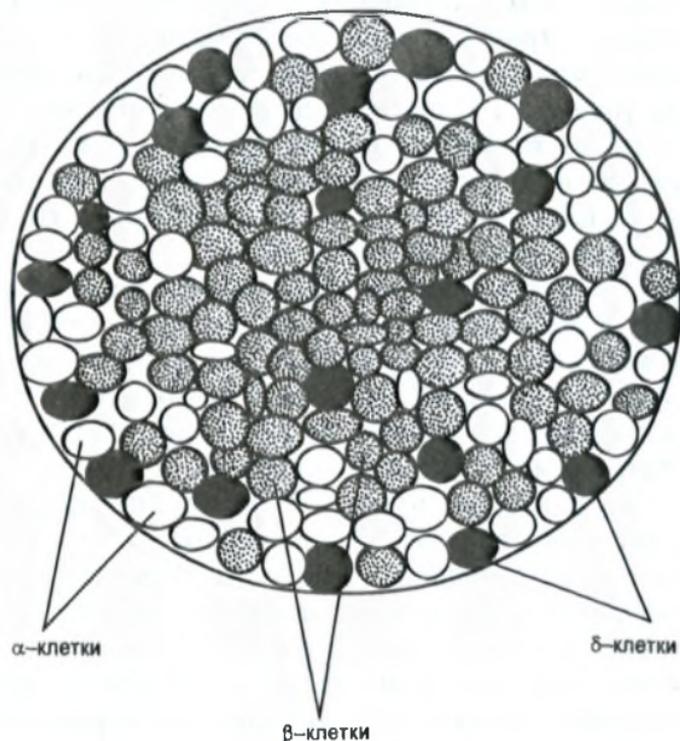
Поджелудочная железа обладает как экзокринной, так и эндокринной функцией. Последняя осуществляется островками Лангерганса, небольшими рассеянными по всей железе скоплениями эндокринной ткани, которые были впервые описаны Лангергансом в 1869 г. На долю этих островков приходится менее 2 % ткани железы, но продукты их эндокринной секреции играют важнейшую роль, особенно в регуляции уровня глюкозы в крови. Двумя главными гормонами, которые вырабатываются островковыми клетками, являются инсулин и глюкагон. В островках найдены и другие физиологически активные полипептидные гормоны, к которым относятся соматостатин и панкреатический полипептид (ПП).

Анатомия, гистология и эмбриология

Поджелудочная железа развивается из энтодермы передней кишки вблизи места ее соединения со средней кишкой; дорсальный и вентральный выросты передней кишки образуют типичную экзокринную железу, сохраняющую связь с пищеварительным каналом. Внутри этой ткани появляются изолированные скопления клеток, которые и представляют собой островки Лангерганса. Они присутствуют во всех отделах железы, но особенно много их в хвостовой части. Артериальная кровь поступает в железу по селезеночной, печеночной и верхней брыжеечной артериям, а венозная кровь оттекает прямо в воротную вену, т. е. попадает непосредственно в печень. Иннервирующие поджелудочную железу волокна оканчиваются и на островковых, и на экзокринных клетках.

В эндокринном отделе поджелудочной железы человека найдены клетки трех основных видов, которые носят названия α -, β - и δ -клеток (или А-, В- и D-клеток). Клетки α и β синтезируют, запасают и секретируют гормоны инсулин и глюкагон соответственно, а δ -клетки вырабатывают соматостатин (соматотро-

Островок Лангерганса



Паракринная регуляция



Рис. 11.1. Схема расположения различных клеток в островке Лангерганса поджелудочной железы (поперечный срез); в нижней части рисунка — возможные паракринные взаимодействия между соседними клетками панкреатического островка.

пинингибирующий гормон, см. главу 4). У человека α - и δ -клетки расположены на периферии островков, окружая β -клетки, на долю которых приходится примерно 60 % всех островковых клеток (рис. 11.1). В цитоплазме клеток всех трех типов, помимо обычных включений (шероховатая эндоплазматическая сеть, комплекс Гольджи и микротрубочки), содержатся секреторные гранулы. Количество гранул в α -клетках больше, чем в β -клетках, но они обычно имеют меньшие размеры и большую плотность, чем гранулы β -клеток. Клетки δ содержат множество более однородных и менее плотных гранул, чем α - и β -клетки. Четвертый вид островковых клеток, так называемые F-клетки, беспорядочно рассеяны по всему островку; они вырабатывают панкреатический полипептид (см. главу 12).

Между различными клетками островков имеются щелевидные контакты, через которые могут осуществляться прямые межклеточные взаимодействия, т. е. перемещение ионов и небольших молекул из клетки в клетку. Таким образом, при стимуляции одной клетки она может влиять на соседние. В островках существуют и плотные межклеточные контакты (непостоянные участки слияния наружных клеточных мембран), которые, вероятно, создают изолированные межклеточные пространства, отделяя их от остальной интерстициальной жидкости. В результате гормоны, секретлируемые определенными островковыми клетками, могут концентрироваться в этих временно изолированных отсеках и оказывать более мощное влияние на секреторные процессы в других островковых клетках (так называемая паракринная регуляция). Физиологическое значение паракринной регуляции островковых клеток остается неясным, поскольку даже те крайне малые концентрации панкреатических гормонов, которые присутствуют в крови, вполне способны влиять на секрецию других островковых клеток. Местное кровообращение в каждом островке представляется не менее важным путем влияния соседних клеток друг на друга, причем кровоток направлен из центральных участков островка (от β -клеток) к его периферии (к α -клеткам).

Вблизи клеток всех трех типов оканчиваются немиелинизированные волокна симпатических и парасимпатических нервов, образующих, по-видимому, настоящие синапсы. Базальные мембраны островков отделяют их от мембран капилляров; поэтому гормоны, выделяемые любой группой клеток, прежде чем попасть в общий кровоток, должны проникнуть через эти две мембраны.

Перед более подробным рассмотрением гормонов поджелудочной железы следует вкратце проанализировать роль глюкозы в организме и значение регуляции ее уровня в крови.

Регуляция уровня глюкозы в крови

Глюкоза представляет собой жизненно необходимый энергетический субстрат: она служит почти единственным источником энергии для центральной нервной системы. Нейроны содержат очень небольшое количество гликогена (в форме которого запасается глюкоза), и головной мозг не концентрирует глюкозу из общего кровотока. Поэтому возникает необходимость постоянного поддержания градиента концентрации глюкозы, направленного от крови к внеклеточной жидкости головного мозга и нейронам, и существует специальная система белковых переносчиков глюкозы через клеточные мембраны GLUT. В норме концентрация глюкозы в крови удерживается в относительно узких границах (примерно от 4 до 8 ммоль/л). В клетках глюкоза метаболизируется гликолитическими ферментами. Ключевым продуктом является пируват, поступающий в цикл трикарбоновых кислот (ТКК), который служит источником аденозинтрифосфата (АТФ). Большинство клеток в той или иной степени способны запасать глюкозу в виде гликогена (гликогенез) и расщеплять его до глюкозы (гликогенолиз), которая используется для их собственных нужд. Однако фермент, необходимый для возвращения глюкозы в кровь (глюкозо-6-фосфатаза), присутствует только в печени и почках. Кроме того, печень и почки — это единственные органы, способные синтезировать глюкозу из неуглеводных предшественников, таких как глицерин, лактат и некоторые глюкогенные аминокислоты (особенно аланин), в ходе процесса, называемого глюконеогенезом. Почки в заметной степени пополняют запасы глюкозы в крови только в условиях голодания, а в нормальных условиях основная роль в этом отношении принадлежит печени. Мышцы способны либо запасать, либо использовать глюкозу, превращая ее в лактат; этот метаболит поступает в общий кровоток, а оттуда — в печень, где он служит предшественником глюконеогенеза. При голодании мышцы практически перестают утилизировать глюкозу; источником энергии для них становятся жирные кислоты, а протеолиз обеспечивает образование аминокислот (в частности, аланина), которые также вступают на путь глюконеогенеза в печени. При голодании и жировая ткань перестает утилизировать глюкозу и обеспечивается энергией окисления жирных кислот (рис. 11.2). Таким образом, именно печень играет главную роль в снабжении головного мозга глюкозой, от которой зависит его нормальная функция. В мозге глюкоза окисляется до углекислоты и воды. Присутствующие в крови кетонные тела (ацетоуксусная кислота, дигидроксимаглевая кислота и ацетон), которые образуются в периферических клетках из ацетилкоэнзима А, также могут утилизироваться головным моз-

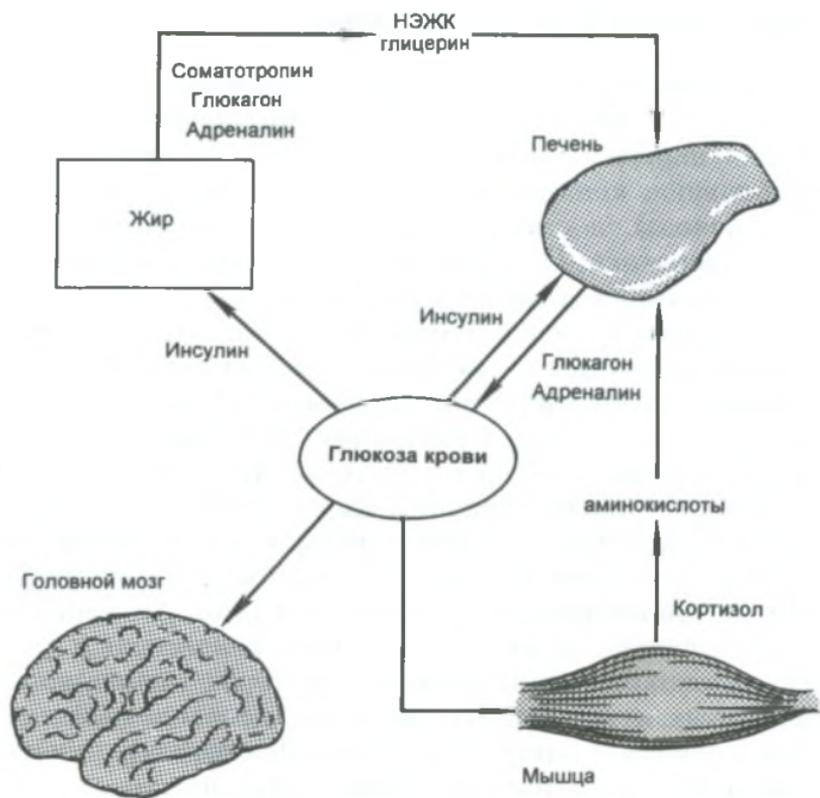


Рис. 11.2. Схема гормональной регуляции обмена глюкозы и ее распределения по основным тканям организма.

гом. Значение этих субстратов особенно возрастает при длительном голодании.

Этот краткий анализ ясно показывает, что поддержание стабильной концентрации глюкозы в крови жизненно важно для нормального функционирования организма, особенно центральной нервной системы. Действительно, снижение концентрации глюкозы в крови наблюдается достаточно редко, поскольку целый ряд эндокринных систем регулирует обмен веществ таким образом, чтобы ее концентрация в крови удерживалась на постоянном уровне. Из множества известных гормонов, способных влиять на концентрацию глюкозы в крови, почти все действуют на обмен веществ так, что ее концентрация *увеличивается*. К таким (глюкогенным) гормонам относятся быстродействующие катехоламины (адреналин и норадреналин) и глюкагон, а также медленнее действующие глюкокортикоиды (кортизол) и некоторые гормоны гипофиза (в частности, соматотропин). Противоположным эффектом обладает лишь один гормон — инсулин, который *снижает* концентрацию глюкозы в крови. Тем не менее ему принадлежит важнейшая роль в регуляции уровня глюкозы



Рис. 11.3. Основные пути метаболизма глюкозы. (АТФ — аденозинтрифосфат; цикл ЦТК — цикл трикарбоновых кислот.)

в крови, не говоря уже о других существенных метаболических эффектах этого гормона. Необходимо помнить, что при любом снижении секреции или ослаблении действия инсулина концентрация глюкозы в крови возрастает.

Именно недостаточность инсулина чаще всего обуславливает сахарный диабет, основным проявлением которого является повышенная концентрация глюкозы в крови. Это заболевание обычно характеризуется либо снижением продукции инсулина, либо нарушением чувствительности тканей к этому гормону. Дополнительную роль играет относительное повышение уровня глюкагона.

Неудивительно, что секреция многочисленных гормонов, регулирующих уровень глюкозы в крови, контролируется нервными влияниями (см. ниже).

Основные пути метаболизма глюкозы, в ходе которых образуется либо энергия в форме АТФ (гликолиз), либо запас энергетического субстрата (гликогенез), показаны на рис. 11.3. При-

нительно к сахарному диабету краткого упоминания заслуживают еще два пути метаболизма глюкозы — гликозилирование белков и полиольный путь.

Гликозилирование белков

Некоторые белки уже в норме содержат углеводный компонент, причем процесс их гликозилирования контролируется специфическими ферментами (например, образование гликопротеиновых гормонов аденогипофиза). Однако может происходить и неферментативное гликозилирование (гликирование) белков, которое тем выраженнее, чем выше концентрация глюкозы в крови. Поэтому при хроническом повышении уровня глюкозы количество гликированного гемоглобина становится надежным показателем качества регуляции метаболизма глюкозы.

Полиольный путь

Под влиянием фермента альдозоредуктазы глюкоза может превращаться в многоатомный спирт сорбитол (полиольный путь). Этот фермент присутствует в сетчатке и хрусталике глаза, почках, шванновских клетках и аорте, т. е. во всех тех тканях, которые часто поражаются при сахарном диабете. Сорбитол может затем медленно окисляться до фруктозы. В тканях, содержащих альдозоредуктазу (например, в сетчатке и хрусталике), накопление сорбитола приводит к изменению осмотического давления, в результате чего они вначале набухают, а затем в них ингибируется Na^+, K^+ -АТФаза. Этот процесс наряду с гликозилированием белков хрусталика может лежать в основе таких осложнений хронического диабета, как ретинопатия и катаракта.

Панкреатические гормоны

В этой главе рассматриваются только основные гормоны поджелудочной железы — инсулин и глюкагон (а также соматостатин), но из вышеприведенного анализа механизмов регуляции уровня глюкозы в крови должно быть ясно, что физиологическое и клиническое значение имеют и другие эндокринные системы, которые при необходимости также упоминаются.

Инсулин

Синтез, запасание и секреция

Инсулин синтезируется в β -клетках; начальным продуктом трансляции информационной РНК является крупная молекула-предшественник, называемая пре-проинсулином (приблизительно 12 кДа). При вхождении этой молекулы в шероховатую эндоплазматическую сеть от нее отщепляется сигнальная (лидерная) последовательность из 23 аминокислот. Оставшаяся молекула предшественника носит название проинсулина и представляет собой одноцепочечный полипептид, состоящий из 86 аминокислот (примерно 9 кДа), который спонтанно сворачивается таким образом, что внутри молекулы образуются два дисульфидных мостика. В комплексе Гольджи происходит упаковка проинсулина в гранулы, и в них осуществляется его протеолиз с образованием

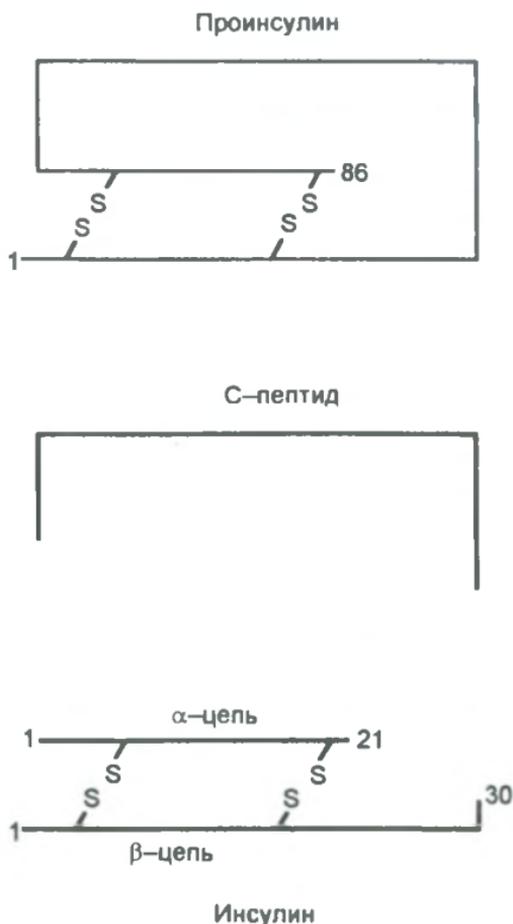


Рис. 11.4. Схема строения проинсулина и образующихся из него С-пептида и инсулина.

инсулина (примерно 5,8 кДа) и соединительного пептида (С-пептида). Молекула инсулина состоит из α -цепи (21 аминокислота) и β -цепи (30 аминокислот), связанных друг с другом дисульфидными мостиками (рис. 11.4). Ген инсулина у человека расположен на 11-й хромосоме.

Инсулин хранится в гранулах, причем частично — в виде полимера и частично — в комплексе с цинком. Клетки поджелудочной железы в норме содержат достаточно большие запасы инсулина (примерно в 10 раз превышающие суточные потребности). Между синтезом и запасанием гормона, с одной стороны, и его секрецией, с другой, нет прямого сопряжения; иными словами, эти процессы регулируются независимо друг от друга.

Выброс содержимого гранул (инсулина и С-пептида в эквивалентных количествах) путем экзоцитоза в портальную кровь является кальцийзависимым процессом, в котором, по всей вероятности, принимают участие микротрубочки. Существует два вида секреции инсулина — базальная и стимулированная. Базальная секреция сохраняется даже во время голодания, когда уровень глюкозы в крови может быть ниже 4—5 ммоль/л. Секреция инсулина β -клетками возрастает под действием многих стимулов, но все они (как следует из наблюдений *in vitro*) эффективны лишь при наличии определенного количества глюкозы. Подробнее эти стимулы рассматриваются в разделе, посвященном регуляции секреции инсулина. Секреция инсулина сопровождается изменением потенциала плазматической мембраны. Колебания внеклеточной концентрации глюкозы в физиологических пределах меняют частоту потенциалов действия, отводимых от клеток; повышение или снижение уровня глюкозы в перфузионной жидкости (в экспериментах *in vitro*) соответственно увеличивает или уменьшает число регистрируемых потенциалов действия.

Современная точка зрения на механизм секреции инсулина заключается в том, что стимул (например, повышение концентрации глюкозы в крови) увеличивает поступление ионов кальция в β -клетку, что связано, очевидно, с деполяризацией ее мембраны. При возрастании внутриклеточной концентрации кальция запускается некий сократительный процесс, в котором, по-видимому, участвует сеть микротрубочек, обеспечивающая перемещение гранул от центра клетки к ее плазматической мембране. В процессе секреции принимает участие и второй посредник, цАМФ; он скорее всего модулирует реакцию островковой клетки на первичный стимул. Сама секреция инсулина осуществляется путем экзоцитоза, при котором происходит слияние мембран гранул с клеточной мембраной, а затем — выброс содержимого гранул в окружающую клетку жидкость. Какая-то часть

инсулина может секретироваться и другими путями, в том числе путем внутриклеточного разрыва гранул или выделения гормона из растворимого цитоплазматического запаса. Период полужизни инсулина в плазме составляет примерно 5 мин, причем наибольшая часть разрушается в печени и почках (главным образом путем отщепления цепей друг от друга).

Вместе с инсулином выделяется и некоторое количество проинсулина: на его долю приходится примерно 15% общей инсулиноподобной иммунореактивности плазмы. Биологической активностью проинсулина (составляющей приблизительно 7% от активности инсулина) можно пренебречь. К другим веществам, обладающим инсулиноподобной активностью, относятся соматомедины, которые называются также инсулиноподобными факторами роста I и II (ИФР-I и ИФР-II). Они синтезируются в печени, главным образом под влиянием аденогипофизарного соматотропина (гормона роста) (см. главы 4 и 13).

Эффекты

Инсулин прежде всего регулирует процессы обмена веществ, причем главным образом — концентрацию глюкозы в крови. В своих тканях-мишенях он влияет как на мембранные, так и на внутриклеточные процессы. Некоторые из его эффектов перечислены в табл. 11.1.

Таблица 11.1. Некоторые эффекты инсулина

Мембранные эффекты

1. Стимуляция транспорта глюкозы (и некоторых других моносахаридов)
2. Стимуляция транспорта аминокислот (особенно аргинина)
3. Стимуляция транспорта жирных кислот
4. Стимуляция поглощения клеткой K^+ и Mg^{2+}

Внутриклеточные эффекты

1. Стимуляция синтеза РНК и ДНК
2. Стимуляция синтеза белка
3. Усиленная стимуляция гликогенсинтазы (гликогенез)
4. Стимуляция глюкокиназы
5. Ингибирование глюкозо-6-фосфатазы
6. Стимуляция липогенеза
7. Ингибирование липолиза (ингибирование синтеза цАМФ)
8. Стимуляция синтеза жирных кислот*
9. Активация Mg^{2+} -стимулируемой Na^+/K^+ -АТФазы*

* Значение этих эффектов инсулина мало изучено.

Попав в клетку, глюкоза быстро превращается в глюкозо-6-фосфат, поэтому ее внутриклеточная концентрация остается крайне низкой. Уровень глюкозы в артериальной крови в норме поддерживается в пределах 4—8 ммоль/л (72 — 144 мг/100 мл), так что по обе стороны клеточной мембраны всегда существует градиент ее концентраций. Несмотря на это, однако, простая диффузия обеспечивает поступление в большинство клеток лишь небольшого количества глюкозы, которого явно недостаточно для удовлетворения их метаболических потребностей (даже при возрастании концентрационного градиента, как это имеет место при высокой гипергликемии). В присутствии же инсулина проникновение глюкозы в клетки резко усиливается. Этот эффект инсулина проявляется лишь при наличии концентрационного градиента глюкозы, конкурентно ингибируется другими моносахаридами (например, галактозой) и следует кинетике насыщаемого процесса. Таким образом, инсулин стимулирует процесс облегченной диффузии глюкозы, который осуществляется при участии чувствительных к гормону белковых транспортеров глюкозы (GLUT), расположенных на клеточной мембране. Эти транспортеры способны переносить глюкозу через клеточную мембрану в обоих направлениях, но ее поток зависит от концентрационного градиента, который направлен из внеклеточного пространства во внутриклеточное. В разных клетках найдены многочисленные GLUT, но инсулинзависимым является только один из этих белков — GLUT4, и именно он присутствует в мембранах клеток скелетных и сердечных мышц, а также жировой ткани.

Некоторые ткани полностью удовлетворяют свои потребности в глюкозе за счет инсулиннезависимых механизмов. Например, в клетки печени и центральной нервной системы глюкоза попадает с помощью инсулиннезависимых GLUT, и поглощение глюкозы этими тканями зависит только от ее уровня в крови. Кроме того, мембрану эритроцитов, клеток почек и кишечника глюкоза пересекает вместе с ионами натрия, которые поступают в клетки путем пассивной диффузии по градиенту концентрации.

Инсулин влияет и на внутриклеточные процессы обмена веществ. В печеночных и других клетках он стимулирует синтез гликогена, повышая активность гликогенсинтазы, что ускоряет включение гликозильных остатков в гликоген. Инсулин повышает также активность печеночной глюкокиназы; этот фермент катализирует фосфорилирование глюкозы (с образованием глюкозо-6-фосфата). Одновременно гормон ингибирует печеночную фосфатазу, которая дефосфорилирует глюкозо-6-фосфат, с образованием свободной глюкозы. Такие изменения активности

печеночных ферментов обуславливают снижение продукции глюкозы и наряду со стимуляцией поглощения глюкозы периферическими клетками определяют снижение уровня глюкозы в крови, возникающее под влиянием инсулина. Возрастающая под действием инсулина утилизация глюкозы клетками обеспечивает сохранение запасов других внутриклеточных энергетических субстратов, таких как жиры и белки.

Белковый обмен

Инсулин стимулирует не только активный транспорт аминокислот в периферические клетки, но и непосредственно синтез белка. Поскольку эти два эффекта могут не зависеть друг от друга, инсулин влияет, очевидно, не только на клеточную мембрану, но и на внутриклеточные процессы. Стимуляции синтеза белка предшествует возрастание активности мРНК. Поскольку инсулин с трудом проходит сквозь мембраны клеток, в механизме его ядерного эффекта должен принимать участие второй посредник. Синтез белка под действием инсулина усиливается и вследствие возрастания количества поступающих в клетку аминокислот. С другой стороны, возрастание утилизации глюкозы замедляет распад белка. Ускорение синтеза и замедление распада белка под влиянием инсулина приводят к увеличению белковых запасов в клетке.

Все эти эффекты определяют важнейшую роль инсулина в регуляции процессов роста и развития.

Жировой обмен

Инсулин стимулирует поглощение и окисление глюкозы клетками жировой ткани. Он также стимулирует синтез липопротеиновой липазы в эндотелиальных клетках. Этот фермент катализирует гидролиз триглицеридов, связанных с липопротеинами крови, и способствует поступлению жирных кислот в адипоциты. Наряду с прямой стимуляцией липогенеза в печени и жировой ткани это приводит к увеличению запасов жира. Кроме того, инсулин ингибирует опосредуемый цАМФ липолиз, тормозя гормончувствительную внутриклеточную липопротеиновую липазу.

Калий

Присутствие инсулина необходимо для поддержания внутриклеточной концентрации ионов калия; этот эффект, по всей вероятности, является следствием прямого влияния гормона на клеточную мембрану.

Механизм действия

Инсулин связывается специфическими димерными рецепторами, находящимися на мембранах клеток-мишеней и обладающими тирозинкиназной активностью (рис. 11.5). Эти рецепторы принадлежат к семейству близких белков, включающему также рецепторы ИФР-I и ИФР-II, с которыми у них имеется некоторая гомология. В каждом рецепторе различают внеклеточный, трансмембранный и внутриклеточный домены, причем последнему присуща тирозинкиназная активность. Внеклеточные домены определяют специфичность связывания рецепторов с различными молекулами (лигандами) и, хотя основным лигандом инсулиновых рецепторов является именно инсулин, они в какой-то степени связывают также ИФР-I и ИФР-II. Этим (по крайней мере частично) объясняется некоторая общность эффектов инсулина, ИФР-I и ИФР-II.

Сразу же после связывания гормона со своим рецептором тирозинкиназа активируется, что приводит к фосфорилирова-

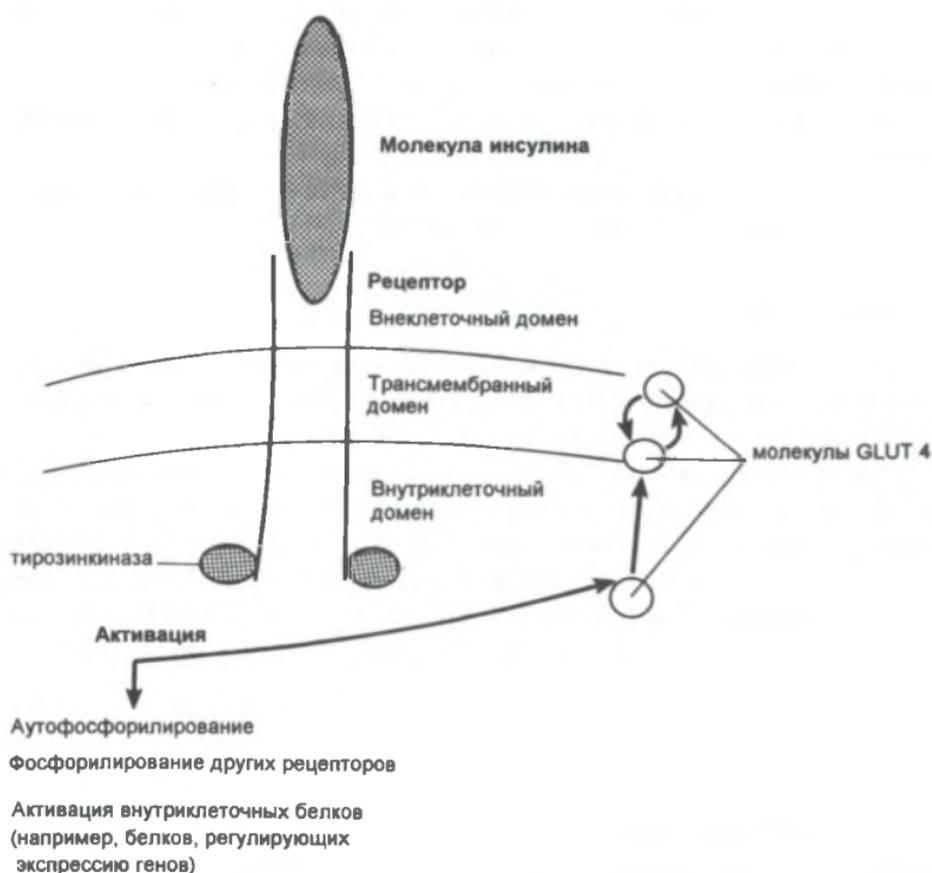


Рис. 11.5. Димерный рецептор инсулина и последствия инсулиновой активации тирозинкиназы (GLUT — транспортер глюкозы).

нию внутриклеточных белков, опосредующих различные эффекты инсулина. В результате аутофосфорилирования рецепторов тирозинкиназы и перекрестного фосфорилирования соседних рецепторов (например, рецепторов ИФР-I) первоначальный сигнал усиливается (амплифицируется). Некоторые эффекты гормона могут быть следствием его прямого влияния на клеточную мембрану. Однако перемещение (транслокация) транспортеров глюкозы из внутриклеточных участков к плазматической мембране свидетельствует о том, что в изменении некоторых чисто мембранных процессов (например, транспорта глюкозы) участвуют и внутриклеточные механизмы действия инсулина.

Изменение же внутриклеточных процессов под влиянием этого гормона, почти наверняка, связано с системами вторых посредников. Так, липолиз в жировой ткани требует повышения внутриклеточной концентрации цАМФ, и блокирующее липолиз действие инсулина, возможно, опосредуется торможением синтеза цАМФ. Инсулин снижает уровень цАМФ и в печеночных клетках, тем самым тормозя гликогенолиз и глюконеогенез. Многочисленные исследования посвящены участию в действии инсулина и других вторых посредников, таких как цГМФ и ионы кальция, но их роль изучена хуже.

Наконец, имеются данные о возможности «интернализации» инсулин-рецепторного комплекса путем эндоцитоза. При этом инсулин может инактивироваться за счет протеолиза или расщепления дисульфидных связей, а рецептор — возвращаться обратно в мембрану или разрушаться. Этот процесс, возможно, играет особую роль в регуляции количества рецепторов. Между количеством инсулиновых рецепторов и концентрацией инсулина существует отрицательная корреляция. Например, при сахарном диабете II типа (инсулиннезависимом) на фоне возрастания концентрации инсулина в плазме количество рецепторов в жировой ткани может быть снижено («снижающая регуляция»), что и обуславливает тканевую нечувствительность к гормону (см. разделы, посвященные сахарному диабету).

Регуляция секреции

В регуляции секреции инсулина β -клетками взаимодействует множество стимуляторных и ингибиторных влияний (рис. 11.6). Как уже упоминалось, инсулин секретруется даже в отсутствие каких-либо специфических стимулов, но и эта базальная секреция может частично отражать реакцию β -клеток на какой-то неизвестный стимул. В условиях же явной стимуляции происходит двухфазная секреция инсулина: в первые секунды она возрастает (немедленная реакция), затем снижается, после чего наблюдает-



Рис. 11.6. Регуляция продукции инсулина.

ся повторное, более медленное ее увеличение, которое может продолжаться довольно долго. Первым секретируется уже готовый инсулин, находящийся в тех гранулах, которые расположены максимально близко к клеточной мембране. Во вторую фазу выделяется инсулин из менее доступного внутриклеточного запаса. По мере продолжения стимуляции этот запас, вероятно, пополняется заново синтезируемым гормоном.

Главным стимулом к секреции инсулина служит повышение концентрации глюкозы в крови. При возрастании ее уровня выше 4 ммоль/л усиливается не только секреция, но и синтез новых молекул гормона. Пока точно неизвестно, каким образом изменения внеклеточного уровня глюкозы влияют на синтез и секрецию инсулина, хотя важную роль играет, по-видимому, сам метаболизм глюкозы в островковых клетках. Предполагается также существование специального рецептора глюкозы на мембране β -клеток, но обнаружить его до сих пор не удалось. Мощны-

ми стимуляторами секреции инсулина являются и некоторые аминокислоты (например, аргинин). Что же касается жирных кислот, то у человека они обладают лишь слабым стимулирующим эффектом и поэтому вряд ли играют существенную роль в регуляции секреции инсулина.

Важное участие в этом процессе принимает автономная нервная система. Стимуляция симпатических нервов угнетает секрецию инсулина через α -рецепторы, расположенные на мембране β -клеток. С другой стороны, активация β -рецепторов, по-видимому, усиливает секрецию инсулина, но лишь в ответ на действие других стимулов. Это означает, что при активации β -рецепторов возрастает содержание легко мобилизуемого гормона. Тем не менее преобладающий эффект симпатической стимуляции — ингибиторный. Стимуляция парасимпатических волокон оказывает противоположное действие; она усиливает секрецию инсулина.

Торможение секреции инсулина при стрессе опосредуется, по всей вероятности, повышением симпатической активности. Поскольку стресс сопровождается повышенной секрецией глюкокортикоидов (например, катехоламинов, кортизола, соматотропина), которые повышают концентрацию глюкозы в крови, неудивительно, что секреция инсулина (противодействующего влиянию этих гормонов) при этом тормозится. Упомянутые эффектные пути опосредуют влияние центральной нервной системы на секрецию инсулина и тем самым на уровень глюкозы в крови.

На секрецию инсулина влияют многие гормоны, причем эффект некоторых из них (по крайней мере отчасти) оказывается непрямым, т. е. связанным с вызываемым ими повышением концентрации глюкозы в крови. Одним из таких гормонов, который косвенно усиливает секрецию инсулина, является соматотропин. Механизм влияния катехоламинов (адреналина и норадреналина) более сложен (см. выше), но в их действии, несомненно, преобладает ингибиторный эффект, опосредуемый α -рецепторами и приводящий к повышению уровня глюкозы в крови. Стимулирующим действием на секрецию инсулина обладают глюкокортикоиды, эстрогены и прогестерон; их эффект отчасти связан со снижением чувствительности периферических тканей к инсулину, в результате чего возрастает основной стимул к секреции этого гормона — уровень глюкозы в крови.

Секрецию инсулина усиливают и гормоны желудочно-кишечного тракта, такие как гастрин, секретин и панкреозимин-холецистокинин. Действительно, пероральный прием глюкозы вызывает больший прирост секреции инсулина, чем внутривенное введение того же ее количества. По-видимому, действие гормо-

нов желудочно-кишечного тракта «подготавливает» инсулиновую систему к предстоящему при еде внезапному возрастанию уровня глюкозы в портальной крови и значительно увеличивает количество инсулина, выделяющегося в ответ на данное количество глюкозы.

На секрецию инсулина влияют и другие островковые гормоны — глюкагон и соматостатин. Они могут поступать к β -клеткам с кровью, но скорее всего эти гормоны действуют местно. Действительно, концентрация этих гормонов (особенно соматостатина) в интерстициальном пространстве островков намного превышает их уровень в крови. Поэтому в регуляции секреции инсулина значительная роль могла бы принадлежать паракринным эффектам.

Глюкагон

Синтез, запасание и секреция

Глюкагон представляет собой полипептид, состоящий из 29 аминокислот (приблизительно 3,5 кДа), который синтезируется в α -клетках островков Лангерганса. Синтез глюкагона происходит на рибосомах шероховатой эндоплазматической сети; вначале образуется крупный предшественник, пре-проглюкагон, который в комплексе Гольджи превращается в проглюкагон, а затем в глюкагон. Запасы гормона хранятся в цитоплазматических гранулах и выделяются путем экзоцитоза.

Помимо поджелудочной железы, различные формы иммунореактивного глюкагона (ИРГ) присутствуют в плазме крови и некоторых других тканях, таких как дно желудка (по крайней мере у собак). Они включают не только сам глюкагон, но и его предшественники и продукты деградации.

Эффекты

Глюкагон влияет на углеводный, белковый и жировой обмен, и главным результатом его действия является повышение концентрации глюкозы в крови. В периоды голодания именно этому гормону принадлежит ключевая роль в поддержании нужного уровня доступных энергетических субстратов в крови.

Углеводы

Глюкагон стимулирует гликогенолиз в печени, что приводит к увеличению образования глюкозы, которая может поступать в общий кровоток. Одновременно гормон усиливает и печеночный глюконеогенез.

Белки

Глюкагон (по крайней мере в опытах *in vitro*) стимулирует транспорт различных глюкогенных аминокислот в печень. Этот эффект должен играть важную роль в активации глюконеогенеза в печеночной ткани.

Жиры

Чувствительная к глюкагону липаза усиливает липолиз в жировой ткани, вследствие чего в плазме возрастает уровень жирных кислот и глицерина. Глицерин может служить предшественником печеночного глюконеогенеза, а жирные кислоты способны превращаться в кетонные тела, утилизация которых в качестве энергетического субстрата сберегает глюкозу.

Механизм действия

Глюкагон связывается со специфическими рецепторами, расположенными на плазматической мембране клеток-мишеней. Эффектам глюкагона в печеночной и жировой тканях предшествуют активация аденилциклазы и увеличение концентрации цАМФ в цитоплазме. Считается, что он опосредует все эффекты глюкагона.

Регуляция секреции

В отличие от инсулина значительные количества глюкагона секретируются и в базальных условиях. Гипергликемия тормозит, а гипогликемия усиливает секрецию этого гормона, хотя механизм, посредством которого изменения концентрации глюкозы в крови влияют на его секрецию, остается неясным. Значительное влияние на секрецию глюкагона оказывают не только сниженные уровни глюкозы в крови, но и другие стимулы.

Выделение глюкагона возрастает при действии различных аминокислот (например, аргинина, аланина). Интересно, что эти же аминокислоты стимулируют и секрецию инсулина. Телеологическое объяснение этого внешне парадоксального факта сводится к тому, что глюкагон, противодействуя влиянию инсулина на уровень глюкозы в крови, сохраняет возможность его стимулирующего действия на проникновение в клетки аминокислот и синтез белка. Имеются некоторые данные, свидетельствующие о том, что снижение уровня жирных кислот в крови также сопровождается усилением секреции глюкагона, тогда как гиперлипидемия несколько снижает концентрацию глюкагона в плазме. Физиологическое значение этих эффектов, однако, остается недоказанным (рис. 11.7).

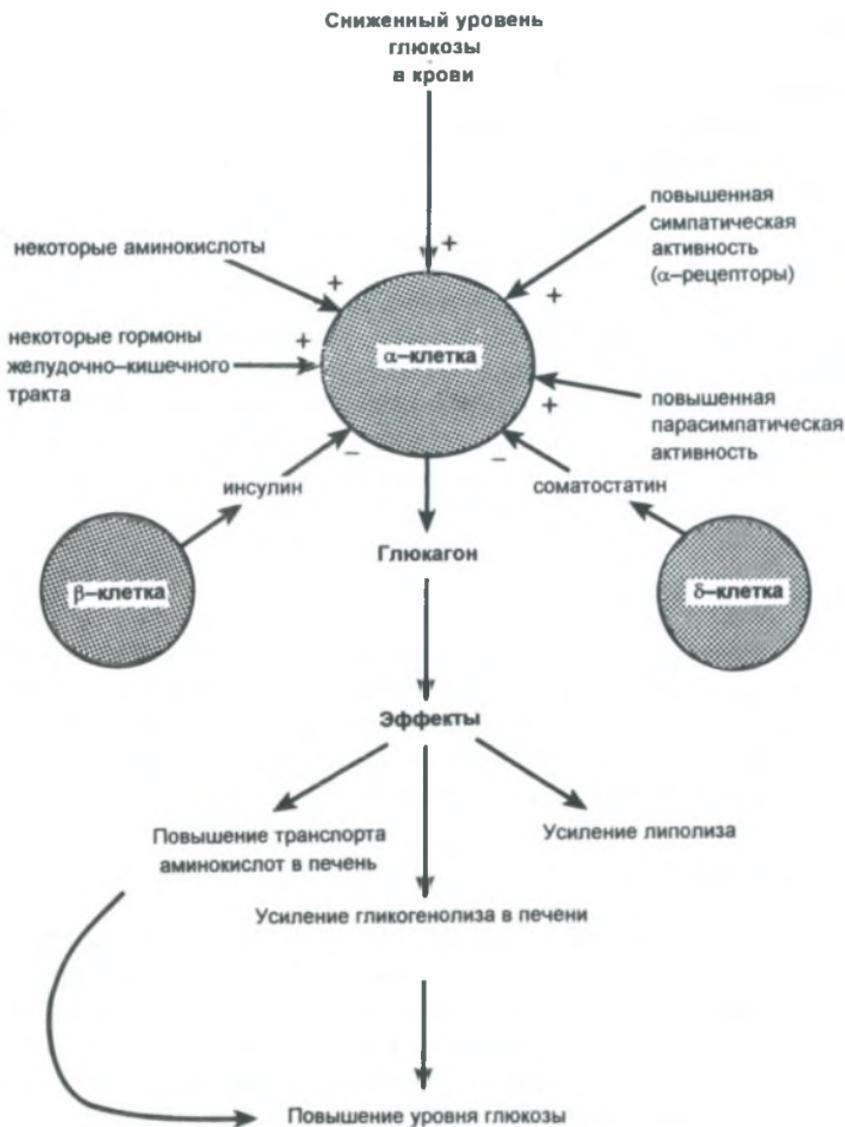


Рис. 11.7. Основные эффекты глюкагона и регуляция его продукции.

Влияние симпатической нервной системы на секрецию глюкагона диаметрально противоположено ее влиянию на секрецию инсулина. Так, раздражение симпатических нервов (которое угнетает секрецию инсулина) усиливает секрецию глюкагона. Однако ацетилхолин, по-видимому, стимулирует секрецию глюкагона так же, как и секрецию инсулина. «Пушпульному» контролю секреции α -и β -клеток со стороны симпатической нервной системы, несомненно, принадлежит значительная роль в регуляции уровня глюкозы в крови в определенных условиях, например при действии различных стрессоров.

Секрецию глюкагона стимулируют многие гормоны желудоч-

но-кишечного тракта, особенно панкреозимин-холецистокинин (ПЗ-ХЦК). Так, пероральный прием белка сопровождается большей реакцией глюкагона, чем можно было бы отнести на счет повышения уровня аминокислот в плазме, и такое усиление опосредуется, по-видимому, выделением ПЗ-ХЦК.

Инсулин и соматостатин ингибируют секрецию глюкагона. Выше уже упоминалось возможное значение в этом процессе паракринной регуляции, связанной с присутствием в островках клеток разных типов. Такое действие инсулина имеет важное значение при сахарном диабете, когда уровень инсулина и соответственно его ингибиторное действие на секрецию глюкагона снижаются. Поэтому концентрация глюкагона становится неадекватно высокой по отношению к уровню глюкозы в крови и, наверняка, играет роль в повышении ее уровня при данном нарушении обмена веществ.

Гипергликемия при сахарном диабете

При относительной или полной инсулиновой недостаточности (сахарный диабет) концентрация глюкозы в крови возрастает, превышая иногда 35 ммоль/л (примерно 600 мг на 100 мл плазмы). В норме проксимальные канальцы почек реабсорбируют всю фильтрующуюся в клубочках глюкозу, если только ее уровень в крови не превышает 10 ммоль/л (180 мг на 100 мл плазмы). При диабете гипергликемия оказывается выше этого порога, вследствие чего глюкоза выделяется с мочой (гликозурия), вызывая осмотический диурез (полиурия), хотя обусловленные глюкозой осмотические сдвиги невелики. Диурез отчасти может быть следствием торможения гипофизарной секреции вазопрессина. Чрезмерная потеря воды вызывает дегидратацию и жажду, приводящую к усиленному потреблению жидкости (полидипсия).

Усиление распада белка приводит к повышению уровня аминокислот в крови и их поступления в печень. В печени аминокислоты дезаминируются, и углеродные остатки глюкогенных аминокислот принимают участие в образовании глюкозы (глюконеогенез), что еще больше усиливает гипергликемию. Уменьшение содержания белка способствует развитию слабости и потере массы тела, которые имеют место при данном заболевании.

Усиление липолиза приводит к возрастанию в крови концентрации свободных жирных кислот и глицерина, причем последний, вступая на путь глюконеогенеза, увеличивает уровень глюкозы в крови. Печень не может полностью утилизировать избыточные количества ацетилкоэнзима А в цикле трикарбоновых кислот, и поэтому возрастает образование ацетоуксусной кислоты. Это вещество либо восстанавливается до β -гидроксимасляной кислоты, либо декарбоксилируется, образуя ацетон. Три этих

соединения носят название «кетонových тел». Таким образом, продукция кетонových тел увеличивается, а периферическая их утилизация не может «справиться» с этим избытком. В результате повышается их уровень в крови (кетонемия). Поэтому усиленный катаболизм жира приводит к ацидозу (кетоацидозу), а также играет существенную роль в потере массы тела при сахарном диабете.

КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Избыток инсулина: инсулинома

Инсулинома является одной из распространенных причин спонтанной гипогликемии. Обычно она представляет собой доброкачественную опухоль (хотя в 10 % случаев бывает и злокачественной) и встречается в любом возрасте, проявляясь разнообразными симптомами. Нередко в семейном анамнезе больных имеется диабет, причем после удаления инсулиномы диабет развивается более чем в 10 % случаев. Это свидетельствует об общности генетической основы обоих состояний, модулируемой какими-то пока неизвестными факторами. У 10 % больных развиваются множественные опухоли поджелудочной железы, сочетающиеся у некоторых больных или членов их семьи с аденомами надпочечников, гипофиза и околощитовидных желез (см. МЭН-I, глава 16). Опухоль чаще всего располагается в теле или хвосте поджелудочной железы и к моменту установления диагноза не превышает в размере 1 см. О причинах появления этих опухолей известно мало.

Клинические проявления

Симптомы гипогликемии возникают обычно лишь при падении уровня глюкозы в крови ниже 2,2 ммоль/л (40 мг/100 мл). Очевидно, что это с большей вероятностью должно иметь место в состоянии голода или при физической работе, которая прямо и отчасти независимо от инсулина увеличивает поглощение глюкозы мышцами. Симптомы гипогликемии могут обуславливаться церебральной гликопенией и включают чувство голода, головокружение, помрачение сознания (в том числе поведенческие сдвиги) и даже судороги и кому. Другие симптомы, такие как тремор, потливость и сердцебиение (тахикардия), связаны с активацией симпатической нервной системы в ответ на гипогликемию. Иногда больные знают, что приступ можно оборвать приемом сладкого. Из-за неотчетливого характера симптомы могут присутствовать на протяжении многих месяцев и лет, прежде чем истинный диагноз будет хотя бы заподозрен.

Дифференциальная диагностика гипогликемии

При дифференциальной диагностике необходим двухуровневый подход. Во-первых, должны иметь место обмороки, слабость или странности поведения, наводящие на мысль о гипогликемии как причине этого состояния; во-вторых, если гипогликемия подтверждена, нужно убедиться, что именно эта биохимическая аномалия является настоящей причиной симптомов (табл. 11.2, 11.3).

Тяжелая печеночная недостаточность обычно имеет характерные клинические симптомы. Недостаточность кортизола или гормона роста может быть не столь очевидной, и при наличии каких-либо клинических признаков этих состояний могут потребоваться специальные исследования функции гипофиза и надпочечников (см. соответствующий раздел).

Галактоземия и гликогенозы обычно проявляются в детстве и часто сопровождаются гепатомегалией; кроме того, для галактоземии характерно раннее образование катаракты. Оба эти состояния, равно как и непереносимость фруктозы, обычно встреча-

Таблица 11.2. Основные состояния, которые следует учитывать при дифференциальной диагностике предполагаемой гипогликемии

<ul style="list-style-type: none"> • Синокаротидный обморок • Постуральная гипотензия • Гипервентиляционный синдром • Приступ тревоги или паники 	<ul style="list-style-type: none"> • Височно-долевая эпилепсия • Ишемия мозга, связанная с нарушением кровотока по сонным или позвоночной артериям • Феохромоцитома
--	--

Таблица 11.3. Основные причины гипогликемии

Спонтанная гипогликемия (натошак)	Реактивная гипогликемия
<p>Инсулинома Тяжелая недостаточность печени Гликогенозы Недостаточность кортизола или гормона роста Галактоземия Алкогольная гипогликемия Непереносимость фруктозы Опухолевая гипогликемия Аутоиммунная гипогликемия</p>	<p>Гастроэнтеростомия «Реактивная» гипогликемия Ранние стадии диабета</p>

ются в более молодых возрастных группах по сравнению с гипогликемией, связанной с другими причинами.

Алкоголь блокирует гликогенолиз, и у восприимчивых лиц его прием может вызывать гипогликемию, особенно на фоне длительного голодания, которое само по себе снижает запасы гликогена. Действительно, симптомы гипогликемии можно легко спутать с признаками алкогольной интоксикации.

Гипогликемией иногда сопровождаются крупные опухоли, обычно мезотелиомы плевры или брюшины. Механизмы возникновения гипогликемии в таких случаях не совсем ясны (см. главу 15). У одних больных обнаруживается избыток соматомединов (ИФР-II), которые, как полагают, секретируются самой опухолью. Эффекты других опухолей связаны, по-видимому, с усиленным поглощением ими глюкозы, осуществляемым какими-то неизвестными механизмами. Во всех случаях уровень инсулина в сыворотке оказывается крайне низким.

Следствием тайного введения инсулина или приема пероральных сахароснижающих средств бывает искусственная гипогликемия. Это обычно наблюдается среди индивидов со значительными, хотя и не всегда явными психическими нарушениями.

«Реактивной гипогликемией» называют падение уровня глюкозы в крови, развивающееся через 1—2 ч после приема очищенных углеводов. Раньше именно этот феномен часто считали причиной возникновения у больных патологических симптомов. Однако в настоящее время установлено, что такое падение уровня глюкозы (до 2,5 ммоль/л) после пероральной глюкозной нагрузки наблюдается почти у 20 % здоровых людей и не сопровождается никакими симптомами. Субъективные неприятные ощущения на фоне реактивной гипогликемии возникают лишь у больных, перенесших гастрэктомию, у которых моносахариды быстро поступают в тонкий кишечник, где происходит их всасывание. Истинная реактивная гипогликемия встречается также на ранних стадиях диабета, когда в отдельных случаях происходит характерное запаздывание выброса инсулина с «реактивным» падением уровня глюкозы в крови, сопровождающимся клиническими симптомами.

Аутоиммунная гипогликемия — недавно открытый синдром, в основе которого могут лежать многие причины. Аутоиммунный инсулиновый синдром связан с образованием комплексов инсулина и антител; после еды эти комплексы диссоциируют, освобождая инсулин. У таких больных могут наблюдаться и другие аутоиммунные синдромы. Вторая группа нарушений обусловлена образованием антител к инсулиновому рецептору, которые сами обладают стимулирующим действием (подобно тиреостимулирующим антителам при болезни Грейвса). Наконец, в некоторых случаях причиной гипогликемии могут быть антитела, стимули-

рующие островковые клетки, но их присутствие окончательно не доказано. Выяснение всех этих причин требует специальных методов анализа.

Исследования

1. Во время приступа предполагаемой гипогликемии необходимо взять пробу крови для одновременного определения глюкозы и инсулина. Если концентрация глюкозы в этот момент оказывается ниже 2,2 ммоль/л (40 мг/100 мл), а уровень инсулина превышает 10 МЕ/л, единственно возможными диагнозами являются инсулинома или тайное введение инсулина (или прием препаратов сульфонилмочевины). Кроме того, индукция гипогликемии путем введения инсулина больным с инсулиномой не снижает у них концентрацию С-пептида в плазме (отражающую эндогенную секрецию инсулина).

2. У больных с инсулиномой при длительном голодании (в течение 48—72 ч) на фоне биохимически доказанной гипогликемии обычно возникают типичные симптомы. Этот тест следует проводить в условиях тщательного наблюдения за пациентом. При появлении соответствующих симптомов их нужно сразу же купировать внутривенным введением глюкозы; обнаружение гиперинсулинемии в этот момент является важнейшим элементом диагностики.

3. Для выявления других причин гипогликемии могут требоваться специальные приемы.

4. При инсулиноме очень часто повышен уровень проинсулина в плазме (более 20 пмоль/л). Отсутствие такого повышения указывает на иную причину патологии, например на искусственную гипогликемию.

Лечение

Лечение сводится к хирургическому удалению опухоли. Однако это не всегда удается, поскольку опухоль может быть очень маленькой или множественной. Для выяснения локализации опухоли используют ангиографию по подвздошной оси (рис. 11.8) или сложную методику транспеченочного отбора проб венозной крови; изотопное сканирование, как правило, бесполезно. Опухоль может локализоваться и вне поджелудочной железы (эктопия), например в воротах селезенки или в стенке двенадцатиперстной кишки. Необходим тщательный осмотр всех возможных мест локализации опухоли, подчас даже с препарированием тканей. Если ее обнаружить не удастся, то

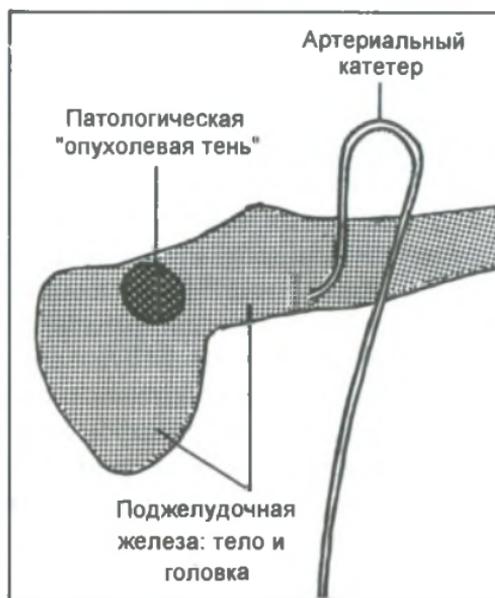
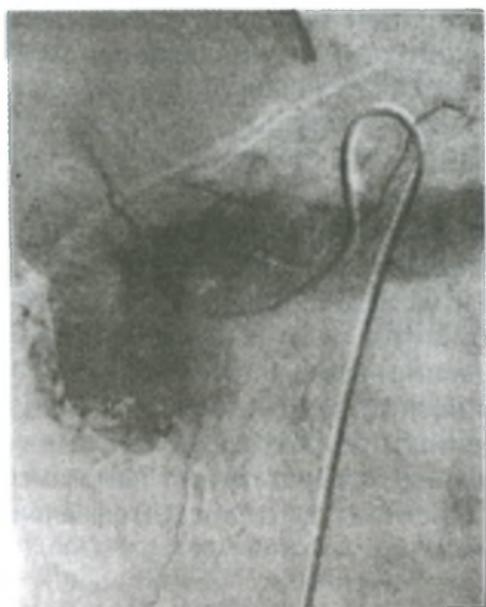


Рис. 11.8. Ангиография с пальцевым вычитанием (по подвздошной оси) у больного с инсулиномой; кровоток в опухоли формирует плотное пятно на фоне нормального изображения остальной части поджелудочной железы.

производить «слепую» панкреатэктомию не рекомендуется. При безуспешности мануальных исследований выяснению локализации опухоли способствует внутриоперационное применение ультразвука.

Больных можно лечить и медикаментозно, применяя diazoxide (5—15 мг на 1 кг массы тела в сутки), который повышает уровень сахара в крови. Эти дозы обычно не вызывают таких побочных эффектов, как значительное падение артериального давления, тошнота, задержка жидкости или рвота. Добавление тиазидных диуретиков усиливает гипергликемическое действие diazoxide и ослабляет его негативные эффекты. Такого рода медикаментозную терапию можно использовать и в тех редких случаях, когда имеет место незидиобластоз или гиперплазия островковых клеток; хирургическое лечение этих состояний потребовало бы тотальной панкреатэктомии. Злокачественная инсулинома метастазирует относительно рано. У многих больных с неоперабельной опухолью с успехом применялся стрептозотоцин (β -цитотоксический антибиотик, часто используемый для воспроизведения диабета у экспериментальных животных). Как уже отмечалось, удаление опухоли в некоторых случаях приводит к развитию явного сахарного диабета. Поэтому длительное наблюдение за такими больными приобретает огромное значение.

Недостаточность

Сахарный диабет

В отличие от многих описанных в этой книге заболеваний диабет известен уже более 2000 лет. Термин «диабет» происходит от греческого слова, означающего сифон, что отражает усиленное мочеотделение (полиурию) и жажду (полидипсию) — два основных симптома этого заболевания.

В настоящее время диабетический синдром рассматривают как гетерогенную группу нарушений, в основе которых лежат разные генетические и средовые факторы. По всей вероятности, более точная характеристика генетических маркеров позволит еще больше «раздробить» это состояние. В промышленно развитых странах диабетом страдают примерно 1,5—2 % всего населения, но среди некоторых этнических групп (австралийские аборигены, североамериканские индейцы и жители южных тихоокеанских островов) его распространенность превышает 15 %. Частота диабета зависит от возраста. Так, в большинстве развитых стран (где имеются надежные эпидемиологические данные) его распространенность среди людей старше 60 лет колеблется от 5 до 10 %.

В прошлом все внимание обращалось только на гипергликемию и ее основную причину — абсолютную или относительную недостаточность инсулина, но в настоящее время выяснена важная роль и других биохимических сдвигов, влияющих на уровень глюкозы в крови. Кроме того, установлено, что метаболические последствия недостаточности инсулина и гипергликемии сложны и разнообразны; они проявляются вторичными нарушениями функции и структуры почти всех систем организма.

Этиология

Вторичный диабет

Выяснение роли различных гормонов в физиологической регуляции уровня глюкозы в крови позволяет предвидеть эффекты первичного их избытка. Так, гипергликемия может быть следствием избыточной продукции кортизола (синдром Кушинга), катехоламинов (феохромоматома) или гормона роста (акромегалия), а также редко встречающихся глюкагонпродуцирующих опухолей поджелудочной железы (глюкагонома). «Вторичный» диабет может быть следствием и деструктивных процессов в поджелудочной железе, таких как хронический рецидивирующий панкреатит, гемохроматоз (обусловленный чрезмерным отложением железа в ткани) и рак. Хотя это и трудно дока-

зять, клиническая манифестация диабетического синдрома в таких случаях связана, по-видимому, с каким-то генетическим дефектом β -клеток.

Первичный диабет

С учетом различия генетических факторов и клинического течения первичный диабет разделяют на две группы.

Диабет I типа (инсулинзависимый), ИЗСД. На его долю приходится примерно 25—30 % всех случаев диабета. Эпидемиологические исследования обнаруживают более высокую распространенность среди таких больных антигенов гистосовместимости I и II классов: HLA-B8, HLA-BW15, DR-3 и DR-4. Носители некоторых гаплотипов II класса (DQ) еще более предрасположены к развитию этого заболевания. Все эти аллели присутствуют и при ранее упоминавшихся близких аутоиммунных нарушениях тиреогастрической группы (см. также главу 16). Соответственно у больных диабетом I типа и их ближайших родственников эти заболевания встречаются чаще, чем у других людей. О значительной роли генетического компонента говорит также 30 % конкордантность идентичных близнецов и 5—8 % распространенность диабета I типа у родственников первой стадии родства (по сравнению с 0,3 % среди общего населения).

Характер факторов внешней среды, влияющих на возникновение этого заболевания, до сих пор остается неясным. На значение вирусной инфекции в качестве пускового механизма указывает связь между началом заболевания и эпидемией Коксаки-вирусной (B4) инфекции, а также выделение вирусов (в том числе вируса Коксаки и эпидемического паротита) из островков поджелудочной железы в отдельных случаях диабета I типа с быстрым летальным исходом. Повышенная частота этого заболевания наблюдается и при врожденной краснухе. Считается, что вирусы способствуют «презентации» поверхностных антигенов на β -клетках, что и запускает как клеточную, так и опосредованную антителами реакцию со стороны исходно измененной иммунной системы. В свежих случаях диабета I типа нередко обнаруживают антитела к островковым клеткам (АОК) и инсулину (АИ); они присутствуют и у многих (остающихся здоровыми) родственников первой степени родства. Наряду с другими маркерами, такими как антитела к β -клеточному антигену 64 кДа (который представляет собой, вероятно, глутаматдегидрогеназу, GAD), эти антитела являются надежными прогностическими факторами последующего развития ИЗСД. Определение всех этих антител может иметь большое значение для выявления кандидатов на профилактическую иммунотерапию, когда появятся соответствующие средства.

Симптомы диабета могут возникать достаточно остро в лю-

бом (начиная с годовалого) возрасте, хотя в 90 % случаев они появляются у людей моложе 35 лет; именно поэтому возник ныне устаревший и неточный термин «ювенильный диабет».

Диабет II типа (инсулиннезависимый), ИНЗСД. В большинстве стран на его долю приходится наибольшая часть случаев диабета. Четкие генетические маркеры диабета этого типа не установлены, хотя картирование генов обнаруживает некоторую семейную концентрацию случаев, в которых причиной заболевания является, вероятно, дефект гена глюкокиназы. Не исключено, что при этом имеются дефекты многих генов, кодирующих такие разные белки, как рецепторы глюкозы на островковых клетках, транспортеры глюкозы, рецепторы инсулина и внутриклеточные посредники глюкозного сигнала. Соответственно генетические факторы при диабете II типа имеют большее значение, чем при диабете I типа, что проявляется повышенным показателем конкордантности (более 90 %) при сравнении пар идентичных близнецов. Примерно у 40 % ближайших родственников больных ИНЗСД обнаруживается либо нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), либо явно диабетический характер сахарной кривой.

Будут ли эти (пока с трудом обнаруживаемые) генетические аномалии иметь клинические проявления, зависит от дополнительных и в основном негенетических факторов, способствующих повышению уровня глюкозы в крови. Важнейшая роль среди них принадлежит ожирению. Установлено, что поглощение глюкозы мышцами обратно пропорционально толщине кожной складки. Механизм такой «резистентности» к инсулину не совсем ясен, хотя ожирение сопровождается снижением как числа, так и сродства инсулиновых рецепторов в различных тканях-мишенях.

Кроме того, к развитию гипергликемии часто приводят относительно малая физическая активность (которая прямо снижает поглощение глюкозы мышцами) и переедание (которое увеличивает количество поступающих в организм субстратов), а также избыток стрессовых гормонов (соматотропина, кортизола, глюкагона и катехоламинов).

Манифестацию диабета, особенно у генетически предрасположенных людей, может вызывать и ряд медикаментозных средств. К ним относятся кортикостероиды (которые усиливают глюконеогенез), фенитоин (подавляющий секрецию инсулина), тиазидные и другие диуретики (которые непосредственно ингибируют и секрецию инсулина, и периферическую утилизацию глюкозы), а также контрацептивные пилюли (основным действующим фактором в которых считается эстрогенный компонент); все они каким-то, пока неясным, образом обуславливают легкую резистентность к инсулину.

Дебют ИНЗСД приходится на возраст 15 лет и старше. Поэтому часто используемый термин «диабет взрослого типа» ошибочен. Выявлена редкая и строго семейная форма диабета II типа, носящая название «ювенильного диабета взрослого типа» (MODY). Генетически она пока не охарактеризована, хотя в отдельных случаях были обнаружены мутации генов глюкокиназы и печеночного ядерного фактора (HNF-1-альфа). Возраст большинства таких больных к моменту установления диагноза не достигает и 30 лет.

Диабет II типа обычно начинается менее остро, чем диабет I типа. Нередко гипергликемия существует в течение многих лет до установления диагноза. Это обстоятельство крайне важно для понимания связи между гипергликемией и характером проявлений заболевания, а также естественной динамикой неметаболических осложнений диабета.

Патофизиология

Понятно, что для возникновения гипергликемии необходима относительная или абсолютная недостаточность инсулина.

Диабет I типа отражает состояние почти полной недостаточности инсулина, что можно подтвердить определением инсулина или С-пептида на любой стадии заболевания через 3 мес после установления диагноза. Некоторая секреция инсулина в течение 3 лет после установления диагноза сохраняется лишь у очень небольшого процента больных. Если больной погибает в течение нескольких первых недель (что, к счастью, случается редко), у него можно обнаружить увеличенные и дегранулированные островки поджелудочной железы. Позднее размеры и число островков уменьшаются, и в них появляются признаки лимфоцитарной инфильтрации, которая составляет основную особенность тиреогастрической группы аутоиммунных заболеваний. Секреция глюкагона (а иногда и гормона роста) при нелеченом диабете повышена, что усиливает гипергликемию. Однако нормализация уровня глюкозы в крови практически всегда приводит к восстановлению нормальной концентрации глюкагона в плазме. Первичные глюкагонсекретирующие опухоли, исходящие из α -клеток поджелудочной железы, встречаются крайне редко (см. следующую главу).

Последствия недостаточности инсулина показаны на рис. 11.9, который иллюстрирует механизм развития главных симптомов диабета. Следует обратить внимание на дополнительные инсулин-независимые пути обмена веществ, активность которых при нелеченой или плохо контролируемой гипергликемии возрастает. Активация этих путей отчасти определяет развитие поздних сосудистых и неврологических осложнений диабета, которые в

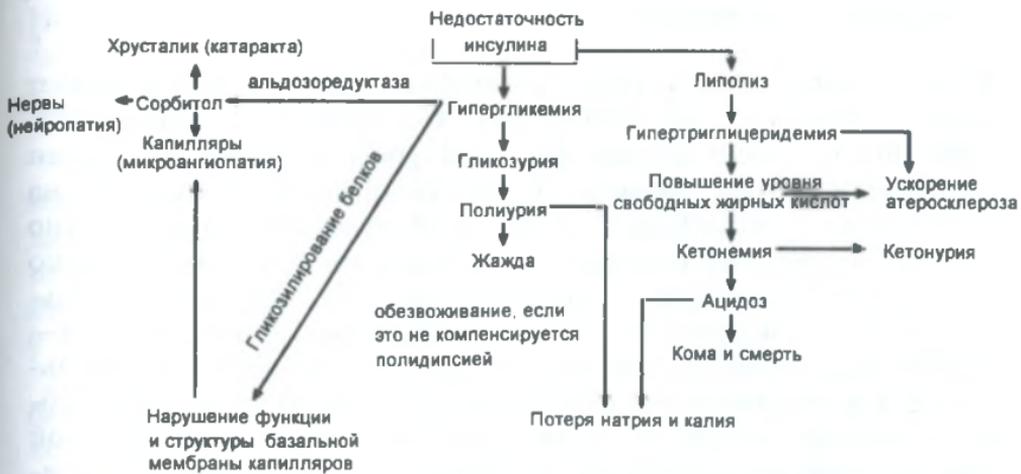


Рис. 11.9. Последствия инсулиновой недостаточности при диабетическом синдроме.

свою очередь служат главными факторами, обуславливающими заболеваемость и смертность при данном заболевании.

Диабет II типа характеризуется сходными биохимическими и физиологическими последствиями. Однако (в отличие от диабета I типа) у таких больных в крови всегда присутствует инсулин, причем часто даже в повышенных количествах. Поэтому липолиз и кетогенез не усиливаются, что объясняет низкую частоту кетонемии и кетонурии при диабете II типа. Тем не менее интеркуррентные заболевания (возможно, вследствие повышения уровня катехоламинов в крови) способны вызывать еще больше снижение секреции инсулина и острую декомпенсацию обмена веществ, сходную с наблюдавшейся при диабете I типа. При гистологическом исследовании поджелудочной железы могут обнаруживаться практически нормальные островки; иногда их число и размеры увеличены. Нередко находят отложения эозинофильного материала, похожего на амилоид. Недавно выяснилось, что экстрагируемый из этого материала белок, носящий название «амилин», оказывает противоположное инсулину влияние на уровень глюкозы в крови. Имеются некоторые данные, подтверждающие патогенетическую роль амилина.

Практически нет сомнений в том, что в генезе диабета II типа важнейшую роль играет инсулинорезистентность различных тканей. Сочетание инсулинорезистентности, гиперлипидемии и гипертензии называют «синдромом X» или «синдромом Ривена». При этом часто имеет место инсулиннезависимый сахарный диабет, и совокупность всех этих состояний обуславливает высокую распространенность атеросклеротического поражения крупных сосудов и его последствий. Природа такого сочетания остается неясной.

Характер симптомов

В отсутствие диабета уровень глюкозы в крови редко бывает выше 8 ммоль/л (145 мг/100 мл), что примерно равно почечному порогу для глюкозы. Если же уровень глюкозы в крови длительное время превышает почечный порог более чем на 5 ммоль/л (90 мг/100 мл), то при диабете обоих типов логично ожидать появления полиурии и полидипсии. Однако, особенно при диабете II типа, концентрация глюкозы в течение нескольких месяцев и даже лет может колебаться в интервале 8—14 ммоль/л (а иногда и выше), и при этом не возникает сколько-нибудь значительных симптомов. На протяжении этой «субклинической» стадии сочетание гипергликемии и относительной инсулиновой недостаточности приводит к развитию необратимых структурных изменений, которые в дальнейшем проявляются микрососудистыми, макрососудистыми и неврологическими осложнениями.

Резкое обезвоживание организма наблюдается только при диабете I типа. На клеточном уровне это проявляется усилением инсулинорезистентности, которое приводит в конце концов к кетонемии (сопровождающейся тошнотой и рвотой) и характерному для диабетического кетоацидоза нарушению кислотно-щелочного равновесия. Однако еще до появления этих сдвигов больной может жаловаться на нечеткость зрения (вследствие осмотических изменений в хрусталике), мышечные спазмы (вследствие нарушения электролитного баланса) и общую утомляемость и слабость (вследствие истощения запасов гликогена в мышцах).

Предрасположенность к кожным, мочевым и легочным инфекциям (в частности, к туберкулезу) обусловлена угнетением функции лейкоцитов, которое может быть следствием активации в этих клетках альдозоредуктазного пути.

Диагностика диабета

Обычно основанием для диагноза и начала лечения служит обнаружение (даже при случайном определении) уровня глюкозы в крови после еды, превышающего 12 ммоль/л (215 мг/100 мл). Содержание глюкозы натощак — менее надежный критерий, но, если оно превышает 7 ммоль/л (125 мг/100 мл), следует, вероятно, подумать о диабете.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала стандартные диагностические критерии диабета, основанные на результатах определения уровня сахара в крови через 2 ч после приема утром натощак 75 г глюкозы (пероральный глюкозотолерантный тест):

Ниже 7 ммоль/л (125 мг/100 мл): диабет отсутствует 7,1—11,1 ммоль/л (200 мг/100 мл): нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) Выше 11,1 ммоль/л: диабет (см. также табл. 17.16)	}	496—497
--	---	---------

Категория «нарушенной толерантности к глюкозе» (НТГ) имеет важное значение. Примерно у 50 % таких индивидов в дальнейшем развивается явный диабет; макрососудистые осложнения (см. ниже) встречаются с той же частотой, что и при явном диабете; и, как уже упоминалось, НТГ отмечается почти у 40 % ближайших родственников больных диабетом II типа.

Разработка методов определения различных гликозилированных белков позволяла надеяться, что их содержание будет иметь диагностическое значение, а не только характеризовать качество контроля гликемии. Однако в настоящее время ни уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) ни содержание фруктозамина не могут служить надежными диагностическими показателями.

Лечение сахарного диабета

Огромную роль играют просвещение и обучение больных. Это оправдывает организацию больничных и общественных диабетических центров, в которых больные могут получать нужные сведения от специалистов (сестер, врачей и диетологов) и даже друг от друга. Учитывая, что диабет — заболевание пожизненное, приобретенные знания имеют и эмоциональные последствия; важна также постоянная психологическая поддержка больных.

Лечение требует самоконтроля со стороны больного. Уровень глюкозы в моче можно определять с помощью специальных полосок, на которых происходит цветная глюкозооксидазная реакция (например, диастикс). Однако причиной гликозурии нередко бывает не только высокая гипергликемия, но и другие факторы (например, изменение клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции глюкозы). Хотя в среднем почечный «порог» составляет примерно 8 ммоль/л (145 мг/100 мл), у разных людей (и в меньшей степени даже у одного и того же человека) он существенно варьирует (от 5 до 15 ммоль/л). Поэтому более надежным показателем, особенно при ИЗСД, служит уровень глюкозы именно в крови. Для этого используются относительно недорогие и портативные колориметры или биосенсоры, требующие всего одной капли капиллярной крови. Согласно имеющимся данным, хотя подобный мониторинг обходится дороже, он обеспечивает прекрасный длительный контроль гликемии, если, конечно, больные записывают результаты измерения и стараются повлиять на них.

В условиях выраженной гликозурии для анализа мочи применяют полоски, с помощью которых можно определить присут-

ствии кетоновых тел. Это лучший способ обнаружения ранней стадии кетоацидоза, позволяющий вовремя принять необходимые лечебные меры.

Для оценки качества контроля гликемии регулярно определяют уровни гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в эритроцитах или фруктозамина, которые присутствуют в крови как продукты неферментативного гликозилирования белков (одного из инсулиннезависимых метаболических процессов). Гликозилированный гемоглобин необратимо накапливается в эритроцитах на протяжении всей их жизни, поэтому его уровень отражает содержание глюкозы в крови за предшествующий 8—10-недельный период; фруктозамин обладает меньшим периодом полужизни в крови, и его уровень отражает контроль гликемии примерно за предшествующие 2 нед. Чем выше уровень этих соединений, тем хуже контроль.

При диабете обоих типов важнейшее значение имеет диета. Опытный диетолог должен проинструктировать больного и ближайших членов его семьи в отношении принципов диеты сразу же после установления диагноза; в дальнейшем необходимо многократно повторять такие инструкции. Основные принципы диетотерапии можно свести к следующему:

1. Достижение и поддержание «идеальной» массы тела путем контролирования содержания калорий в пище.
2. Снижение общего потребления жиров — так, чтобы на их долю приходилось не более 30 % всех пищевых калорий (и еще более резкое ограничение в случае нарушения липидного спектра).
3. Увеличение потребления пищевых волокон по крайней мере до 15 г в день.
4. Снижение потребления «чистых» рафинированных углеводов, хотя небольшая их примесь к другим основным пищевым продуктам допустима.

Особое внимание при диабете уделяется липидному профилю плазмы. Известно, какую роль играет гиперлипидемия в генезе атеросклероза (см. главу 14), а при диабете она может быть еще большей. При диабете (особенно II типа) дислипидемия встречается чаще, чем в отсутствие диабета; особенно распространено повышение уровня холестерина, триглицеридов и липопротеина (а) в ЛПНП и снижение холестерина ЛПВП. Плохой контроль гликемии при диабете обоих типов усиливает проявления обратимой комбинированной гиперлипидемии. Диета служит мощным средством воздействия на диабетическую дислипидемию, и строгий контроль липидов сыворотки, по-видимому, необходим для снижения частоты тромбоэмболии крупных сосу-

дов, которая представляет собой столь опасное для жизни больного диабетом осложнение. По всей вероятности, дальнейшие исследования подтвердят необходимость более широкого использования снижающих липиды лекарственных средств, о которых идет речь в главе 14.

Диабет I типа

Поскольку в этих случаях обычно имеется абсолютная недостаточность инсулина, для лечения может использоваться только сам инсулин. Вначале применяли бычий инсулин. Однако свиной инсулин обладает большей гомологией с человеческим (отличаясь от него не тремя, а только одной аминокислотой) и, следовательно, меньшей антигенностью. Недавно внедренные инсулины получают с помощью техники рекомбинантной ДНК, и их аминокислотная последовательность точно соответствует таковой человеческого инсулина. Так как они не являются биологическими экстрактами, в них отсутствуют свободные α - и β -цепи и С-пептид, которые составляли ненужные и иммунологически вредные примеси в прежних препаратах инсулина животного происхождения. Хотя человеческие инсулины, вероятно, вытеснят свиной, нет никаких доказательств того, что они обеспечивают лучший контроль диабета или обладают какими-либо другими преимуществами.

Действие инсулина можно продлить, вводя его в кристаллической форме в комплексе с цинком или различными белками. Это позволяет получать разнообразные инсулины с разной зависимостью длительности эффекта от дозы — для индивидуализированного лечения. Задачами инсулинотерапии является обеспечение наименьшего (почти нормального) уровня глюкозы в крови и одновременное исключение риска гипогликемии; как будет видно из дальнейшего, такой подход основан на экспериментальных и клинических наблюдениях, свидетельствующих о том, что хороший контроль гликемии уменьшает частоту микрососудистых и неврологических осложнений диабета. Для достижения этой цели необходимо вводить инсулин 2 раза в день или чаще. В настоящее время существует возможность непрерывной инфузии инсулина с помощью портативных или дистанционно управляемых имплантируемых инфузионных насосов, снабженных определенной программой. При этом инсулин поступает в организм через подкожный или внутрибрюшинный катетер. Обычно это обеспечивает хороший контроль гликемии, но у некоторых больных сопряжено со значительным риском гипогликемии. При использовании такого метода необходимо предусмотреть возможность оказания быстрой помощи больному.

Одновременно разработаны заполняемые инсулином так на-

зываемые шприц-ручки, которые сильно упрощают инъекцирование инсулина. Это позволяет использовать гибкую схему инсулинотерапии: короткодействующий (растворимый) инсулин вводится 3 раза в день перед едой, а более длительно действующий препарат (обычно изофан) — перед сном. Такая система дает возможность больному адаптироваться к уменьшению потребности в инсулине при физической нагрузке и увеличению потребности в нем при дополнительном приеме пищи, не снижая при этом качества контроля гликемии. По данным большинства исследований, качество контроля, обеспечиваемого такими многократными инъекциями инсулина, подчас не уступает тому, которое достигается с помощью инфузионных насосов.

В недавно полученном генно-инженерном (лиз-про)инсулине две аминокислоты (лизин и пролин) переставлены местами. Это позволяет использовать гормон в быстро всасываемой мономерной (а не обычно применяемой гексамерной) форме, т. е. вводить его непосредственно перед едой. Применение (лиз-про)инсулина снижает также частоту эпизодов гипогликемии.

Перспективы лечения диабета I типа

Как у больных с впервые выявленным диабетом (у которых обычно еще продолжается иммунодеструктивный процесс), так и у лиц с «предиабетом», у которых имеются надежные маркеры-антитела (определяемые при обследовании членов семьи больного или в ходе скрининга населения), можно проводить иммуносупрессивную терапию. В первом случае это могло бы на несколько лет отсрочить появление потребности в инсулине, а во втором — задержать развитие диабета. Чтобы добиться того и другого, необходимо располагать более совершенными способами иммуносупрессии, чем ныне существующие (которые чреваты опасностью подавления реакции на инфекцию). С помощью антиидиотипических антител, возможно, удастся воздействовать на специфические компоненты иммунной системы.

Пептид амилин, выделенный вначале из похожего на амилоид материала в поджелудочных железах больных диабетом II типа, секретируется вместе с инсулином в ответ на действие глюкозы (и аргинина). Его противодействующий гипогликемии эффект свидетельствует о том, что он смягчает действие инсулина и мог бы использоваться при лечении диабета как дополнение к инсулину для уменьшения риска развития гипогликемии. Это вещество продолжает изучаться.

Одновременно с пересадкой почки, производимой на последней стадии нефропатии, все чаще осуществляют трансплантацию сегментов поджелудочной железы (с соответствующей иммуносупрессией). С улучшением методов выделения островков

и иммуносупрессии успех аллогенной и даже ксеногенной трансплантации островковой ткани, по-видимому, будет более постоянным. Теоретически проблема может быть решена и путем генной терапии, если будут выделены соответствующие гены. Как уже отмечалось, в настоящее время в ряде центров изучается действие полностью имплантируемых инсулиновых насосов с дистанционным телеметрическим управлением. Необходимо тщательно отработать алгоритмы подачи инсулина из этих насосов в зависимости от динамики уровня глюкозы в крови. Разработка надежных имплантируемых сенсоров глюкозы позволит, наконец, решить проблему искусственной поджелудочной железы.

Диабет II типа

Так как в крови таких больных присутствуют определенные количества инсулина, главная задача заключается в уменьшении нагрузки субстратами и ослаблении инсулинорезистентности соответственно с помощью диеты и снижения массы тела. Обычно этого можно достичь ограничением калорийности диеты (часто до 1000 калорий в день) в сочетании с увеличением физических нагрузок, что одновременно усиливает и утилизацию глюкозы. Таким путем удастся компенсировать примерно 50 % всех больных диабетом II типа, даже если исходная гипергликемия у них превышает 20 ммоль/л (360 мг/100 мл). Если с помощью одной диеты на протяжении нескольких недель этого добиться не удастся или если появляются тяжелые осмотические симптомы, то назначают пероральные медикаментозные средства:

1. Препараты сульфонилмочевины (например, толбутамид по 0,5 — 3 г, глибенкламид по 2,5—15 мг, гликлазид по 40 — 320 мг в день). Все эти средства повышают чувствительность β -клеток к глюкозе, а также снижают поглощение инсулина печенью и в определенной степени прямо увеличивают поглощение глюкозы мышцами.

2. Бигуаниды (например, метформин по 0,5 — 2 г в день) стимулируют поглощение глюкозы мышцами и тормозят глюконеогенез и всасывание глюкозы в кишечнике.

3. Ингибиторы α -глюкозидазы (например, акарбоза по 150—600 мг в день или миглитол) угнетают переваривание крахмала и тем самым замедляют всасывание моносахаридов.

У большинства больных, которым не помогает диета, контроля гликемии можно добиться с помощью сульфониламидов. Если не считать возможности возникновения гипогликемии при приеме наиболее сильнодействующих из этих веществ, они прак-

тически безвредны и лишь иногда вызывают появление кожной сыпи, тошноты и нарушение функции печени. Акарбоза и аналогичные соединения часто вызывают метеоризм. Бигуаниды же, если только не принимать их в постепенно возрастающих дозах, могут вызывать довольно неприятные транзиторные или постоянные ощущения со стороны верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта. При нарушении функции почек или при любой возможности образования избытка лактата (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, гипоксия) метформин может в отдельных случаях провоцировать развитие потенциально смертельного лактацидоза. Поэтому в таких ситуациях применение этого вещества должно быть исключено. На практике почти не наблюдается различий в эффективности различных препаратов сульфонилмочевины; отсутствие эффекта в основном связано с несоблюдением диеты. Если сульфонамиды или бигуаниды порознь не действуют, их при необходимости можно сочетать друг с другом или добавлять к приему какого-либо из этих препаратов однократную инъекцию инсулина в день.

Возрастающее стремление к поддержанию почти нормального уровня глюкозы в крови в случае недостаточного эффекта пероральной терапии диабета II типа обуславливает все более частое применение одного инсулина. С появлением уже упоминавшихся шприц-ручек даже наиболее пожилые больные могут приспособиться к такому лечению, которое все же требует, вероятно, помощи членов семьи или патронажной сестры. Больные обычно не хотят переходить на инсулинотерапию, но в результате их самочувствие часто разительно улучшается.

Перспективы лечения диабета II типа

Исследования сосредоточены в основном на возможности выявления людей, входящих в группу риска. Клиническое проявление заболевания определяется, по всей вероятности, не одним, а несколькими генами. У «генетически предрасположенных» лиц могут оказаться эффективными индивидуальные профилактические меры (например, снижение массы тела, физические нагрузки, лекарственные вещества). Теоретически осуществима и «генная терапия». Поскольку в настоящее время у 20 % больных диабетом II типа к моменту установления диагноза уже имеются осложнения, раннее выявление этого заболевания должно иметь огромное значение. Современные данные о наличии диабета или нарушенной толерантности к глюкозе у 40 % ближайших родственников больных облегчают раннее выявление новых случаев.

Важнейшая роль инсулинорезистентности в генезе диабета II типа (и его описываемых ниже осложнений) заставляет искать

средства, способные изменять именно чувствительность тканей к инсулину. Одна из групп таких веществ, тиазолидин-дионы, оказалась весьма перспективной по крайней мере в экспериментальных условиях: троглитазон не только снижает уровень инсулина при инсулиннезависимом сахарном диабете и простом ожирении, но и улучшает толерантность к глюкозе. Можно надеяться, что применение этого вещества существенно снизит заболеваемость и смертность, в частности, при синдроме X, когда инсулинорезистентность выражена, по-видимому, в большей степени.

Наконец, известно, что в ответ на прием пищи из тонкого кишечника в кровь поступает глюкагоноподобный пептид (ГПП-1). Это вещество, называемое также инкретином, является самым мощным стимулятором секреции инсулина и теоретически могло бы в будущем заменить препараты сульфонилмочевины.

Осложнения диабета

Осложнения диабета можно разделить на острые и те, которые развиваются, как правило, в течение многих лет после установления диагноза.

Острые метаболические осложнения

Гипогликемия. При падении уровня глюкозы в крови ниже 2 ммоль/л обычно возникают такие симптомы, как потливость и тремор, которые обусловлены острой реакцией автономной нервной системы на гипогликемию. Обычно они предшествуют появлению чувства голода, спутанности сознания (и, наконец, коме), которые являются следствием гликопении головного мозга. У больных, получающих инсулин, причиной гипогликемии могут стать случайная передозировка этого препарата, пропуск одного из приемов пищи, острая физическая нагрузка или прием бета-адреноблокаторов. Чрезмерное потребление алкоголя, который блокирует гликогенолиз, также может вызывать гипогликемию, особенно на фоне временного голодания; как уже отмечалось, этот феномен может иметь место и в отсутствие диабета.

При длительно существующем диабете гипогликемия может и не сопровождаться ранними (настораживающими) симптомами, что связано, вероятно, с развитием автономной нейропатии. Раньше полагали, что такие симптомы ослабляются и при применении человеческих инсулинов, но это не имеет надежных доказательств. Установлено, однако, что поддержание низкого уровня глюкозы в крови (связанное с понятным стремлением избежать осложнений) само по себе ослабляет такие симптомы, чего не бывает, если поддерживать несколько более высокий уровень глюкозы в крови. Чрезмерно строгий контроль гликемии

или бесконтрольное лечение диабета могут сопровождаться повторными (а если это случается ночью, то неощутимыми) эпизодами гипогликемии с развивающимся в результате повреждением головного мозга. Инсульты особенно опасны для мозговой ткани, и без того находящейся в условиях хронической ишемии. Частые эпизоды гипогликемии могут также служить причиной деменции.

Обучение больных значительно уменьшает риск развития гипогликемии: больной должен знать о необходимости постоянно иметь при себе конфеты или кусочек сахара. Как правило, больных удается научить и тому, что перед тяжелой физической нагрузкой необходимо снижать обычную дозу инсулина. Гипогликемия может развиваться и на фоне пероральной сахароснижающей терапии. Так, пожилые люди зачастую пропускают прием пищи, а из-за возрастного ослабления гомеостатических реакций катехоламинов и соматотропина это может приводить к тяжелой и длительной гипогликемии. У таких больных иногда развивается нарушение мозгового кровообращения, которое ошибочно диагностируют как тромбоз или геморрагию. И в этом случае опасность можно уменьшить тщательным обучением больных и применением короткодействующих средств, например толбутамида, хотя определенный риск сохраняется при использовании любых препаратов сульфонилмочевины.

Тяжелую гипогликемию можно предотвратить, если больной предвидит возможность ее развития, понимает, что соответствующие симптомы связаны с острым падением уровня сахара в крови и при появлении самых раннихстораживающих признаков сразу же примет глюкозу. Уже развившийся приступ гипогликемии можно оборвать, заставив больного выпить ампулу глюкозы для внутривенного введения (20 мл 50 % раствора); иногда приходится вводить глюкозу внутривенно. Больным, живущим далеко от центров медицинской помощи, родственники или знакомые при развитии тяжелой гипогликемии могут подкожно вводить глюкагон (1 мг в 1 мл). Важно, чтобы больные имели при себе специальную диабетическую карточку или другой знак, что помогает быстро поставить диагноз в случае развития коматозного состояния.

Диабетический кетоацидоз. Как показано на рис. 11.9, кетоацидоз отражает крайнюю степень инсулиновой недостаточности. Его причиной может быть ряд факторов:

1. Случайный пропуск инъекции инсулина или уменьшение его дозы.
2. Инфекция, стресс или другие интеркуррентные заболевания (которые вызывают секрецию стрессорных гормонов — кор-

- тизола, катехоламинов и соматотропина, повышающих уровень сахара в крови).
3. Применение средств, повышающих содержание глюкозы; — кортикостероидов, тиазидных диуретиков, diaзоксина и фенитоина.
 4. Незнание больным значения полиурии и полидипсии в качестве признаков плохого контроля диабета.
 5. Если в ситуациях (2) или (4) больной не увеличивает дозу инсулина.
 6. Если не учитывается важность определения кетоновых тел в моче при развитии тяжелой глюкозурии.
 7. Неправильная оценка причины рвоты (часто являющейся ранним признаком кетоацидоза).
 8. Задержка госпитализации больного или несвоевременное начало терапии.

Нередко кетоацидоз провоцируется сочетанием многих факторов. Не вызывает сомнений, что это состояние можно предотвратить. Клинические проявления кетоацидоза включают обезвоживание, сонливость и рвоту, вслед за чем развиваются вялость и кома (иногда со смертельным исходом). На ранних стадиях очень часто возникает гипервентиляция типа Куссмауля (глубокие вдохи), которая может иметь катастрофические последствия, если ее принять за психогенный гипервентиляционный синдром.

При обследовании обнаруживают гипергликемию, снижение уровня бикарбоната в сыворотке и рН артериальной крови ниже 7,3 (если это не компенсируется защелачивающим эффектом гипервентиляции). Точный диагноз можно легко установить путем смачивания полоски кетостикса плазмой больного; в случае положительной реакции необходимо убедиться, что она сохраняется и при разведении плазмы 1:4. Даже в отсутствие инфекции нередко имеет место нейтрофильный лейкоцитоз. Для выяснения причины развития кетоацидоза иногда приходится проводить дополнительные исследования. В какой-то степени о причине можно судить по анамнезу (если его удастся собрать) и другим клиническим проявлениям. Однако в большинстве больниц существует специальная схема автоматического скрининга для выяснения возможных провоцирующих условий.

Лечение кетоацидоза. Лечение сводится к коррекции основных сдвигов — ацидоза, дегидратации и гипергликемии. Внутривенное введение бикарбоната (400—800 мл 1,35 % или 2,7 % раствора бикарбоната натрия, при необходимости повторно), как правило, применяют лишь у коматозных больных или при падении рН

крови ниже 6,8. Введение инсулина обычно довольно быстро тормозит образование кетоновых тел, поэтому применение бикарбоната не требуется в менее тяжелых случаях. Кроме того, введение бикарбоната может нарушать равновесие между рН крови и спинномозговой жидкости, а это в свою очередь способствует нарушению сознания. Инсулин вводят внутривенно со скоростью 4—6 единиц в час с помощью инфузионного насоса, проверяя уровень глюкозы в крови с интервалами в 1—2 ч.

Для коррекции гиповолемии сразу же вводят жидкости. Известно, что клеточная дегидратация обуславливает инсулинорезистентность и одна только регидратация часто сопровождается «спонтанным» снижением концентрации глюкозы в крови. Обычно в первые 24 ч вводят нормальный солевой раствор в количестве 4—6 л, поскольку предшествовавший кетоацидозу длительный диурез обуславливает резкое падение уровня натрия и калия в организме (хотя содержание калия в сыворотке может быть обманчиво нормальным из-за сопровождающего ацидоз выхода калия из клеток).

Иногда при тяжелой гиповолемии, приводящей к уменьшению перфузии почек, приходится вводить коллоидные растворы. Необходимо тщательно следить за степенью гидратации, особенно у пожилых больных, чтобы не допустить циркуляторной перегрузки. Необходимо также с 1—4-часовыми интервалами проверять уровень калия в сыворотке, поскольку введение инсулина и коррекция ацидоза сопровождаются быстрым перемещением калия внутрь клеток; ввиду последующего снижения уровня калия в сыворотке обычно в каждый литр вводимой жидкости добавляются 20—30 ммоль калия.

При правильном лечении смерть от кетоацидоза в настоящее время возникает не чаще, чем от вызвавших его причин. К сожалению, недостаточная опытность медицинского персонала иногда приводит к тяжелым и даже смертельным осложнениям этого состояния.

Важно еще раз подчеркнуть, что правильное ведение больных почти во всех случаях позволяет предотвратить кетоацидоз. Ключевую роль играет обучение больных (и медицинского персонала).

Гиперосмолярная некетозная кома. У некоторых пожилых больных из-за присутствия остаточных количеств инсулина в крови кетогенез, по-видимому, остается заторможенным. Поэтому в клинической картине доминируют прогрессирующая дегидратация и смертельная кома. Как и следовало ожидать, анализы обнаруживают гипергликемию, обычно более выраженную, чем при кетоацидозе, нормальный уровень бикарбоната в сыворотке рН крови, резкую гипернатриемию (вследствие большей потери

воды, чем натрия) и высокую (рассчитанную или измеренную) осмоляльность сыворотки (до 400 ммоль/кг). Иногда такое состояние, развивающееся после приема тиазидных диуретиков (которые, как уже отмечалось, повышают уровень сахара в крови), служит причиной первого обращения к врачу.

Лечение сводится к регидратации больного. Вначале вводят обычный солевой раствор, а затем, когда осмоляльность сыворотки вследствие одновременной коррекции гипергликемии уменьшается, переходят на введение раствора с уменьшенным вдвое содержанием соли. Чрезмерно быстрая регидратация может вызвать циркуляторную перегрузку или отек головного мозга. В отсутствие кетоацидоза у таких больных нередко отмечается очень высокая чувствительность к инсулину. Поэтому инсулин необходимо вводить путем инфузии со скоростью, не превышающей 2 единицы в час, и, как только уровень глюкозы в крови нормализуется, следует применять для регидратации раствор глюкозы.

Несмотря на все проводимые мероприятия, смертность при гиперосмолярной коме достигает 30 %, что связано с развитием инфарктов миокарда и инсультов вследствие тяжелой и часто длительной гиповолемии и сгущения крови.

Лактацидоз. Это довольно редкое осложнение обычно связано с применением бигуанида метформина, который усиливает анаэробный гликолиз и ингибирует повторную утилизацию лактата в печени. Оба этих фармакологических эффекта обычно не имеют вредных последствий, но в условиях поражения почек или печени (когда метаболизм лактата замедляется) и особенно при гипоксии, когда возрастает продукция лактата (например, при инфаркте миокарда или органов брюшной полости, тяжелой инфекции или септицемии), риск лактацидоза значительно возрастает.

У больного появляются признаки ацидоза в отсутствие выраженной гипергликемии или дегидратации. Как и следовало ожидать, анализы обнаруживают низкую концентрацию бикарбоната в сыворотке и низкий рН крови, но полуколичественный тест на кетоновые тела обычно оказывается отрицательным, а уровень лактата в сыворотке крайне высоким. Дополнительные исследования чаще всего выявляют значительное нарушение функции почек или печени. Поэтому метформин нельзя назначать пожилым людям (у которых вероятность ишемии особенно велика) и больным с патологией почек, сердца или печени. Частота случаев смертельного лактацидоза была особенно высокой при использовании близкого соединения, фенформина, которое поэтому больше не применяется.

Основу лечения составляет ликвидация ацидоза наряду с попытками коррекции его причин. Диализ для удаления избытка

молочной кислоты или превращения ее в пировиноградную кислоту с помощью метиленового синего и других методов оказываются не слишком эффективными. Смертность остается весьма высокой, достигая 80 %.

Диабет и инфекции. Инфекционный стресс обычно либо провоцирует клиническую манифестацию диабета, либо делает лабильным течение ранее хорошо компенсированного диабета. Поэтому при лабильном или впервые выявленном диабете всегда следует искать инфекцию. Иногда (хотя в настоящее время и реже, чем раньше) в таких случаях обнаруживается туберкулез легких. В азиатских странах он часто сопутствует первым проявлениям диабета.

Еще большее значение имеет влияние диабета на течение инфекции: гипергликемия способствует возникновению и прогрессированию бактериальных, грибковых и кандидозных (но не вирусных) инфекций. Этот феномен тесно связан с качеством контроля диабета; действительно, у женщин диабет часто впервые обнаруживается при обращении к врачу по поводу хронического вульвита вследствие инфекции *Candida albicans*. Миграция лейкоцитов, фагоцитарная и бактерицидная активность — это лишь немногие из факторов защиты от инфекции, которые нарушаются при гипергликемии. В лейкоцитах имеется альдозоредуктазный путь превращения глюкозы, и его активация в условиях гипергликемии может быть одним из механизмов ослабления противoinфекционной защиты. Все это придает особую серьезность инфекционным процессам у больных диабетом и подчеркивает важность его компенсации при наличии инфекции.

Поздние осложнения

Поражение микрососудов при диабете. Развитие диабетической микроангиопатии — основная причина осложнений этого заболевания. С морфологической точки зрения микроангиопатия представляет собой утолщение базальной мембраны капилляров, что сказывается на их проницаемости и структурной целостности. С помощью световой и электронной микроскопии такие изменения можно обнаружить практически во всех тканях, но особое значение патология капилляров имеет в сетчатке и почках.

До сих пор неясно, какое именно вещество обуславливает это изменение базальной мембраны. Большинство исследований свидетельствует о возрастании синтеза и ослаблении распада гликопротеинов, в норме присутствующих в базальной мембране, а не о появлении в ней какого-то патологического вещества. Накоплены данные о роли сорбитолового пути и неферментативного гликозилирования в генезе этого нарушения. Опыты на

животных с экспериментальным диабетом указывают на то, что утолщение базальной мембраны почечных капилляров существенно зависит от контроля гликемии. Трансплантация островков таким животным задерживает процесс утолщения мембран или даже приводит к его обратному развитию. Действительно, улучшение контроля гликемии или пересадка пораженной почки здоровому животному приводит к исчезновению признаков микроангиопатии.

У некоторых больных диабетом признаки микроангиопатии практически отсутствуют, несмотря на плохую компенсацию диабета даже в течение 20—30 лет, и это указывает на роль каких-то других (возможно, генетических) факторов в возникновении микрососудистых осложнений. Описаны семьи больных, особенно подверженные микроангиопатии или, наоборот, устойчивые к этому осложнению, причем установлены антигены гистосовместимости I и II классов, характерные для людей с высоким и низким риском развития микроангиопатии.

Недавние исследования в Швеции и Северной Америке [Heidden, 1994] показали, что в группах больных, получавших интенсивное лечение множественными инъекциями инсулина для достижения более низкого уровня HbA_{1c} , частота микрососудистых осложнений снижается на 60—75 %. Такие данные подтверждают первостепенную важность поддержания гликемии на максимально близком к нормальному уровню, хотя это требует многого как от больного, так и от медицинского персонала. Аналогичный вывод можно, вероятно, сделать из проспективных исследований при диабете II типа, когда они, наконец, завершатся.

При диабете II типа патология микрососудов имеет место примерно у 20 % больных уже в момент установления диагноза. В таких случаях диабет наверняка имел большую продолжительность, но диагноз не был установлен из-за того, что невысокая гипергликемия долгое время протекала бессимптомно.

Диабетическая ретинопатия (фото 11.1—11.6)

Клинические симптомы ретинопатии имеются примерно у 10 % больных диабетом. Однако какую-то ее степень можно обнаружить более чем у 80 % получающих инсулин больных. Флюоресцентная ангиография, выявляющая участки измененной проницаемости и дезорганизации сосудов, нередко позволяет увидеть резкие нарушения кровообращения. Поэтому сетчатка служит очень удобным местом, в котором по состоянию микроциркуляции можно оценить наличие структурной и функциональной микроангиопатии (рис. 11.10). Ретинопатию обычно разделяют на два типа: базальную и пролиферативную.

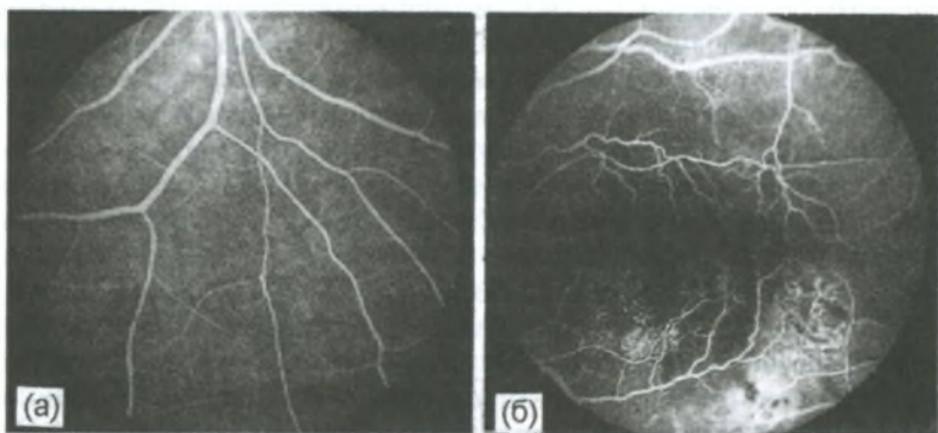


Рис. 11.10. Ангиограмма сетчатки с флуоресцеином: (а) в отсутствие диабета и (б) у больного, страдающего диабетом в течение 15 лет. В нижних секторах видны новообразованные сосуды, а также мелкие и крупные внесосудистые скопления флуоресцеина вследствие повышенной проницаемости капилляров.

Базальная ретинопатия. В этих случаях в сетчатке обнаруживаются точечные и пятнистые кровоизлияния, а также участки экссудации (часть которых на самом деле представляет собой ишемические очаги). Если изменения не затрагивают желтого пятна, зрение обычно не страдает. Примерно в 20 % таких случаев в дальнейшем развивается пролиферативная ретинопатия.

Пролиферативная ретинопатия. В данном случае речь идет о новообразовании сосудов сетчатки, которое представляет собой реакцию на ишемию. Некоторые офтальмологи выделяют препролиферативную стадию, проявляющуюся нарушением микрососудистого ложа сетчатки. Новообразованные сосуды отличаются ломкостью и высокой проницаемостью, что определяет частые кровоизлияния в стекловидное тело с острой потерей зрения. На месте тромбов развивается фиброз, приводящий к частичной отслойке сетчатки и слепоте. В отсутствие лечения эта форма ретинопатии за 5-летний срок завершается слепотой примерно в 50 % случаев.

Иногда ретинопатия приобретает и иные формы. Кровоизлияния и экссудаты в области желтого пятна носят название макулопатии. Такая локализация нарушений часто обуславливает потерю центрального зрения. Активная ретинопатия может сопровождаться и отеком макулы, который иногда является явным следствием острой или длительной гипергликемии.

Ретинопатию лечат с помощью точечной лазерной фотокоагуляции периферических отделов сетчатки и крупных очагов пролиферации и повышенной проницаемости сосудов. Эффектив-

ность такого лечения обеих форм ретинопатии доказана тщательно контролируемыми исследованиями. При нарушении зрения, связанном со значительным кровоизлиянием в стекловидное тело, иногда производят витрэктомию.

Глазные осложнения, не связанные с микроангиопатией

Катаракта при диабете встречается чаще и, по-видимому, прогрессирует быстрее, чем у лиц без диабета. Это, почти наверняка, связано с альдозоредуктазным путем метаболизма глюкозы: в эксперименте применение ингибиторов альдозоредуктазы (снижающих образование токсичного для белков хрусталика сорбитола) задерживает развитие катаракты. Иногда наблюдаются также воспаление зрительного нерва и новообразование сосудов в радужной оболочке (рубеоз радужки).

Диабетическая нефропатия

Электронно-микроскопические изменения базальной мембраны в почечных клубочках можно обнаружить уже на первом году после установления диагноза диабета. Тем не менее клинически явные поражения почек в первые 10 лет существования диабета встречаются довольно редко.

Первым признаком развития почечной патологии (вначале функциональных, а затем и структурных нарушений фильтрационного аппарата) является микроальбуминурия (экскреция 20 — 200 мг белка в сутки), которая прогрессирует до классического нефротического синдрома, проявляющегося высокой протеинурией, гипоальбуминемией и отеками.

Микроальбуминурия присутствует примерно у 10 % больных диабетом, и ее рассматривают в качестве предвестника микрососудистых осложнений, в генезе которых может играть роль и генетический компонент. Поэтому в таких случаях часто рекомендуют более строгий контроль гликемии и артериального давления. У больных с микроальбуминурией в 20—40 раз чаще встречаются и макрососудистые осложнения, главным образом инфаркт миокарда. Механизм такой зависимости остается неясным.

В конце концов почечные клубочки «выходят из строя» и развивается прогрессирующая клубочковая недостаточность с повышением уровня мочевины и креатинина в сыворотке. Возникают сонливость, слабость, полиурия и (в отсутствие лечения) смертельная уремия. Биопсия почек на стадии протеинурии обычно обнаруживает резкие изменения, в том числе характерные для синдрома Киммельстилла—Уилсона (узелковый интеркапиллярный гломерулосклероз).

Использование хронического перитонеального диализа в амбулаторных условиях (ХАПД), гемодиализа и трансплантации почки значительно изменило прогноз для больных этой группы, поскольку раньше именно почечная недостаточность была главной причиной смерти лиц с диабетом I типа. Однако по мере увеличения продолжительности жизни больных чаще стали наблюдаться осложнения самой нефропатии — резкое ускорение атеросклероза, поражающего коронарные, мозговые и периферические сосуды. Нередко отмечаются гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия. Лечение может замедлить развитие сосудистой патологии.

Установлено, что строгий контроль уровня глюкозы в крови и часто сопутствующей гипертензии, равно как и ограничение белка в диете, замедляет прогрессирование почечных изменений. При наличии гипертензии ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, по-видимому, оказываются гораздо более эффективными, чем другие гипотензивные средства. Они помогают даже больным с нормальным артериальным давлением, особенно в случаях микроальбуминурии.

Почечные осложнения, не связанные с микроангиопатией

Склонность к инфекциям увеличивает частоту как бессимптомной бактериурии, так и явного пиелонефрита. Наряду с атеросклеротическим поражением сосудов почек (см. ниже) и приемом чрезмерного количества обезболивающих средств это значительно повышает риск некроза почечных сосочков, вызывая почечную колику и закупорку мочевыводящих путей.

Макрососудистые осложнения диабета

Хорошо известно, что при диабете атеросклероз встречается чаще, развивается в более раннем возрасте и, по-видимому, прогрессирует быстрее, чем в отсутствие диабета. Современные данные свидетельствуют о том, что хороший контроль гликемии снижает риск не только микро-, но и макрососудистых осложнений диабета. Это могло бы влиять на сосудистую стенку (возможно, на функцию и структуру ее внутренней оболочки) либо прямо, либо через улучшение липидного профиля сыворотки. Действительно, различные факторы диеты, которые способствуют клинической манифестации диабета II типа (высокое потребление калорий и жира), могут и сами по себе обуславливать поражение артерий, столь часто сопровождающее это заболевание. Кроме того, макроангиопатия в значительной мере связана с высокой распространенностью дислипидемии, а это открывает возможность уменьшения частоты и тяжести сосудистых осложнений.

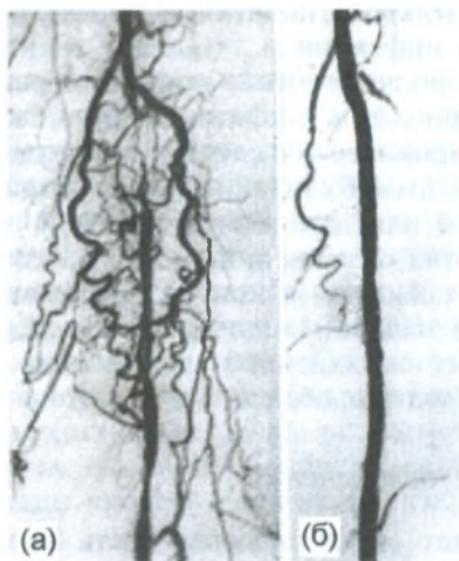


Рис. 11.11. Непроходимость сегмента бедренной артерии, обусловившая перемежающуюся хромоту (а). Восстановление проходимости этого сегмента подтвердилось при повторной ангиографии (б), произведенной после трансфеморальной ангиопластики. Перемежающаяся хромота исчезла.

Клинические проявления атеросклероза при диабете и в его отсутствие одинаковы: нарушения мозгового кровообращения, ишемия и инфаркты миокарда, недостаточность кровоснабжения органов брюшной полости и, что наиболее характерно, поражение артерий нижних конечностей (особенно периферических), которые могут подвергаться резкой кальцификации. В процесс могут вовлекаться и сосуды почек, что приводит к повышению артериального давления и почечной недостаточности. Как и в отсутствие диабета, курение еще больше увеличивает вероятность развития этих осложнений. В конце концов поражение периферических сосудов вызывает появление классических симптомов — болей в икрах ног при ходьбе (перемежающаяся хромота) и гангрены (рис. 11.11).

Риск инфаркта миокарда у больных диабетом при наличии микроальбуминурии (см. выше) в 20—40 раз превышает таковой у больных без нарушений экскреции белка. Почему это так, пока неизвестно.

Диабетическая стопа (фото 11.9, 11.10)

Стопа является самым уязвимым местом при диабете обоих типов. Периферическая сенсорная нейропатия (см. ниже) делает стопы нечувствительными к травмам, ишемия увеличивает рани-

мость тканей, а микроангиопатия и гипергликемия понижают сопротивляемость инфекции и ухудшают заживление ран. Травмы стоп (иногда не замечаемые, пока не образуются обширные язвы) быстро приводят к инфицированию глубоких тканей и остеомиелиту. В хронических случаях зачастую не помогают ни антибиотики, ни иммобилизация, и приходится прибегать к ампутации пальцев или даже более широкой резекции.

Большинства этих осложнений можно избежать, обучив больного тщательно ухаживать за ногами и соблюдать правила личной гигиены; при наличии видимых повреждений или сосудисто-неврологических осложнений, повышающих опасность поражения стоп, необходимо обращаться к ортопеду.

Неврологические осложнения

При диабете может страдать любая часть периферической нервной системы. Считается, что в основе всех таких нарушений лежит усиление инсулиннезависимого альдозоредуктазного пути превращения глюкозы, имеющего место в нервной ткани. Этот путь приводит к образованию сорбитола, обладающего нейротоксическим эффектом. О важности этого механизма свидетельствуют опыты с применением ингибиторов альдозоредуктазы (которые предотвращают развитие нейропатии при экспериментальном диабете), хотя в некоторых случаях существенная роль принадлежит и другим факторам, например поражению мельчайших сосудов, питающих нервы. Значительное место в патогенезе нейропатии при недостаточной компенсации диабета может занимать также аномальное гликозилирование белков нервной ткани. И опять-таки строгий контроль гликемии уменьшает частоту и тяжесть соответствующих нарушений.

Двигательная нейропатия

Почти у всех больных с впервые выявленным диабетом можно обнаружить замедление скорости проведения импульса по двигательным нервам, что нередко исчезает после снижения уровня сахара в крови. Двигательная нейропатия черепных (особенно III, IV, VI или VII нерва) или периферических (часто малоберцового и переднего большеберцового) нервов может быть причиной первого обращения больного диабетом к врачу или может развиваться позднее. Симптомы часто возникают остро. В их основе, помимо гистологических изменений в самих нервах, лежит, вероятно, тромбоз микрососудов, а не непосредственное нарушение метаболизма. Клинические симптомы нередко полностью исчезают самопроизвольно, независимо от терапии.

Сенсорная нейропатия

Уже в момент диагноза можно обнаружить небольшое и обратимое замедление скорости проведения импульса по чувствительным нервам. Однако клинически явная сенсорная нейропатия — относительно позднее осложнение диабета, проявляющееся потерей чувствительности (анестезия) и/или аномальными ощущениями (парестезия). В основе этих нарушений лежат, вероятно, метаболические факторы, связанные с активацией инсулиннезависимых путей превращения глюкозы (альдозоредуктазного и неферментативного гликозилирования). По данным всех исследований, частота и тяжесть нейропатии зависят от степени и продолжительности гипергликемии. Как уже отмечалось, сенсорная нейропатия является одной из основных причин изъязвления стоп. На этой стадии процесс становится необратимым.

Нейрогенная артропатия

Функциональная денервация суставов приводит к развитию артропатии типа синдрома Шарко, обычно поражающей голеностопные и предплюсневые суставы, что сопровождается резкой деформацией стоп, отеком и нарушением походки. Иногда при этом несколько помогают гипсовые повязки.

Автономная нейропатия

Автономная нейропатия может иметь многочисленные проявления, особенно при длительно существующем диабете. Зависимость этих проявлений от тяжести и продолжительности гипергликемии точно не установлена. Наиболее частые из симптомов автономной нейропатии перечисляются ниже:

1. Постуральная гипотензия (обусловленная нарушением автономной регуляции тонуса артериол). Для лечения с успехом применяют фторкортизон и эфедрин.

2. Задержка опорожнения желудка (вследствие поражения блуждающего нерва). Для ускорения этого процесса применяют метоклопрамид и цисаприд.

3. Диабетическая диарея (вследствие нарушения иннервации кишечника); ослабление или усиление перистальтики приводит к чрезмерному размножению бактерий и зачастую — к стеаторее. Эти симптомы часто снимаются метронидазолом и антибиотиками широкого спектра действия.

4. Аномалии зрачка (вследствие поражения цилиарного ганглия).

5. Нарушения функции мочевого пузыря (из-за потери его чувствительности и поражения автономных двигательных нервов), что способствует его инфицированию. Для коррекции этого нарушения проводят операцию на шейке пузыря.

6. Импотенция (вследствие поражения эрекционных нервов). С импотенцией борются путем инъекций папаверина или простагландинов в пещеристые тела, вакуумными методами, а также путем имплантации жестких или полужестких протезов.

Автономную нейропатию можно диагностировать с помощью ЭКГ: частота пульса не возрастает, несмотря на падение артериального давления, вызванного переменой позы; не происходит изменения его частоты и при глубоком вдохе и исчезает его реакция на пробу Вальсальвы.

Диабет и беременность

Влияние диабета на беременность

К основным последствиям диабета относится увеличение массы плода с возникающим в результате несоответствием размеров его головки и таза роженицы. Причиной этого, вероятно, служит гипергликемия матери, которая из-за трансплацентарного переноса глюкозы вызывает у плода гиперинсулинемию. Так как инсулин является мощным ростовым фактором, рост плода значительно увеличивается (макросомия).

Помимо этого, при диабете возрастает частота выкидышей, преэклампсической токсемии и внутриутробной смерти, а также дыхательного дистресс-синдрома и гипогликемии у новорожденных (последнее опять-таки связано с материнской гипергликемией и последующей гиперинсулинемией у плода). Установлено, что строгий контроль уровня глюкозы в крови во время беременности практически полностью исключает многие из этих осложнений. Обычно на протяжении 9-месячного периода удается добиться достаточной мотивации больных и соблюдения ими необходимого режима лечения. Однако без достижения нормогликемии к моменту зачатия вряд ли можно рассчитывать на уменьшение частоты врожденных пороков развития, которые встречаются в 10 % случаев.

Влияние беременности на диабет

Беременность, сопровождающаяся усиленной секрецией кортикостероидов, эстрогенов, соматотропина и, вероятно, хорионического соматомаммотропина, создает особые предпосылки к развитию диабета. В случае предсуществующего диабета требует-

ся увеличение доз инсулина или перевода больных с пероральных сахароснижающих средств на инсулин.

Как уже отмечалось, термином «диабет беременных» (или гестационный диабет) обозначают спонтанно исчезающий подтип этого заболевания (хотя в некоторых случаях гипергликемия сохраняется и после родов). Катамнестические исследования свидетельствуют о том, что даже при восстановлении нормогликемии после родов почти у 50 % женщин с гестационным диабетом в последующем может развиваться истинный диабет. С целью ранней диагностики и для обеспечения нормального течения самой беременности во II и III ее триместрах все чаще проводят обычный скрининг на диабет.

Следует отметить, что при беременности, даже в отсутствие гипергликемии, часто возникает глюкозурия, которую раньше использовали в качестве показателя беременности. Этот феномен связан с возрастанием скорости клубочковой фильтрации, вследствие чего клубочки пропускают больше глюкозы, чем ее способны реабсорбировать канальцы.

Другие осложнения

Диабет может осложняться и различными менее частыми состояниями. Со стороны кожи отмечаются атрофические и иногда язвенные повреждения, характерные для диабетического липоидного некробиоза, а также гипертрофические (и реже атрофические) изменения в местах инъекций инсулина (фото 11.7, 11.8). Это последнее осложнение можно предотвратить или снять частой сменой мест инъекций. Предполагается и существование специфической для диабета кардиопатии, которая служит причиной сердечной недостаточности в отсутствие явной ишемии. Нейропатия передних нервных корешков иногда приводит к развитию «миопатии» (иначе называемой амиотрофией); обычно она исчезает спонтанно.

Адаптация к диабету

Одна из наиболее тяжелых проблем, с которыми сталкиваются как сами больные, так и те, кто за ними ухаживает, заключается в необходимости психологической адаптации к диабету как к пожизненному заболеванию. Создаваемые диабетом угрозы зрению, состоянию ног, да и самой жизни, постоянно существующая опасность гипогликемии, возможные осложнения беременности — все это еще более увеличивает психологическую напряженность, которая у значительной части больных диабетом дес-

табилизирует эмоциональную сферу. Сходные психологические нагрузки, связанные с неопределенностью будущего, испытывают и члены семьи больного.

Контакты с такими больными требуют опыта, понимания и большого терпения. При более выраженных эмоциональных проявлениях часто приходится прибегать к помощи клинициста-психолога. Неудивительно, что среди больных диабетом депрессивные состояния встречаются в 2—3 раза чаще, чем среди общего населения.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

ФИЗИОЛОГИЯ

- Baron, A.D.* (1994). Hemodynamic actions of insulin. *American Journal of Physiology*, **267**, E187—E202.
- Bergman, R.N., Steil, G.M., Bradley, D.C., and Watanabe, R.M.* (1992). Modelling of insulin action in vivo. *Annual Review of Physiology*, **54**, 861—84.
- Kimball, S.R., Vary, T.C., and Jefferson, L.S.* (1994). Regulation of protein synthesis by insulin. *Annual Review of Physiology*, **56**, 321—48.
- Schwartz, M.W., Figlewicz, D.P., Baskin, D.G., Woods, S.C., and Porte, D. Jr.* (1992)/ Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocrine Reviews*, **13**, 387—414.

КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

- Abecassis, M. and Corry, R.J.* (1993). An update on pancreas transplantation. *Advances in Surgery*, 163—88.
- Atkinson, M.A. and Maclaren, N.K.* (1994). The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, **331**, 1428—36.
- Dineen, S., Gerich, J., and Rizza, R.* (1992). Carbohydrate metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, **327**, 707—13.
- Drury, P.L. and Watkins, P.J.* (1993). Diabetic renal disease and its prevention. *Clinical Endocrinology*, **38**, 455—50.
- Field, J.B.* (1989). Hypoglycaemia. *Endocrinology Metabolism Clinics North America*, **18**, 27—43.
- Hadden, D.R.* (1994). The diabetes control and complication trial (DCCT): what every endocrinologist needs to know. *Clinical Endocrinology*, **40**, 293—4.
- Hammond, P.J., Jackson, J.A., and Bloom, S.R.* (1994). Localization of pancreatic endocrine tumours. *Clinical Endocrinology*, **40**, 3—14.
- Kohner, E.M.* (1993). Diabetic retinopathy. *British Medical Journal*, **307**, 1195—9.
- Laws, A. and Reaven, G.M.* (1993). Insulin resistance and risk factors for coronary artery disease. *Clinical Endocrinology and Metabolism*, **7**, 1063—78.

- Lebowitz, H.E.* (1995). Diabetic ketoacidosis. *Lancet*, **345**, 767—72.
- Nathan, D.M.* (1993). Long-term complications of diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, **328**, 1076—85.
- Ratner, R.E.* (1993). Gestational diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, **77**, 1—5.
- Robertson, R.P.* (1992). Pancreatic and islet transplantation for diabetes — cure or curiosities? *New England Journal of Medicine*, **327**, 762—6.
- Selzer, H.S.* (1989). Drug-induced hypoglycaemia: a review of 1418 cases. *Endocrinology Metabolism Clinics North America*, **18**, 163—84.
- Service, F.J., McMahon, V.V., O'Brien, P.C., et al.* (1991). Functioning insulinoma: incidence, recurrence and long term survival. A 60-year study. *Mayo Clinic Proceedings*, **66**, 711—19.
- Yki-Jarvinen, H.* (1995). The rôle of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetologia*, **38**, 1378—88.

Поджелудочная железа (2): другие панкреатические пептиды и связанные с ними синдромы

ФИЗИОЛОГИЯ

Как уже отмечалось, поджелудочная железа служит источником не только инсулина и глюкагона, но и других гормонов. Важнейшими среди них являются соматостатин и панкреатический полипептид, хотя в ее ткани найдены также другие вещества, например гастрин (только в опухолях поджелудочной железы) и вазопрессин.

СОМАТОСТАТИН

Соматостатин синтезируется σ -клетками островков и явно влияет на секрецию глюкагона и инсулина соответственно α - и β -клетками.

Соматостатин представляет собой тетрадекапептид, присутствующий в центральной нервной системе (гипоталамический соматостатин, например, выполняет роль гормона, ингибирующего секрецию соматотропина), в поджелудочной железе, желудке, тонком и толстом кишечнике и даже в слюнных и щитовидной железах. По-видимому, он вообще является ингибирующим веществом, а в поджелудочной железе тормозит секрецию как инсулина, так и глюкагона.

Поскольку усиленная секреция соматостатина наблюдается при повышении концентрации глюкозы, различных аминокислот (например, аргинина и лейцина) и гормонов желудочно-кишечного тракта (секретина и ПЗ-ХЦК), он, по-видимому, принимает участие в регуляции уровня пищевых веществ в крови. Действительно, тормозя различные процессы пищеварения (опорожнение желудка, секрецию кислоты, пепсина и гастрина, всасывание моносахаридов и жира, а также моторику двенадцатиперстной кишки), он задерживает поступление пищевых веществ в портальную кровь. Замедляя их всасывание, соматостатин, вероятно, препятствует острому возрастанию уровня метаболитов в крови, пока не будет мобилизована инсулино-глюкагоновая система.

ПАНКРЕАТИЧЕСКИЙ ПОЛИПЕПТИД

Панкреатический полипептид (ПП) состоит из 36 аминокислот. Он найден только в F-клетках островков поджелудочной железы. Его секреция зависит в основном от содержания белка в диете, а точнее — от переваривания белка в тонком кишечнике. Острая гипогликемия также стимулирует его секрецию, по-видимому, через активацию холинергических волокон блуждающего нерва (электрическое раздражение этого нерва усиливает продукцию панкреатического полипептида). Физиологическая роль ПП все еще остается неясной; его основной эффект, очевидно, заключается в угнетении сокращений желчного пузыря и секреции ферментов поджелудочной железы.

Гастрин

Значение секреции гастрина какой-либо подгруппой островковых клеток в регуляции уровня глюкозы в крови до сих пор не установлено. Вполне вероятно, что он является лишь продуктом аномальных клеток опухоли поджелудочной железы.

Амилин

Амилин (белок, синтезируемый β -клетками) обладает метаболическими эффектами, противоположными эффектам инсулина. Он, например, стимулирует гликогенолиз в мышцах и печени и этим, как и другими свойствами (в частности, структурным сходством), напоминает нейропептид, связанный с геном кальцитонина (ПСГК). Физиологическая роль амилина неясна: для проявления его метаболических эффектов необходимы концентрации, намного превышающие нормальные. Не исключено, однако, что он оказывает паракринное (или аутокринное) влияние на секрецию других гормонов островковыми клетками, а также действует центрально, принимая участие в регуляции пищевого поведения.

КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Как уже отмечалось, по всему желудочно-кишечному тракту распространена диффузная нейроэндокринная система. Все виды входящих в нее клеток удовлетворяют критериям АПУД-системы, т. е. они способны поглощать и декарбоксилировать предшественники аминов. Методами иммуногистохимии, электронной микроскопии (ЭМ) и гибридизации *in situ* клетки этой системы удалось разделить на 16 типов. Теоретически любой из них может оказаться источником опухолевого роста в любых тканях. На

самом деле 20 % островково-клеточных опухолей не выделяют никаких гормонов, хотя даже в них (иммуногистохимически и с помощью ЭМ) найдены содержащие гормоны гранулы. Кроме того, опухоли, выделяющие тот или иной гормон, нередко продуцируют и другие пептиды, но в клинически незначимых количествах: по-видимому, процесс дедифференцировки, характеризующий неопластическую трансформацию клеток АПУД-системы, создает возможность экспрессии ранее репрессированных генов. Аналогичный процесс, вероятно, лежит в основе «эктопической» секреции гормонов опухолями неэндокринных тканей, например бронхогенным раком (см. главу 16).

Хотя нейроэндокринные клетки, потенциально способные секретировать большое количество гормонов, рассеяны по всему желудочно-кишечному тракту, большинство возникающих из них опухолей на самом деле локализуется в поджелудочной железе, так что хирургические подходы оказываются несколько более простыми, чем это могло бы показаться на первый взгляд. При таких опухолях нередко имеют место и другие компоненты синдромов множественной эндокринной неоплазии (МЭН) (см. главу 17). В той же главе упоминаются и мутации клеточных онкогенов и генов, подавляющих опухолевый рост, что, вероятно, и обуславливает появление таких опухолей.

Трудности их диагностики имеют двойкий характер: во-первых, необходимо предвидеть возможность существования редких клинических синдромов, а во-вторых, нужно тщательно классифицировать случаи МЭН, проявляющейся другими, непанкреатическими опухолями. Для установления диагноза необходимо использовать все методы, позволяющие полностью охарактеризовать любую из описываемых ниже опухолей. Важно также досконально проверить неопухолевые причины повышения уровня тех или иных пептидов в сыворотке. Наконец, следует применять методы визуализации. Большую помощь оказывают КТ и МРИ, но двумя наиболее полезными методами являются ангиография высокого разрешения с цифровым вычитанием (с КТ или без нее) и, вероятно, изотопное сканирование. Возможность лечения таких опухолей значительно ограничивают злокачественный характер, многоочаговость и метастазирование большинства из них. В отдельных случаях помогает цитотоксическая химиотерапия, а при ВИПомах и глюкагономах находит применение аналог соматостатина октреотид.

Все эти опухоли встречаются крайне редко; судя по имеющимся данным, их общая частота не достигает и 5 на 1 млн населения. Основной интерес к ним связан с той информацией, которую они позволяют получить о нормальной физиологической роли тех или иных гормонов, а также относительно клеточной и молекулярной биологии опухолевого роста.

Гастронома

После первого описанного Золлингером и Эллисоном в 1955 г. случая появился целый ряд сообщений о тяжелой язвенной диспепсии, рецидивирующей после повторных операций на желудке. Во многих случаях имеет место и диарея, связанная с кислотной денатурацией липолитических и протеолитических ферментов. Часто наблюдается истинная стеаторея. Как и следует ожидать, уровень гастрина в сыворотке резко повышен и еще больше возрастает при внутривенном введении секретина; при гипергастринемии, вызванной многими другими причинами, эта реакция отсутствует. Одновременно с гастрином очень часто секретируются панкреатический полипептид (ПП) и вазоактивный интестинальный пептид (ВИП). Это особенно характерно для синдрома МЭН-I, при котором гастриннома присутствует примерно в 30 % случаев. Прием смешанной пищи сопровождается повышением уровней ПП и ВИП только у больных с гастриномой и поэтому может быть более специфическим диагностическим тестом.

Низкий рН желудочного содержимого, обусловленный секрецией соляной кислоты, ингибирует функцию нормальных гастринпродуцирующих клеток желудка. И наоборот, любое снижение секреции соляной кислоты будет повышать уровень гастрина. Соответственно повышения его концентрации (хотя, как правило, и до меньшего, чем при гастриноме, уровня) следует ожидать при пернициозной анемии (характеризующейся резким атрофическим гастритом), приеме антагонистов H_2 -рецепторов и ингибиторов протонного насоса, ваготомии и даже приеме высоких доз антацидов.

Введение крысам больших доз омепразола (ингибитора протонного насоса) вызывает гиперплазию энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки желудка с последующим образованием автономно функционирующих опухолей, по строению напоминающих спонтанные карциноидные опухоли. Отмена омепразола очень часто сопровождается исчезновением таких опухолей. Аналогичные доброкачественные карциноидные опухоли (называемые также аргирофильным карциноидозом) наблюдались также у людей с синдромом Золлингера—Эллисона и пернициозной анемией. По-видимому, избыток гастрина сам по себе является онкогенным фактором. Возникновение таких карциноидных изменений в ходе приема ингибиторов секреции соляной кислоты не описано, хотя теоретически этого исключить нельзя.

Большинство гастрином расположено в поджелудочной железе, и их локализацию можно установить с помощью одной из вышеупомянутых методик. При МЭН-I опухоли часто имеют

многоочаговый характер, в 50 % случаев они злокачественны, а к моменту диагноза в половине случаев уже имеются их метастазы. Поэтому после резекции основной опухолевой массы, особенно при синдромах МЭН (когда опухоли чаще бывают многоочаговыми), обычно требуется длительное лечение антагонистами H_2 -рецепторов или ингибиторами протонного насоса.

Глюкагонома

Клиническая картина этого синдрома включает проявления, которые трудно напрямую связать с гиперсекрецией глюкагона. Наблюдаются глоссит, венозный тромбоз и разнообразные психические нарушения. Характерными для большинства больных являются те или иные поражения кожи в области таза и нижних конечностей. Вначале на коже появляются простые эритематозные пятна, которые превращаются в лопающиеся и часто инфицирующиеся (вследствие своей локализации) пузыри. Эта своеобразная кожная патология носит название некролитической мигрирующей эритемы. Механизмы ее развития неясны, хотя после удаления опухоли кожные изменения исчезают. Единственными клиническими проявлениями, которые можно напрямую связать с гиперсекрецией глюкагона, являются потеря массы тела (вследствие усиленного катаболизма белка) и гипергликемия.

Уровень глюкагона в сыворотке значительно повышен, хотя высокая его концентрация наблюдается также при некомпенсированном диабете, панкреатите, травмах и других острых стрессорных состояниях. Глюкагонома всегда одновременно секреторирует и иммунологически иное соединение, энтероглюкагон (глицентин), которое представляет собой более крупную молекулу, включающую 29-аминокислотную последовательность самого глюкагона. Возрастание уровня глюкагона в сыворотке, связанное с другими причинами, не сопровождается повышенной секрецией глицентина. Лечение сводится к удалению опухоли, но в некоторых случаях применяют аналог соматостатина октреотид, который часто вызывает обратное развитие характерных и иногда очень неприятных кожных проявлений.

Энтероглюкагонома представляет собой крайне редкую опухоль, исходящую из L-клеток кишечника. Эта опухоль секреторирует только энтероглюкагон (69-членный пептид); уровень глюкагона не возрастает. В таких случаях иногда наблюдались неопределенные симптомы со стороны брюшной полости; характерными признаками являются гипертрофия и гиперплазия ворсинок тонкого кишечника.

Соматостатинома

Впервые описанный в 1979 г. этот синдром включает большинство ожидаемых эффектов избытка соматостатина. Снижение секреции соляной кислоты и экзокринной функции поджелудочной железы обуславливает многообразные желудочно-кишечные симптомы, в том числе диспепсию и стеаторею. Кишечные соматостатиномы в силу своих размеров могут также вызывать непроходимость тонкого кишечника, но обычно они не обладают гормональной активностью. Из-за угнетения сокращений желчного пузыря в нем образуются камни. Преимущественное влияние соматостатина на секрецию инсулина (а не глюкагона) обуславливает развитие легкого диабета, иногда с кетонемией. Такой диабет обычно удается компенсировать одной диетой. Панкреатические соматостатиномы часто метастазируют уже к моменту установления диагноза, и ни хирургическое, ни медикаментозное лечение обычно не дает эффекта. Хотя опухоли, связанные с синдромом МЭН-1, способны давать иммуногистохимическую окраску на соматостатин, до настоящего времени не описано ни одного случая соматостатиномы при этом синдроме.

ВИПома

Это заболевание, носящее произвольное название панкреатической холеры, впервые было описано в 1958 г. Иногда его называют по имени описавших его авторов синдромом Вернера—Моррисона. Как уже отмечалось, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) широко распространен в центральной и периферической нервной системе, где он играет роль нейромодулятора. Известно, что именно ВИП служит причинным агентом тяжелой и потенциально смертельной водной диареи, которая из-за значительных потерь калия и бикарбоната сопровождается гипокалиемией и ацидозом. ВИП вызывает и ахлоргидрию, которая усиливает диарею. Вследствие расширения сосудов падает артериальное давление и в 50 % случаев развивается гиперкальциемия, механизм которой остается неясным. Иногда имеет место гипергликемия, которая может отражать действие самого пептида или быть связанной с гипокалиемией, нарушающей секрецию инсулина и снижающей чувствительность периферических тканей к этому гормону. ВИПомы часто бывают злокачественными и дают метастазы. Иногда они поддаются действию стрептозоцина, который чаще применяется при инсулиномах. В ряде случаев высокоэффективным оказывается октреотид, уменьшающий тяжесть желудочно-кишечных симптомов.

ППома

Ни клиническое, ни даже физиологическое значение панкреатического полипептида (ПП) не установлено. Однако он часто секретируется опухольями одновременно с другими соединениями. Даже так называемые нефункционирующие островково-клеточные аденомы, присутствующие при синдроме МЭН-I, в 25 % случаев сопровождаются повышением уровня ПП в крови, и во всех этих случаях его можно обнаружить в опухолевой ткани с помощью соответствующего иммунохимического окрашивания. Высокий уровень ПП в крови, еще более возрастающий под влиянием секретина и смешанной пищи, обнаруживается также при предраковой гиперплазии островков, встречающейся при синдроме МЭН-I. Иногда повышение уровня ПП отмечается и при воспалительных заболеваниях кишечника, при диарее, имеющей различные причины, и при хронической почечной недостаточности. Диагностическое значение имеет тот факт, что при доброкачественном генезе повышения уровня ПП (в отличие от неопластических процессов) внутривенное введение атропина снижает этот уровень.

Другие опухоли

При описанных выше синдромах гиперсекреции иногда наблюдается избыток кальцитонина, нейротензина, паратгормона, кортикотропина или РГГР, которые могут секретироваться как самостоятельно, так и одновременно с другими соединениями. Однако, за исключением РГГР (который может вызывать типичную акромегалию) и АКТГ (который служит причиной синдрома Кушинга, наблюдающегося у 5 % больных с гастриномой), ни один из этих гормонов не вызывает характерных клинических синдромов.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

ФИЗИОЛОГИЯ

Cooper, G.J.S. (1994). Amylin compared with calcitonin gene-related peptide: structure, biology and relevance to metabolic disease. *Endocrine Reviews*, **15**, 163—99.

КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Adrian, T.E., Uttenthal, L.O., Williams, S.J., et al. (1986). Secretion of polypeptide in patients with pancreatic endocrine tumors. *New England Journal of Medicine*, **315**, 287—91.

- Cherner, J.A., Doppman, J.L., Norton, J.A., et al.* (1986). Prospective assessment of selective venous sampling for gastrin to localize gastrinomas. *Annals of Internal Medicine*, **105**, 841–2.
- Hammond, P.J., Jackson, J.A., and Bloom, S.R.* (1994). Localization of pancreatic endocrine tumours. *Clinical Endocrinology*, **40**, 3–14.
- Stacpoole, P.W.* (1981). The glucagonoma syndrome. Clinical features, diagnosis and treatment. *Endocrine Reviews*, **2**, 347–61.
- Vinik, A.I., Strodel, W.E., Eckhauser, F.E., et al.* (1987). Somatostatinomas, PPomas, neurotensinomas. *Seminars on Oncology*, **14**, 263–81.
- Wynick, D. and Bloom, S.R.* (1991). The use of long-acting somatostatin analogue octreotide in the treatment of gut neuroendocrine tumours. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **73**, 1–3.

Рост и развитие

ФИЗИОЛОГИЯ

Процессы роста и развития в той или иной форме продолжают всю жизнь. С наибольшей скоростью они протекают во внутриутробном периоде; примерно к 20-й неделе этого периода скорость роста плода достигает максимума, составляя около 30 мм в сутки. С рождения до полового созревания скорость роста остается высокой, хотя и постепенно уменьшается. В период полового созревания вновь происходит ускорение роста, который, наконец, достигает своей окончательной величины. Однако, несмотря на это, многие ткани сохраняют способность к обновлению и регенерации. Эти процессы также можно рассматривать как «рост» или «развитие».

РОСТ ПЛОДА

На рост плода влияют многие факторы. Одни из них присущи самому плоду, а другие связаны с организмом матери либо непосредственно, либо в силу опосредования материнским организмом влияний внешней среды.

Влияния, исходящие из организма плода (гормоны плода)

Одним из факторов, влияющих на рост плода, является его пол. Действительно, мальчики при рождении, как правило, крупнее девочек. Основными стимуляторами роста оказываются андрогены, но важная роль принадлежит и другим гормонам плода. Так, на его рост влияет собственный инсулин, секреция которого возрастает при повышении концентрации глюкозы в крови. Если мать больна диабетом, то уровень глюкозы возрастает не только в ее крови, но и в крови плода, а это заставляет β -клетки его поджелудочной железы вырабатывать повышенные количества инсулина. Ростстимулирующие эффекты инсулина плода могут обусловить увеличение его массы тела при рождении. К другим гормонам, важным для роста и развития плода (не только физического, но и психического), относятся йодтиронины щито-

видной железы. В их отсутствие рождается физически и психически неполноценный ребенок и, если в первые же месяцы не начать заместительную гормональную терапию, состояние ребенка становится необратимым (кретинизм).

Любопытно, что, хотя организм плода уже к концу первого триместра беременности начинает вырабатывать соматотропин и соматомедины, их значение для нормального роста и развития зародыша не доказано. Сравнительно мало изучена роль и других ростовых факторов плода, включая такие тканеспецифические соединения, как фактор роста нервов, эпидермальный и тромбоцитарный факторы роста, а также более генерализованно действующие (но местно продуцируемые) инсулиноподобные факторы роста.

Влияния материнского организма (прямые)

1. *Питание и диета.* И количество, и качество пищи матери влияют на массу тела при рождении. Недостаточное питание (частый спутник других неблагоприятных экономических и социальных условий, включая курение и потребление алкоголя) уменьшает массу тела новорожденного. Судя по имеющимся данным, диета с высоким содержанием белка увеличивает линейный рост плода, а богатая жиром диета — массу тела при рождении.

2. *Специфические факторы.* Пристрастие матери к табаку и алкоголю обуславливает уменьшение массы тела при рождении даже в отсутствие других неблагоприятных факторов. Содержащиеся в табаке никотин и смолы могут влиять на рост плода, снижая аппетит матери, уменьшая кровоток в плаценте и вызывая в ней структурные изменения. Согласно ряду наблюдений, злоупотребление беременной женщиной некоторыми лекарственными средствами сказывается на физическом и психическом развитии ребенка почти до 11-летнего возраста.

3. *Возраст, социальное и экономическое положение матери.* Между возрастом матери и массой тела новорожденного, по-видимому, существует прямая связь, но это, по всей вероятности, отражает влияние других факторов, таких как лучшее экономическое положение и питание женщин старшего возраста. Действительно, социальные и экономические условия, очевидно, в очень большой степени определяют массу тела новорожденного и благополучие ребенка. Еще более отчетливые эффекты обычно связаны с плохими жилищными условиями, плохим питанием и аналогичными факторами.

Влияния материнского организма (опосредованные)

Изменения условий окружающей среды, сказываясь на материнском организме, также косвенно влияют на рост и развитие плода. Одним из примеров может служить известный 8-месячный период голода в Нидерландах в конце второй мировой войны (в 1944 г.). В это время значительно снизилась масса тела новорожденных и на 25 % возросло количество преждевременных родов (с пониженной массой тела).

Со временем, возможно, будет доказана роль и других изменений окружающей среды (например, загрязнений атмосферного воздуха) на рост плода и массу тела при рождении. Особое беспокойство в отношении влияния на плод (а значит, и на последующую жизнь) вызывают сливаемые в воду отходы химической промышленности, из которых образуются соединения с эстрогенными свойствами. Среди рыб и водных рептилий появляется все больше бесплодных мужских или женских особей. Это создает угрозу сохранению многих видов. Не исключено, что такое загрязнение среды играет роль в учащении случаев бесплодия и у человека. Однако это требует специальных исследований.

ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ

Пубертат — это период жизни, в течение которого формируется способность к размножению и происходят многочисленные сдвиги в организме подростка (физиологические, морфологические и поведенческие). Созревание половых органов сопровождается ускорением роста (скачок роста) и развитием вторичных половых признаков, что служит наиболее ярким физическим проявлением подросткового периода. Девочки, как правило, достигают половой зрелости раньше (примерно в возрасте 10—16 лет), чем мальчики (14—18 лет). Самым очевидным признаком достижения половой зрелости у девочек является первая менструация (менархе). У мальчиков первые признаки достижения половой зрелости привлекают меньшее внимание, поскольку первые спонтанные эрекции и эякуляции происходят по ночам. Эти проявления связаны с созреванием оси гипоталамус — аденогипофиз — гонады (рис. 13.1 и 13.2).

Физические изменения

Скачок роста

Ускорение роста в пубертатном возрасте обусловлено главным образом возрастающим уровнем половых стероидов, которые действуют совместно с аденогипофизарным соматотропином. Для

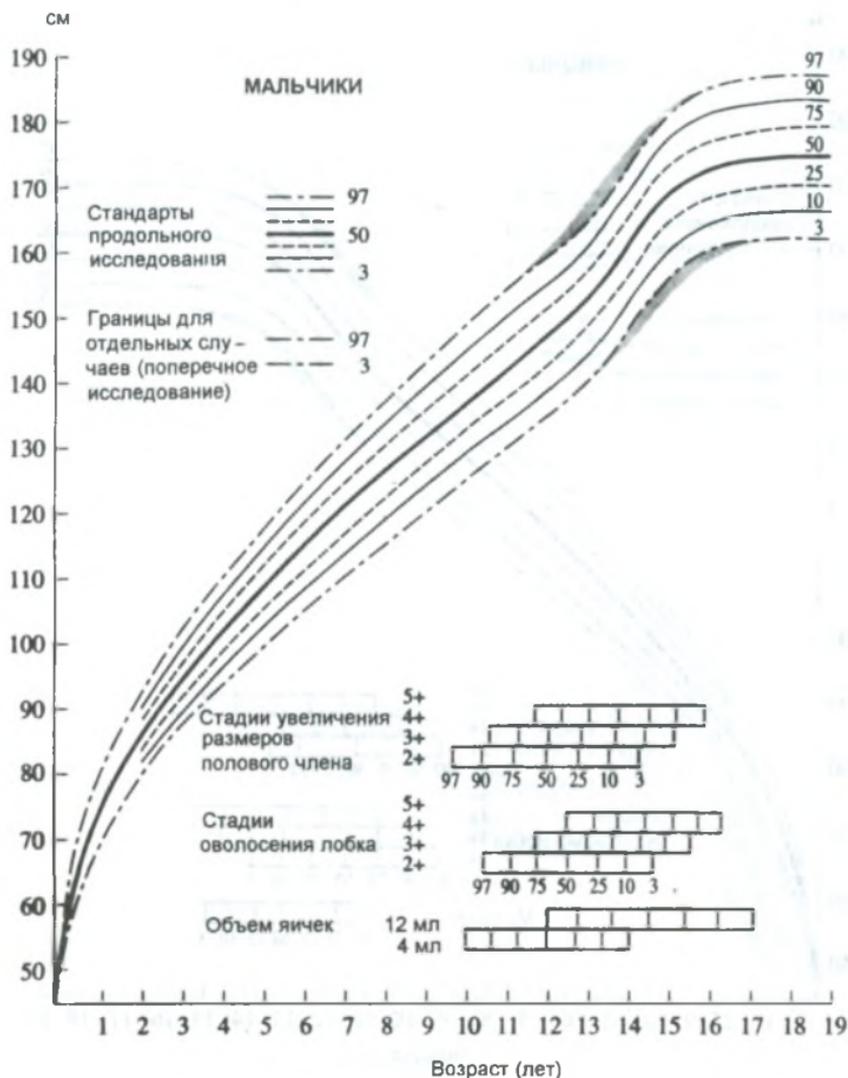


Рис. 13.1. График нормального роста мальчиков. Указано также центильное распределение объема яичек, стадий увеличения размеров полового члена и оволосения лобка; например, 50 % мальчиков достигают 2-й стадии оволосения лобка к 12,5 годам, у 50 % мальчиков объем яичек, равный 12 мл, регистрируется в 14,5-летнем возрасте.

нормального скачка роста, по-видимому, необходимы и другие ростстимулирующие гормоны (например, инсулин). Девочки обычно вступают в эту фазу жизни и достигают максимальной скорости роста примерно на 2 года раньше, чем мальчики, у которых ускорение роста начинается с большей его исходной величины. Отчасти из-за этого, а также потому, что максимальная скорость роста у них выше, чем у девочек, мальчики к концу

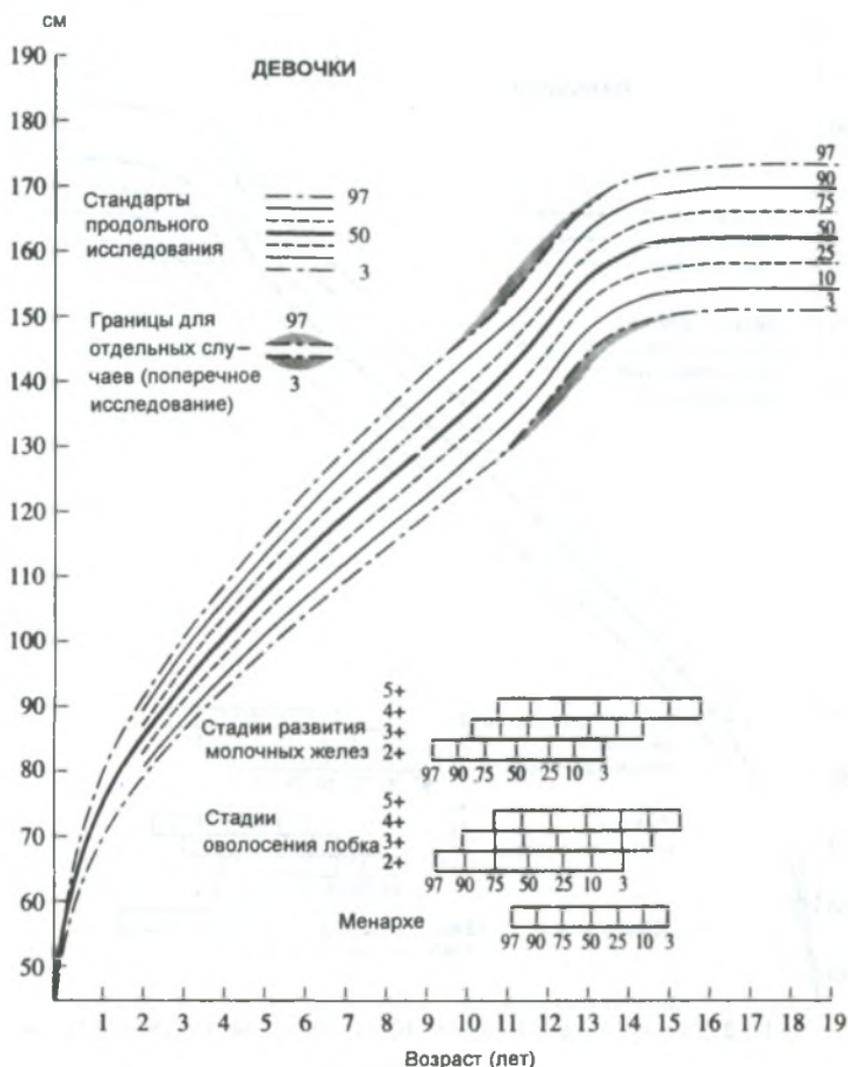


Рис. 13.2. График нормального роста девочек. Указано также центильное распределение возраста менархе и стадий оволосения лобка и развития молочных желез; например, к 11-летнему возрасту, менархе имеет место у 97 % девочек и лишь у 3 % это наблюдается позже 15 лет.

периода роста, как правило, обладают более высоким ростом, чем девочки. Фаза быстрого роста завершается тогда, когда эпифизы и тела длинных костей срастаются (рис. 13.3 и 13.4).

Вторичные половые признаки

Возрастающий уровень половых гормонов в крови приводит не только к ускорению линейного роста, но и к увеличению раз-

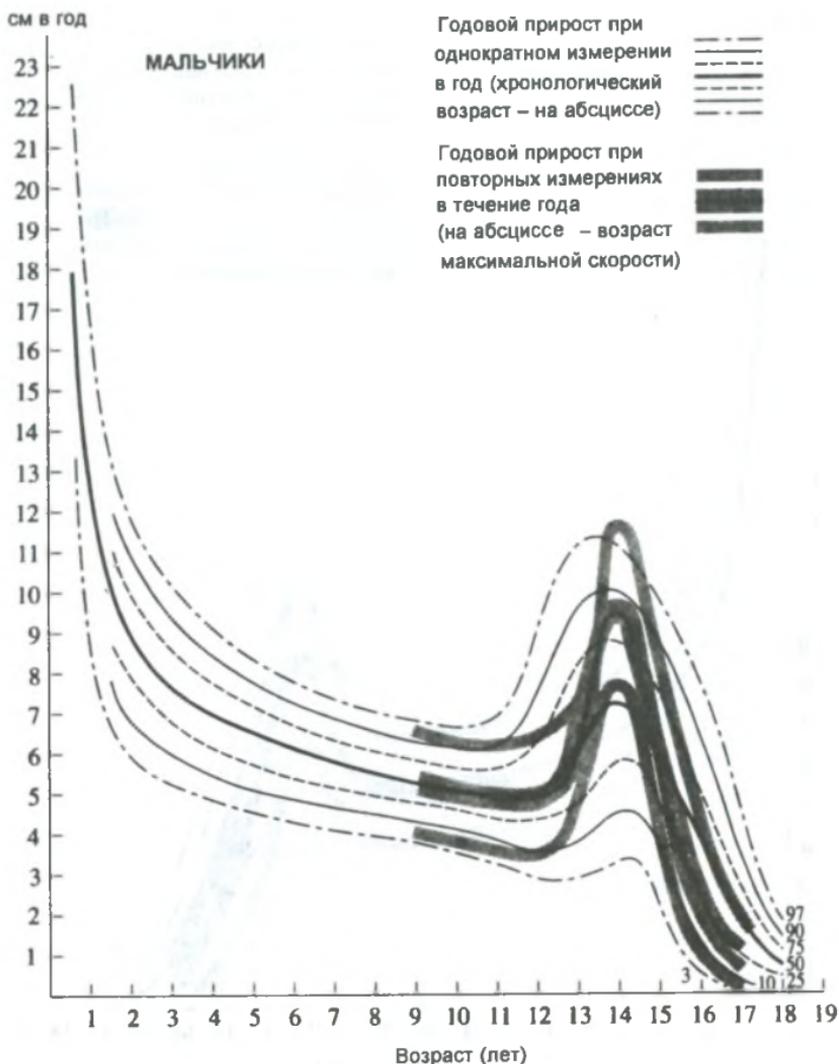


Рис. 13.3. График нормальной скорости роста у мальчиков. Нормальные показатели при множественных измерениях в течение одного года — в пределах заштрихованных кривых.

меров наружных половых органов и развитию других половых признаков, таких как рост молочных желез и оволосение лобка.

В развитии молочных желез и лобкового оволосения различают ряд отдельных стадий (табл. 13.1). Развитие молочных желез происходит в основном под влиянием возрастающего уровня эстрогенов и протекает в пять стадий. Рост волос на лобке контролируется андрогенами, которые секретируются надпочечниками и половыми железами. Другие половые особенности включают больший размер бедер и в целом большее количество жира

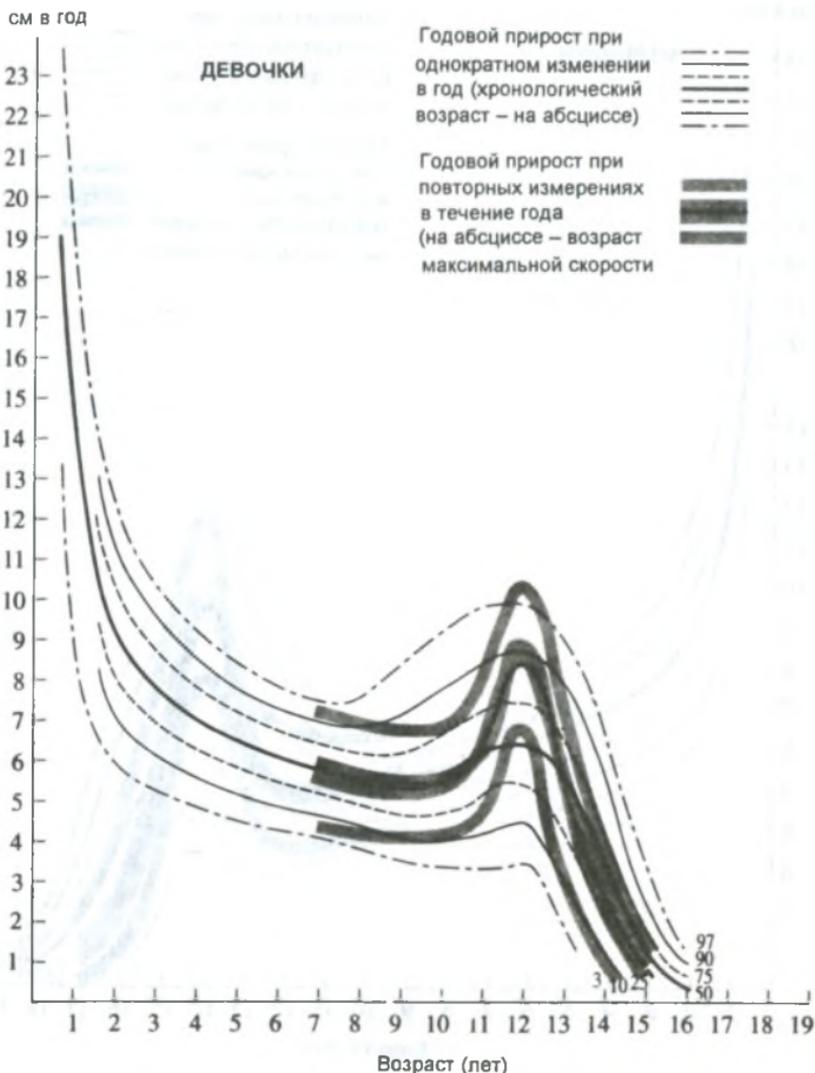


Рис. 13.4. График нормальной скорости роста у девочек. Нормальные показатели при множественных измерениях в течение одного года — в пределах заштрихованных кривых.

с характерным его распределением у девочек по сравнению с мальчиками.

В развитии наружных половых органов (полового члена, яичек и мошонки) и лобкового оволосения у мальчиков также различают пять стадий (см. табл. 13.1). Эти изменения связаны с секрецией тестостерона яичками и превращением его в дигидротестостерон в периферических тканях. К другим проявлениям пубертата у мальчиков относятся рост волос на теле и лице и снижение тембра голоса («ломающийся» голос). Последнее обусловлено увеличением размеров гортани и гортанных мышц (также под действием андрогенов).

Таблица 13.1. Стадии пубертатного роста и развития
(по Таннеру, 1966)

А. Оволосение лобка: мальчики и девочки	
Стадия 1	Препубертатная: волосы на лобке отсутствуют
Стадия 2	Появление редких волос на лобке преимущественно вокруг основания полового члена или вдоль половых губ: волосы длинные, слегка волнистые или прямые
Стадия 3	Распространение волос, которые станоятся более темными, грубыми и волнистыми
Стадия 4	Волосы — как у взрослых, но все еще занимают меньшую площадь
Стадия 5	Распространение волос на белую линию живота
Б. Развитие молочных желез: девочки	
Стадия 1	Препубертатная: приподнятые соски
Стадия 2	Стадия почки: груди с сосками имеют вид небольших холмиков; увеличивается диаметр околососковых кружков
Стадия 3	Дальнейшее увеличение молочных желез и околососковых кружков
Стадия 4	Околососковые кружки и соски приобретают вид вторичных выпуклостей над плоскостью молочных желез
Стадия 5	Зрелая стадия: соски выпячиваются над околососковыми кружками, которые сливаются с плоскостью молочных желез
В. Развитие наружных половых органов: мальчики	
Стадия 1	Препубертатная: абсолютные и относительные размеры яичек, полового члена и мошонки — как в раннем детстве
Стадия 2	Мошонка и яички увеличиваются; кожа мошонки краснеет и грубеет
Стадия 3	Увеличивается половой член (вначале преимущественно в длину). Продолжается рост яичек и мошонки
Стадия 4	Увеличивается длина и толщина полового члена; яички и мошонка становятся еще крупнее; кожа мошонки пигментируется
Стадия 5	Размеры и форма яичек, мошонки и полового члена — как у взрослых

Гормональные сдвиги

Гормоны аденогипофиза

Сразу после рождения концентрации гонадотропинов [фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов] в плазме низки, но на первом — втором году жизни отмечаются периодические повышения их уровней, вслед за чем на протяжении всего детства их содержание вновь становится стабиль-

но низким. В отроческом возрасте уровни ФСГ и ЛГ постепенно увеличиваются, причем на ранних стадиях секреторные импульсы этих гормонов возрастают только по ночам. В пубертатном периоде их концентрация достигает взрослого уровня. Содержание пролактина во время пубертата также увеличивается, но только у девочек.

Тестостерон

Уровень тестостерона в плазме мальчиков в первые месяцы после рождения столь же высок, как и в период полового созревания. Однако вскоре он падает и остается низким вплоть до начала пубертата, когда он вновь нарастает одновременно с концентрацией ЛГ. У девочек уровень тестостерона до начала пубертата остается низким, но затем также увеличивается, хотя и в гораздо меньшей степени, чем у мальчиков.

Эстрогены

Концентрация эстрогенов в плазме новорожденных того и другого пола очень высока, поскольку в плаценте происходит превращение С19-стероидов, вырабатываемых организмом матери и плода. Затем уровень этих соединений значительно снижается и остается низким до начала полового созревания, когда он возрастает на протяжении всех стадий пубертата. У девочек концентрация эстрогенов в плазме увеличивается до гораздо более высокого уровня, чем у мальчиков, у которых основное количество эстрадиола образуется в результате периферической ароматизации тестостерона.

Надпочечниковые стероиды

Года за два до возрастания продукции гонадотропинов и половых стероидов начинает все более увеличиваться секреция дегидроэпиандростерона и его сульфата. Момент начала такого увеличения у мальчиков и девочек называют адренархе. Единственным отчетливым эффектом надпочечниковых андрогенов является ускорение роста волос на лобке.

Сроки наступления пубертата

В развитых странах Европы и США, где ведутся соответствующие наблюдения, половое созревание (судя по возрасту, в котором у девочек наблюдается менархе) за последние 150 лет начинается все раньше и раньше. В настоящее время средний «возраст менархе» в этих странах составляет примерно 13 лет. Для объяснения такого «омоложения» обычно привлекают данные о повышении общего «жизненного уровня» (например, улучшения качества и количества пищи, гигиенических условий), которое произошло за последнее столетие. Однако следует, вероятно, учитывать роль и

увеличения продолжительности «светового дня» (вследствие использования газового, а затем электрического освещения). В этой связи следует вспомнить о том, что у многих животных репродуктивные циклы зависят от продолжительности дня (например, спаривание у оленей). Еще один интересный аспект этого феномена заключается в том, что, несмотря на постепенное снижение «возраста менархе», средняя масса тела к этому возрасту не меняется (около 47 кг). Таким образом, масса тела играет, по-видимому, важнейшую роль в определении возраста менархе. Улучшение питания и диеты, позволяющее раньше достичь этой «критической» массы тела, придает данной теории особую привлекательность. Необходимость достижения определенной степени физической зрелости перед появлением способности к размножению — прекрасный пример «биологической целесообразности», однако в каждом отдельном случае предсказать возраст менархе весьма трудно. Все это ясно показывает, что время начала полового созревания, вероятно, далеко не столь строго фиксировано, как можно было бы заключить из изложенного выше.

Регуляция полового созревания

Хотя в настоящее время нет общепринятой гипотезы, которая объясняла бы механизм многообразных гормональных сдвигов, ведущих к достижению половой зрелости, важнейшим фактором, по всей вероятности, является созревание гипоталамуса и нейронов, продуцирующих гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ). Менее ясно, играет ли роль в механизме полового созревания изменение чувствительности аденогипофиза и/или гипоталамуса к присутствующим в крови половым (и/или надпочечниковым) стероидам. Сторонники этой точки зрения полагают, что происходит постепенное повышение порога восприятия действия половых стероидов по механизму отрицательной обратной связи, т. е. секреция ФСГ и ЛГ становится менее чувствительной к тормозному эффекту этих гормонов.

Начало пубертата связано с созреванием центральной нервной системы, проявляющимся постепенным форсированием импульсной секреции ГнРГ гипоталамическими нейронами. Это может происходить одновременно со снижением чувствительности аденогипофиза (и, вероятно, гипоталамуса) к влиянию половых стероидов по механизму отрицательной обратной связи и с возрастанием чувствительности аденогипофиза к импульсному действию ГнРГ. Влияние эстрогенов на секрецию гонадотропинов по механизму положительной обратной связи (т. е. острый выброс ЛГ под действием эстрогенов) проявляется у девочек лишь по завершении полового созревания. Следует отметить, что введение эстрогенов может вызывать выброс ЛГ и у мужчин с гипогонадизмом.

Сохранение целостности тканей у взрослых

Завершение полового развития не означает прекращения роста, поддержания целостности и, если необходимо, регенерации тканей. Важную роль в этих процессах играют различные ростовые факторы, включая специфические тканевые (например, эпидермальный фактор роста) и многие более генерализованно действующие стимуляторы роста, такие как соматотропин, инсулиноподобные факторы роста, пролактин и йодтиронины щитовидной железы (см. соответствующие главы).

КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Обследование и лечение больных с нарушениями роста

Введение

Многие вопросы, связанные с регуляцией процессов роста, решены лишь в последние годы. Диагностика нарушений роста потребовала четких представлений о закономерностях нормального роста, что породило относительно новую медико-биологическую науку — ауксологию. Совместное действие вышеупомянутых ростовых факторов позволяет достаточно точно предсказать диапазон кривых роста для данной нормальной группы населения. Тем не менее важно отдавать себе отчет в том, что между отдельными группами даже одной и той же белой расы (например, между представителями белого населения США и Великобритании) существуют статистические различия в динамике роста, отражающие главным образом небольшие этнические и генетические особенности, а также особенности питания. Однако эти различия сравнительно малы и не имеют клинического значения. В то же время большинство публикуемых графиков стандартного (нормального) роста, на которых линейный рост представлен как функция возраста (наряду с производными величинами — скоростью роста в зависимости от возраста и пола), применимо к европеоидному населению и не может служить ориентиром при оценке роста жителей Азии и Океании, отличающихся существенно меньшими показателями.

Показатели роста

Для определения роста и его скорости обычно пользуются стандартными кривыми, приведенными на рис. 13.1—13.4, выведенными на основании обследования «нормальной» популяции детей и подростков Великобритании. Приведенные процентиля от-

ражают вероятность распределения показателя (например, 90-й процентиль указывает на то, что 90% нормального населения имеют показатели роста или его скорости ниже данной величины). Практически гауссовское распределение показателей роста и его скорости позволяет также вычислить стандартные отклонения (SD) от средних величин. Существуют и графики с указанием одного, двух и трех SD в ту и другую сторону (плюс и минус). С клинической точки зрения колебания от плюс 2 SD до минус 2 SD соответствуют диапазону от 3-го до 97-го процентиля.

Определение роста требует тщательности и аккуратности: простые и плохо сконструированные ростомеры, которые часто стоят во врачебных кабинетах и больницах, годятся разве что для самых массовых обследований. Изменения роста в идеале должны фиксироваться постоянным работником с помощью качественных приборов. Такими точными и относительно дорогими стадиометрами располагают главным образом педиатрические клиники. Для точности измерения ребенок должен быть «растянут» до полной «физиологической длины», так как тонус мышц (который может быть совершенно разным даже в разное время дня) сильно влияет на результат. Рост зависит прежде всего от степени половой зрелости, которую необходимо документировать всякий раз при измерении роста, используя для этого описанные выше характеристики стадий пубертата. Половое созревание определяет скачок роста, отраженный на процентильных графиках.

Поскольку к наиболее важным физиологическим переменным относятся генетические факторы, при оценке роста и его перспектив необходимо учитывать конечный рост матери и отца ребенка. Определяют процентиля соответствующих показателей на графиках для мужчин и женщин, а затем помещают их на собственный график ребенка в виде среднего роста родителей (СРР). Эта величина является одной из детерминант «ожидаемого» роста. Например:

Обследуется низкорослый мальчик

Рост матери — 151 см (3-й процентиль по женскому графику)

Отмечают 3-й процентиль на правой ординате мужского графика (= 162 см)

На ординате отмечают рост отца (170 см)

СРР представляет собой среднюю точку = 166 см

Тремя имеющими непосредственное отношение к росту показателями являются: хронологический, т. е. реальный возраст (ХВ); «ростовой» возраст (РВ), который находят путем горизонтальной экстраполяции реального роста к 50-му процентилю на соответствующем графике роста; и костный возраст (КВ), опре-

деляемый рентгенологически по состоянию костей (обычно) левой руки и запястья. При этом используют стандартный показатель, объединяющий состояние и степень сращения эпифизов (система Грейлиха и Пайла или еще более точная система Таннера — Уайтхауза, учитывающая «возраст» 20 костей руки).

Критерии низкорослости варьируются. В какой-то степени это понятие зависит от представлений самого пациента (или его родителей). Тем не менее, если реальный рост и его скорость оказываются ниже 3-го перцентиля ($-2SD$) для данного возраста, это обычно указывает на необходимость дальнейшего обследования. Задача такого обследования заключается в выявлении причин низкорослости, некоторые формы которой (если еще не произошло закрытие эпифизарных щелей) поддаются лечению, а также в прогнозировании конечного роста. В отсутствие эндокринных нарушений прогнозируемый конечный рост (ПКР) устанавливают с помощью таблиц Бейли—Пинно, хотя точность прогноза составляет ± 3 см.

Для выявления описываемых ниже состояний, помимо систематических клинических наблюдений, проводят ряд биохимических и других исследований.

Причины и лечение отдельных синдромов

1. *Семейная низкорослость.* Большинство случаев. Средний рост родителей и семейный анамнез отражают генетический потенциал. КВ соответствует ХВ, пубертат — нормальный. Биохимические нарушения отсутствуют. Лечение гормоном роста возможно, но оно дорого и редко оправдано в случаях умеренно низкого ПКР.

2. *Простая задержка пубертата/синдром небольшого отставания в росте/конституциональная задержка роста и пубертата (КЗРП).* Задержка роста (преимущественно у мальчиков) начинается еще в препубертатном возрасте. В семейном анамнезе часто имеются указания на аналогичный характер развития у родителя соответствующего пола. Пубертат начинается на 2—4 года позднее обычного. Эндокринные нарушения отсутствуют, за исключением низких уровней андрогенов, ЛГ и ФСГ. КВ отстает от ХВ. ПКР — нормальный. Лечение андрогенами и гонадотропинами возможно, но оно не влияет на конечный рост (см. ниже раздел, посвященный нарушениям полового развития).

3. *Внутриутробная задержка роста (ВУЗР).* Идиопатическая или связанная с известными причинами задержка развития плода, обуславливающая дефицит массы тела при рождении. Хромосомные нарушения (10 %), системные заболевания у матери (20 %),

врожденные инфекции (2 %), нарушения питания матери, злоупотребление алкоголем, курение и наркомания. К этой группе относятся также синдромы первичной недостаточности роста, названные по фамилиям описавших их авторов (причины синдромов неизвестны):

- *Синдром Сильвера — Рассела*: маленькое треугольное лицо, синдактилия или клинодактилия и асимметрия конечностей.
- *Синдром Секкеля*: выраженная микроцефалия и умственная отсталость.
- *Остеохондродисплазии*: разнообразные первичные нарушения развития скелета.

Во многих случаях рост восстанавливается. Однако в других ПКР — низкий, а пропорции тела указывают на недостаточность гормона роста с отставанием КВ. В этих последних случаях может помочь лечение гормоном роста.

4. *Психосоциальная низкорослость (ПСН)*. Младенческий и детский варианты, связанные с комплексом эмоциональных расстройств и нарушений питания, следствием чего является «функциональная» (обратимая) недостаточность гормона роста. Часто в основе этого состояния лежит плохое отношение родителей, что не всегда легко установить. Усыновление брошенных детей или консультирование родителей иногда способствуют восстановлению роста ребенка. Прогноз в отношении психики — плохой.

5. *Синдром Тернера/дисгенезия гонад*. Фото 13.1 и 13.2 (см. главу 8).

6. *Исходные органические заболевания*. Синдром мальабсорбции (включая заболевания органов брюшной полости и кистозный фиброз), хроническая астма или другие заболевания органов дыхания, врожденная сердечная и хроническая почечная недостаточность. Хроническая кортикостероидная терапия по поводу любого заболевания.

7. *Ювенильный гипотиреоз*. Причина низкорослости, которую легко проследить, поскольку в данном случае характерные изменения черт лица часто отсутствуют. В основе гипотиреоза обычно лежит аутоиммунное поражение щитовидной железы. КВ зачастую заметно отстает от РВ; биохимические сдвиги имеют диагностическое значение. Для лечения используют тироксин, тщательно подбирая дозы, нормализующие уровень ТТГ в сыворотке (см. главу 10).

8. *Недостаточность гормона роста*. Это относительно редкое, но серьезное состояние, имеющее много причин (табл. 13.2).

Таблица 13.2. Причины недостаточности гормона роста в детстве и юности

Врожденные причины

Редкие синдромы, проявляющиеся множественными врожденными аномалиями, включая расщелину губы и неба, синдром Фрейзера, синдром Ригера, септооптическую дисплазию, гипоплазию гипофиза, арахноидальные кисты.

Приобретенные причины

1. Органические причины
 - Опухоли средней черепной ямки
 - Краниофарингиома
 - Опухоли гипофиза (включая пролактиному)
 - Гранулемы (гистиоцитоз X, саркоидоз)
 - Неголовное предлежание плода
 - Связанные с облучением
2. Функциональные (вторичные, обратимые) причины
 - Психосоциальная депривация
 - Нервная анорексия
 - Общие острые и тяжелые хронические заболевания (особенно печеночные и почечные)
3. Идиопатические (необратимые) причины
 - Идиопатическая недостаточность гормона роста
 - спорадическая
 - семейная
 - Синдром Прадера — Вилли

Псевдогипопитуитарные синдромы

Биологически неактивный гормон роста
Нарушение функции рецепторов гормона роста
Карликовость лароновского типа
Африканские пигмеи, низкорослые женщины эквадорского племени лойя, жители Маунтен-Ок, Новая Гвинея
Синдромы резистентности к ИФР-I

Клинические признаки обычно неотчетливы; асимметрии отсутствуют, все части тела развиты пропорционально, но скорость роста в любом возрасте замедлена. КВ отстает от ХВ. Недостаточность гормона роста выявляют вначале с помощью методов скрининга с использованием пробы с физической нагрузкой или (в некоторых центрах) со сном. При аномальных результатах этих проб (максимальный уровень ГР в сыворотке <20 мЕд/л) проводят более детальные исследования с инфузией аргинина и инсулиновой гипогликемией (см. главу 18). Уровни ИФР-I в сыворотке снижены. Иногда наблюдается недостаточность и других гормонов, особенно гонадотропинов в ТТГ, что наиболее характерно для вторичных случаев. Очень важно установить эти вторичные причины (которые перечислены выше), поскольку они могут требовать специального лечения (например, удаление кра-

ниофарингиомы может приводить к восстановлению секреции гормона роста с последующей нормализацией длины тела). Поэтому следует проводить КТ-сканирование или МРИ области гипофиза.

Парентеральная терапия синтетическим гормоном роста (получаемым методом рекомбинантной ДНК) обходится дорого, но она весьма эффективна. Гормон обычно вводят сами больные или их родственники. Скорость роста возрастает на 50—100 %, и лечение продолжают до закрытия эпифизарных щелей.

9. *Синдромы псевдонедостаточности гормона роста.* Сюда относятся многочисленные редкие синдромы, в том числе связанные с нарушением строения молекулы ГР (возможно, вследствие мутаций), снижающим биологическую активность этого гормона. Аномалии печеночных рецепторов гормона роста также обуславливают ряд синдромов, включая спорадическую карликовость лароновского типа, проявления которой неотличимы от признаков истинной недостаточности гормона роста. Уровень ГР в сыворотке при всех пробах нормален или повышен, но уровень ИФР-I снижен. В основе этого состояния лежит, по-видимому, полное отсутствие белка, связывающего гормон роста (ГР-СБ), который представляет собой внеклеточный домен рецептора ГР. Аналогичная частичная резистентность к ГР, обусловленная снижением уровня ГР-СБ, определяет этническую низкорослость африканских пигмеев, а возможно, и других низкорослых племен, таких как эквадорские лойя и жители Маунтен-Ок в Новой Гвинее. Описаны также редкие случаи нечувствительности к ИФР-I.

10. *Другие синдромы неизвестной этиологии, носящие имена описавших их авторов.* Сюда относятся многие редко встречающиеся мультисистемные нарушения. Наиболее частыми среди них являются синдром Прадера—Вилли (низкорослость, ожирение, снижение мышечного тонуса, микропенис и гипогонадотропный гипогонадизм; в некоторых случаях находят делецию участка q11—13 хромосомы 15) и синдром Лоренса — Муна — Бидля (низкорослость, гипогонадизм, ожирение, умственная отсталость, полидактилия и пигментный ретинит).

Нарушения полового развития (фото 13.3)

Задержка полового развития/конституциональная задержка роста и пубертата (КЗРП)

КЗРП — наиболее частая причина задержки пубертата. Срок его начала в таких случаях располагается в конце физиологического временного спектра. Это состояние по определению не имеет

патологических последствий (и половое развитие, и рост в конце концов спонтанно нормализуются), хотя иногда (в основном по социальным причинам) требует лечения. Рост может начать замедляться уже с 8 лет, и малая скорость роста (обычно менее 4 см в год) сохраняется до начала полового созревания (которое начинается обычно не ранее 15 лет). Это чаще наблюдается у мальчиков, отцы которых нередко имели аналогичные, хотя и менее выраженные, проблемы с ростом и пубертатом. Ростовой и костный возраст (определения см. выше) почти в равной степени отстают от хронологического возраста, причем такое отставание может достигать 4 лет. Спонтанный скачок роста и половое созревание наступают при костном возрасте около 12—13 лет. Механизм этого крайнего физиологического варианта динамики роста точно неизвестен, а диагностические мероприятия сводятся к исключению других причин низкорослости и задержки полового развития.

КЗРП необходимо отличать в основном от недостаточности гормона роста (НГР), которая часто сопровождается и гонадотропной недостаточностью. При обоих этих состояниях уровни тестостерона, ЛГ и ФСГ в сыворотке снижены, но если концентрация ИФР-I нормальна, вероятно, имеет место именно КЗРП. Некоторые врачи считают нужным получить доказательство нормальной секреции гормона роста (см. главу 17). К другим состояниям, о которых следует думать в таких случаях, относятся нарушения роста, описанные в предыдущем разделе: у многих лиц этой группы имеются по крайней мере некоторые признаки задержки пубертата. При задержке полового развития без сопутствующей низкорослости приходится думать о других возможностях. У лиц обоего пола необходимо исключить гипогонадотропный гипогонадизм со всеми его формами и причинами (см. главу 4). У мальчиков довольно часто встречается синдром Клайнфелтера, особенно в его мозаичной форме. У девочек может иметь место первичная аменорея любого генеза (см. главу 8), равно как и функциональная гипоталамическая ановуляция (нервная анорексия), дисгенезия гонад и болезнь поликистозных яичников.

Лечить КЗРП не обязательно. Однако у мальчиков сохранение высокого голоса, отсутствие необходимости бриться и общий детский вид нередко служат поводом для насмешек сверстников, поэтому в настоящее время такие случаи, если диагноз не вызывает сомнений, часто лечат. Для лечения применяют либо тестостерон-энантат в дозе 250 мг внутримышечно каждые 3 нед на протяжении 3 мес, либо хорионический гонадотропин человека по 2000 ед. дважды в неделю в течение 6 нед. Можно использовать и импульсное введение ГнРГ. Однако, хотя этот способ и более физиологичен, он не обладает какими-либо преимуществами. Проводимые курсы лечения должны ограничиваться

указанными сроками. При этом не происходит чрезмерного увеличения костного возраста (с риском преждевременного закрытия эпифизарных щелей). После одного лечебного курса начинается и обычно сохраняется скачок роста, в 100 % возрастании скорости которого можно убедиться уже через год после лечения. Менее часто встречающиеся случаи КЗРП у девочек обычно не требуют лечения.

Преждевременное половое развитие (ППР) (фото 13.4)

Как у мальчиков, так и у девочек появление вторичных половых признаков до 9-летнего возраста считается отклонением от нормы и поэтому требует выяснения причин. Полное, истинное, или центральное преждевременное половое развитие указывает на раннюю активацию гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси с нормальными колебаниями уровней ЛГ и ФСГ, зависимыми от импульсного выделения ГнРГ. Неполное преждевременное половое развитие (или псевдо-ППР) обусловлено избыточной секрецией только андрогенов или эстрогенов, связанной с патологией надпочечников или половых желез. Тем не менее все формы этого состояния клинически проявляются ускорением общего соматического развития, чаще всего — увеличением скорости роста наряду с быстрым созреванием скелета. В отсутствие лечения ребенок, обладающий ростом выше среднего, затем перестает расти, и его конечный рост оказывается сниженным из-за преждевременного закрытия эпифизарных щелей.

Истинное преждевременное половое развитие

Помимо упомянутых особенностей роста, у больных этой группы развиваются все вторичные половые признаки, характерные для зрелости. У девочек, у которых это состояние встречается чаще, обычно одновременно начинаются менструации (менархе). Хотя у детей того и другого пола преждевременное половое развитие чаще всего имеет идиопатический характер, в этом нельзя быть уверенным, не исключив другие возможные причины; у мальчиков вероятность существования таких причин выше, чем у девочек. Во всех этих случаях постоянно обнаруживается пубертатный уровень андрогенов или эстрогенов, а концентрации ЛГ и ФСГ соответствуют ожидаемым для данной стадии полового развития. В отличие от псевдо-ППР введение ГнРГ сопровождается нормальной реакцией ЛГ и ФСГ. Костный возраст опережает хронологический. Для исключения разнообразных патологических процессов, которые могли бы лежать в основе преждевременного полового развития, следует проводить МРИ или КТ-сканирование.

Чаще всего это состояние связано с доброкачественными опухолями, называемыми гамартомами, которые содержат и импульсно выделяют ГнРГ. Обычно они не подлежат удалению, но не прогрессируют. К другим доброкачественным образованиям относятся кисты паутинной оболочки мозга. Менее доброкачественным течением отличаются астроцитомы, глиомы, эпендимомы и герминомы, которые прогрессируют и могут проявляться объемными процессами, уже поэтому требующими лечения.

Для лечения этой формы преждевременного полового развития применяют хирургические операции или (если возможно) лучевую терапию, направленные на основной патологический процесс. Даже в случае успеха таких подходов преждевременное половое развитие, будь то идиопатическое или вторичное, требует, вероятно, применения и фармакологических средств: девочки в таком состоянии часто приобретают сексуальную привлекательность, сохраняя детскую психику и наивность, и поэтому нередко становятся жертвой развратных действий. Учитывая психосоциальный фактор, а также вероятность конечной низкорослости (вследствие раннего сращения эпифизов), нужны очень веские доводы, чтобы оставлять такие случаи без лечения.

Для лечения можно использовать любое средство, которое тормозит секрецию гонадотропинов. Агонисты ГнРГ в низких дозах (особенно вводимых импульсно) стимулируют секрецию ЛГ и ФСГ. Однако в высоких дозах они уменьшают число гипофизарных рецепторов ГнРГ (снижающая регуляция), тормозят секрецию гонадотропинов и тем самым снижают уровень андрогенов/эстрогенов. Существуют препараты как для интраназального, так и для внутримышечного (1 раз в месяц) введения (депо-препараты). Лечение лучше всего продолжать до тех пор, пока костный возраст не сравняется с хронологическим, что обеспечит близкий к нормальному конечный рост.

Псевдо- (или неполное) преждевременное половое развитие

Для обозначения описываемых ниже клинических последствий избытка андрогенов и эстрогенов у людей разного пола используют термины «изосексуальное» или «гетеросексуальное» преждевременное половое развитие. Как и в случае истинного преждевременного полового развития, при этом должны быть явные признаки соматической и половой зрелости. Однако какова бы ни была причина неполного преждевременного полового развития у женщин, у них отсутствуют менструации и они остаются бесплодными. В таких случаях КТ-сканирование или МРИ обнаруживают нормальное строение гипоталамуса и гипофиза (за исключением редких ХГЧ-продуцирующих гамартм гипоталамуса). Хотя уровень эстрогенов или андрогенов в сыворотке повы-

шен, концентрации ЛГ и ФСГ обычно ниже тех, которые свойственны данной стадии пубертата, и не возрастают при введении ГнРГ. Однако при гипотиреозе и редких семейных синдромах гиперпродукции ЛГ уровень этого гормона повышен.

Гетеросексуальное преждевременное половое развитие

Оно встречается почти исключительно у девочек. Однако синдром тестикулярной феминизации у мальчиков, обусловленный дефектом тканевых рецепторов андрогенов, может проявляться преждевременным половым развитием у фенотипической девочки.

Врожденная гиперплазия надпочечников вследствие недостаточности либо 11-, либо 21-гидроксилазы сопровождается у девочек вирилизацией. Диагностическое значение имеет повышение уровней андрогенов (17-гидроксипрогестерона и ДГЭАС) в сыворотке; лечение кортизолом приводит к исчезновению клинических проявлений заболевания (см. также главу 5).

В этой возрастной группе андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников и яичников встречаются редко. Однако у девочек иногда все же развиваются аденомы надпочечников, продуцирующие либо одни андрогены, либо андрогены вместе с кортизолом (синдром Кушинга), а также гранулезо-клеточные опухоли и гинандробластомы яичников (см. также главу 6). Опухоли надпочечников у мальчиков могут приводить к феминизации.

Изосексуальное преждевременное половое развитие

Первичный ювенильный гипотиреоз сопровождается преждевременным половым развитием как у мальчиков, так и у девочек на фоне парадоксальной задержки роста, связанной с недостаточностью тиреоидных гормонов. Считается (хотя это и не доказано), что преждевременное половое развитие в таких случаях обуславливается избытком α -субъединицы, общей для ТТГ и ЛГ/ФСГ. Лечение тироксином полностью снимает клинические проявления заболевания (называемого также синдромом Ван-Вика — Грамбаха) (см. также главу 10).

Синдром Мак-Кьюна — Олбрайта представляет собой сочетание изосексуального преждевременного полового развития с кожными пятнами цвета кофе с молоком, полиостозной фиброзной дисплазией и иногда с другими аденомами эндокринных желез, сопровождающимися синдромом Кушинга или гипертиреозом. Этот синдром чаще встречается у девочек и обусловлен, вероятно, мутациями генов, кодирующих G-белки. При ультразвуковом исследовании можно обнаружить кисты в увеличенных яичниках, что и определяет повышенную секрецию эстрогенов.

Термином «тестотоксикоз» обозначают семейный синдром автономной гиперактивности клеток Лейдига у лиц мужского пола, который может быть связан с секрецией атипичного ЛГ. Ингибитор периферической ароматазы тестолактон (который тормозит превращение андрогенов в эстрогены) или имидазольное соединение кетоконазол (препятствующее превращению 17-гидроксипрогестерона в андростендион) снимают клинические проявления гиперандрогенизации.

Преждевременное половое развитие у мальчиков может быть обусловлено опухолями яичек (из интестициальных клеток) или надпочечников (аденомами или карциномами). Выявлению первичной причины способствуют ультразвуковые и КТ-исследования.

Гонадотропинпродуцирующие опухоли выделяют либо ЛГ (при их расположении в гипофизе), либо ХГЧ (гепатомы, тератомы, герминомы). Для выявления источника избыточной продукции гонадотропинов необходимы соответствующие биохимические и лучевые исследования.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

ФИЗИОЛОГИЯ

- Johnson, H. H. and Everitt, B. J.* (1995). Essential reproduction. Fourth edition. Blackwell Science.
- Rees, M.* (1993). Menarche when and why? *The Lancet*, **342**, 1375—6.
- Sinclair, D.* (1984) Human growth after birth. Fourth edition. Oxford University Press.
- Stanhope, R. and Brook, C. G. D.* (1988). An evaluation of hormonal changes at puberty in man. *Journal of Endocrinology*, **116**, 301—5.

КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

- Brook, C. G. D.* (1995). Precocious puberty (investigation). *Clinical Endocrinology*, **42**, 647—50.
- Bourguignon, J. P., Van Vleit, G., Vandeweghe, M., et al.* (1987). Treatment of central precocious puberty with an intra-nasal analogue of gonadotrophin releasing hormone (buserelin). *European Journal of Paediatrics*, **146**, 555—60.
- Cara, J. F. and Johanson, J. A.* (1990). Growth hormone for short stature not due to classic growth hormone deficiency. *Pediatric Clinics of North America*, **37**, 1229—38.
- Costin, G., Kaufman, F. R., and Brasel, J. A.* (1989). Growth hormone secretory dynamics in subjects with normal stature. *Journal of Pediatrics*, **115**, 537—42.
- Devesa, J., Lima, L., and Tresguerres, J. A. F.* (1992). Neuro-endocrine control of growth hormone secretion in humans. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, **3**, 175—93.
- Heinze, E. and Holl, R. W.* (1992). Pseudo-hypopituitary syndromes. *Clinics in Endocrinology Metabolism*, **6**, 557—71.

- Hindmarsh, P. C. and Brook, C. D. G.* (1995). Short stature and growth hormone deficiency (investigation). *Clinical Endocrinology*, **43**, 133—42.
- Holland, F. J., Kirsch, S. E., and Selby, R.* (1987). Gonadotrophin-independent precocious puberty ('testotoxicosis'). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **64**, 328—33.
- Lin, T. H., Kirkland, R. T., Sherman, B. M., et al.* (1989). Growth hormone testing in short children, and their response to growth hormone therapy. *Journal of Pediatrics*, **115**, 57—64.
- Rosenfield, R. L.* (1990). Diagnosis and management of delayed puberty. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **70**, 559—64.
- Stanhope, R., Brook, C. G., Pringle, P. J., et al.* (1987). Induction of puberty by pulsatile gonadotrophin-releasing hormone. *Lancet*, **2**, 552—5.
- Tanner, J. M.* (1966). *Growth at adolescence*. Blackwell, London.

Нарушения липидного обмена; ожирение

ФИЗИОЛОГИЯ

Если не считать других важных компонентов пищи, таких как витамины и минеральные вещества, тремя главными ее составными частями являются жиры, белки и углеводы. Все эти вещества жизненно необходимы для нормального функционирования организма: углеводы, например, служат основным источником легкодоступной энергии для тканей, из белков состоят многие структуры наших клеток, тогда как жиры являются главной формой запасаания энергетических субстратов. В энергообеспечении клеток принимают участие биохимические превращения всех этих трех компонентов пищи. Такие превращения взаимосвязаны так, что некоторые аминокислоты, например, могут прямо утилизироваться в цикле трикарбоновых кислот (ТКК), а углеводы могут превращаться в жиры.

Запасы липидов полезны в условиях ограниченности пищи, но при ее избытке чрезмерное накопление жира (ожирение) становится опасным. Это особенно справедливо применительно к жировым накоплениям в сердечно-сосудистой системе, поскольку такие атеромы могут приводить к сужению сосудов и «уплотнению» стенок артерий (атеросклерозу). Наиболее тяжелыми последствиями грозит образование тромбов на этих участках, что приводит либо к снижению кровотока с возникновением аноксии тканей, либо (если тромб оторвется и закупорит более мелкий кровеносный сосуд, например, коронарную или мозговую артерию) соответственно к инфаркту миокарда или мозговому инсульту.

Считается, что состав западной диеты особенно предрасполагает к острым нарушениям кровообращения (ОНК), способствуя повышению в крови уровня холестерина, триглицеридов и переносящих эти липиды белков (липопротеинов) в крови.

Всасывание липидов в желудочно-кишечном тракте

С входящим в состав пищи жиром, пока он не достигнет двенадцатиперстной кишки, происходят относительно небольшие изменения, хотя перемешивание пищевого комка в желудке спо-

способствует образованию из крупных частиц более мелких капель. В двенадцатиперстной кишке с химусом смешиваются секреты из желчного пузыря и экзокринной части поджелудочной железы, поступающие через сфинктер Одди. Желчный пузырь выделяет концентрированную желчь, содержащую смесь желчных пигментов с различными другими экскреторными продуктами и солями желчных кислот. Последние представляют собой натриевые соли гликохолевой и таурохолевой кислот, которые действуют подобно детергентам, превращая жир в мелкие капельки, особенно в присутствии лецитина. В результате общая поверхность жира, на которую могут действовать липазные ферменты поджелудочной железы, значительно увеличивается. Под действием этих липаз липиды распадаются в основном до моноглицеридов, глицерина и жирных кислот. Затем соли желчных кислот и различные жировые и стероидные компоненты соединяются, образуя мицеллы. Они состоят из мелких сферических структур, куда входит примерно 20 различных молекул; неполярные липофильные концы этих молекул обращены к центру глобулы, а полярные липофобные — наружу. В таком виде жирные кислоты, глицерин и другие липидные молекулы, например холестерин, составляющие сердцевину мицелл, достигают кишечных стенок. Здесь происходит взаимодействие содержимого ядра глобул с ворсинчатой поверхностью слизистой оболочки кишки, и эти молекулы путем диффузии проникают сквозь клеточные мембраны. Сами соли желчных кислот всасываются гораздо ниже (в подвздошной кишке), причем до этого они многократно реутилизируются.

Транспорт липидов в крови

Небольшие жирные кислоты (насчитывающие менее 12 углеродных атомов) прямо проходят через клетки слизистой оболочки в кровь, по которой они разносятся в виде свободных (неэстерифицированных) жирных кислот, связанных с альбумином плазмы. Более крупные жирные кислоты в клетках слизистой оболочки реэстерифицируются в триглицериды. Эти триглицериды, а также эфиры холестерина, холестерин и фосфолипиды соединяются с белками (называемыми апопротеинами), образуя хиломикроны, которые представляют собой крупные липопротеиновые комплексы. Последние путем экзоцитоза выделяются во внеклеточное пространство и оттуда поступают в лимфатические сосуды и далее — в общий кровоток. Под действием продуцируемого эндотелием фермента (липопротеинлипазы), который катализирует распад триглицеридов на свободные жирные кислоты и глицерин, хиломикроны исчезают из крови. Жирные кислоты и глицерин могут поступать в жировую ткань, где они реэсте-

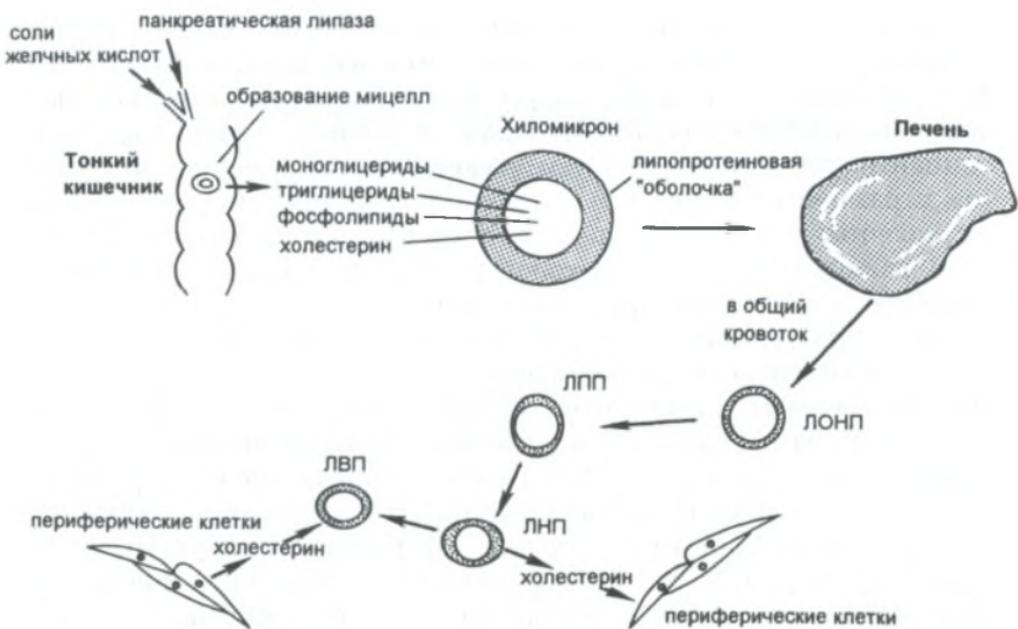


Рис. 14.1. Схема транспорта липидов из кишечного тракта к периферическим тканям. (ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПП — липопротеины промежуточной плотности; ЛНП — липопротеины низкой плотности; ЛВП — липопротеины высокой плотности.)

рифидируются, или связываться с альбумином, оставаясь в плазме. Холестериновые остатки хиломикронов, связанные с липопротеинами, быстро исчезают из крови, проникая в печеночные клетки («интернализация») путем опосредованного рецепторами эндоцитоза (рис. 14.1).

Помимо хиломикронной системы транспорта, переносящей липиды пищи в печень, существуют и другие липопротеиновые транспортные системы, переносящие молекулы липидов, которые не только поступают с пищей, но и непрерывно синтезируются клетками организма. К таким системам относятся:

- (1) липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП), образующиеся в печени и переносящие синтезируемые в ней триглицериды и другие липиды к различным тканям;
- (2) липопротеины промежуточной плотности (ЛПП), в которые превращаются ЛОНП после того, как какая-то часть их триглицеридов разрушается под действием липопротеинлипазы;
- (3) липопротеины низкой плотности (ЛНП), образующиеся при разрушении еще большего количества триглицеридов, но сохраняющие в своем составе гораздо большую долю свободного холестерина и его эфиров; и

(4) липопротеины высокой плотности (ЛВП), содержащие много белка и фосфолипидов и поглощающие синтезируемый клетками холестерин.

ЛНП приносят холестерин в ткани, которые используют его для синтеза стероидов и мембранных структур. Холестерин поглощается клетками путем эндоцитоза, опосредованного рецепторами, которые распознают апопротеиновый компонент липопротеинов. В клетках ЛНП захватываются лизосомами, содержащими ферменты, необходимые для высвобождения холестерина в цитоплазму. Внутриклеточный холестерин тормозит свой собственный синтез (из ацетата), усиливает эстерификацию любых своих избытков и ингибирует синтез рецепторов ЛНП, регулируя таким образом свою собственную внутриклеточную концентрацию по механизму обратной связи.

Повышение уровня холестерина в плазме, будь то свободного или в составе ЛНП, сопряжено с учащением атеросклероза, инфарктов миокарда и инсультов. С другой стороны, повышение уровня ЛВП оказывает «защитное» действие и снижает частоту этих заболеваний. На метаболизм холестерина влияют различные гормоны. Йодтиронины щитовидной железы усиливают синтез рецепторов ЛНП, снижая тем самым концентрацию холестерина в плазме. Эстрогены также снижают уровень холестерина в плазме, т. е. оказывают защитный эффект, исчезающий у женщин после менопаузы. У женщин концентрация ЛВП также выше, чем у мужчин, что коррелирует с меньшей частотой развития у них сердечно-сосудистых нарушений до наступления менопаузы. При нелеченом сахарном диабете уровень холестерина в плазме увеличивается.

На содержание в плазме холестерина и транспортирующих его липопротеинов влияют и многие другие факторы. Физические нагрузки увеличивают уровень ЛВП и снижают частоту инфарктов миокарда, тогда как курение снижает концентрацию ЛВП и увеличивает частоту сердечно-сосудистых заболеваний. Ожирение и малоподвижный образ жизни также являются факторами риска болезней сердца.

Регуляция потребления пищи

Ожирение — это результат нарушения баланса между потреблением энергии (т. е. пищи) и ее использованием (т. е. уровнем метаболизма). Потребление пищи регулируется мозговыми центрами, и важнейшая роль в этой регуляции принадлежит определенным ядрам гипоталамуса. Центры аппетита и насыщения, например, расположены соответственно в переднем и вентромедиальном гипоталамусе и оба этих центра получают нервные сиг-

налы из других отделов головного мозга. В настоящее время особое внимание привлекают регуляторные эффекты гормонов, продуцируемых периферическими тканями, в частности жировой. Так, жировая ткань вырабатывает и выделяет в общий кровоток белок лептин, который, как полагают, определяет размер жировых клеток, влияя на гипоталамические механизмы регуляции потребления пищи и уровня метаболизма. Другое соединение — глюкагоноподобный полипептид-1 — также обладает центральным регуляторным действием, снижая (по крайней мере у крыс) потребление пищи. Не исключено, что на потребление пищи может влиять и амилин.

КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Ожирение

Введение: определение понятий

Ожирение встречается у всех народов и этнических групп. Однако его частота среди различных рас существенно колеблется. В западных странах ожирением в той степени, которая увеличивает заболеваемость и смертность, страдает 10—20 % населения. В силу того, что показатели массы тела в любой популяции образуют непрерывный ряд (хотя и с отчетливой тенденцией к сдвигу вправо), определить ожирение довольно трудно. На протяжении многих лет страховые компании стремились определить «идеальный вес» (ИВ), исходя из оптимума заболеваемости и ожидаемой продолжительности жизни. Соответственно были составлены таблицы идеального веса, включающие наиболее важные показатели роста и пола; в ряде случаев учитывались также возраст и характер телосложения. Определив таким путем идеальный вес индивида, можно вычислить избыток веса как в абсолютных величинах, так и в процентах отклонения от ИВ.

Такие оценки все еще используются, особенно в популярной литературе; упрощенные таблицы идеального веса позволяют людям самим оценивать свое состояние, причем в обществе формируется определенное отношение к «избыточному весу». С ростом понимания опасности ожирения для здоровья среди населения простые методы самооценки приобретают все большее значение. Однако, когда ожирение становится частью клинической проблемы, идеальный вес вовсе не обязательно должен служить самоцелью. Одна из причин этого заключается в том, что лишь очень немногим людям удастся достичь идеального веса, а еще меньшему числу — сохранить его, несмотря на любое лечение. Поэтому с клинической точки зрения полезнее и реальнее

ставить более произвольные цели в отношении массы тела, которые более приемлемы для большинства людей.

Несколько позднее было предложено понятие индекса массы тела (ИМТ), который стал общепринятой основой оценки массы тела. ИМТ рассчитывается очень просто: массу тела (в килограммах) делят на рост (в метрах) в квадрате. Так, у человека с массой тела 88 кг и ростом 1,68 м ИМТ равен $88:1,68 \times 1,68 = 31$. Показатели, выходящие за пределы общепринятых границ, характеризуют определенные весовые категории (и, следовательно, группы риска).

Индекс массы тела

Недостаточная масса тела	< 19
Нормальная масса тела	19—25
Избыточная масса тела	26—30
Умеренное ожирение	31—35
Резкое ожирение	> 36

Поскольку специалисты не всегда признают значимость «идеальной массы тела», показатель ИМТ приобрел большее значение; он практически вытеснил показатель ИВ из экспериментальных и эпидемиологических исследований и используется даже в популярной литературе.

Отношение самих врачей к ожирению как к медицинской проблеме неоднозначно: как показывают проверки, врачи оставляют без внимания 20—50 % случаев ожирения той степени, которая, наверняка, сопряжена с последующими заболеваниями. Как правило, ожирение учитывается врачами лишь тогда, когда оно является сопутствующим фактором риска других хорошо известных патологических состояний, таких как диабет или гипертензия. В результате большинство страдающих ожирением людей либо сами обращаются к врачу, либо используют нетрадиционные методы лечения. Собственные оценки своего состояния больными также широко варьируют. Исследования, в которых больным предлагалось идентифицировать себя с одним из многих условных изображений, обнаружили резкие отклонения от истины.

В самом широком смысле риск смертности возрастает пропорционально избытку веса: если ориентироваться на старые таблицы ИВ, то процент превышения идеального веса в какой-то мере коррелирует с увеличением смертности; этот риск в значительной степени обратим при последующем снижении массы тела.

Этиология

Если исходить из самых простых представлений об энергетическом балансе, масса тела должна определяться разницей между поступлением и расходом энергетических веществ. Однако

многokrатно показано, что при практическом равенстве этих параметров у разных индивидов их масса тела может резко различаться. Ниже рассматривается ряд важнейших факторов, обуславливающих такие различия.

1. *Эндокринные факторы.* Их следует упомянуть первыми из-за широко распространенной (но неверной) точки зрения, что именно «железы» и «гормоны» составляют основу ожирения. Синдром Кушинга лишь в редких случаях проявляется ожирением, и, кроме того, жир при этом заболевании имеет характерное «туловищное» распределение. Хотя у людей с избыточной массой тела иногда находят гипотиреоз, восстановление эутиреоза редко сопровождается чем-то большим, нежели потерей нескольких килограммов. Иными словами, эндокринные факторы здесь ни при чем.

2. *Генетические факторы.* Исследования показывают, что идентичные близнецы тучного пробанда чаще страдают ожирением, чем неидентичные. Это не обязательно отражает наследственные особенности обмена веществ. Наследоваться могут и предпочтения тех или иных пищевых продуктов, но в современных исследованиях этот аспект учитывается недостаточно. Существование ряда синдромов, таких как синдромы Лоренса — Муна — Бидля (ожирение, гипогонадизм, психические отклонения, полидактилия и т. д.) и Прадера — Вилли (ожирение, мышечная гипотония, микропенис и др.), с сопутствующими соматическими дефектами свидетельствует о том, что по крайней мере у этой небольшой группы больных генетические факторы могут играть определяющую роль. Логично предположить (хотя это пока не доказано), что какие-то мелкие генетические особенности такого рода широко распространены среди населения.

3. *Метаболические факторы.* Значительное внимание привлекает такой фактор, как скорость метаболизма. Многократно показано, что при ожирении основной обмен, если и изменяется, то в сторону повышения. Однако в ряде исследований было установлено, что прирост потребления кислорода в ответ на прием пищи и физическую нагрузку при ожирении существенно снижен. Это позволило предположить, что ожирение характеризуется большей эффективностью метаболизма и соответствующий генотип мог бы способствовать выживанию первобытного человека.

4. *Клеточные факторы.* Понятно, что общая масса жировых клеток может возрасть либо за счет гиперплазии адипоцитов, либо за счет их гипертрофии. Установлено, что жировые клетки особенно подвержены гиперплазии в детском и подростковом возрасте. Поэтому положительный энергобаланс в этом возрасте

(будь то за счет переедания или неактивного образа жизни) могут обуславливать относительно необратимую предрасположенность к ожирению. В то же время аналогичный положительный энергобаланс у взрослого человека приведет скорее к обратимой гипертрофии отдельных адипоцитов.

5. *Факторы питания.* Известно, что пищевые продукты обладают разной калорической ценностью (4 на грамм углеводов и белка; 9 на грамм жира). Хотя считается, что некоторые пищевые продукты (особенно белки) обладают особой «калоригенностью», это не меняет совокупной калорической ценности продуктов, рассчитанной на основании содержания в них питательных веществ. Однако по каким-то причинам для некоторых людей может иметь значение не столько состав пищи, сколько характер питания, причем частая беспорядочная еда скорее приведет к увеличению массы тела, чем регулярный прием пищи.

6. *Физическая активность.* Понятно, что физическая работа увеличивает скорость метаболизма, и уже отмечалось, что калоригенная реакция на работу неодинакова. Установлено также, что при ожирении на одну и ту же работу расходуются меньше энергии. В то же время, судя по результатам фотосъемки, худые люди совершают более резкие повседневные движения и проявляют большую физическую активность в необходимых случаях. Эти наблюдения открывают возможность планирования лечебных мероприятий.

7. *Психологические факторы.* Имеются основания считать, что такие факторы играют очень важную роль. Разные люди по-разному ведут себя в отношении еды и физической активности в тех или иных житейских ситуациях. В то же время разные люди и по-разному воспринимают свое состояние при ожирении. Уже упоминалось о резком разбросе представлений о своей собственной фигуре.

Клинические проявления и осложнения

Прибавка в весе может произойти в любом возрасте. Особо следует отметить прибавку в весе у много рожавших женщин, которая пока не находит удовлетворительного объяснения. Варьирует и характер распределения жира, причем он влияет на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность: абдоминальное ожирение (проявляющееся высоким отношением окружностей талии и бедер) при той же массе тела оказывается более опасным, чем общее ожирение (при котором это отношение меньше). Опасность развития этих осложнений связана, по всей вероятности, с многими факторами. При ожирении чаще наблюдается гиперлипидемия (см. ниже), да и характер питания и ак-

тивности (который обуславливает само ожирение) способствует атерогенезу, причем наиболее существенными факторами являются высокое содержание жира в диете и низкая физическая активность. Важную роль играет также постоянно обнаруживаемая при ожирении гиперинсулинемия, хотя механизм атерогенного действия инсулина остается не до конца изученным.

Помимо инфаркта миокарда и инсульта (основных последствий атеросклероза), двумя важнейшими осложнениями ожирения, связанными, вероятно, с характерной для него инсулинорезистентностью, являются гипертензия и диабет. Кроме того, при ожирении чаще отмечаются остеоартриты, желчнокаменная болезнь, послеоперационные тромбозы и легочные осложнения, а также несчастные случаи. О психологических последствиях уже говорилось: при ожирении чаще наблюдаются тревожные и депрессивные состояния, причем далеко не всегда удается выяснить, являются ли они причиной или следствием ожирения.

Лечение

Динамика ожирения представляет собой довольно безрадостную картину. Больше того, катанестические наблюдения при практически любом способе лечения этого состояния также свидетельствуют об их неэффективности, особенно в тех случаях, когда лечение «навязывается» врачом, а не вызвано собственным желанием пациента похудеть. Многие способы лечения оказываются безуспешными еще и потому, что пациент ожидает от них гораздо большего и более быстрого эффекта, чем они могут дать на самом деле. Так, сам по себе распад жира вряд ли может обусловить снижение массы тела больше чем на 0,5 кг в неделю. Более выраженная ее потеря при создании отрицательного энергетического баланса связана, вероятно, либо с дополнительной потерей воды (в первые 2—3 нед любого лечения обычно усиливается диурез), либо, что более серьезно, с распадом костного и мышечного белка. Поэтому при планировании любого лечения желательно заключить с пациентом своего рода «контракт», намечающий степень и скорость похудения; при таком подходе и врачу, и пациенту грозит меньшее разочарование.

Медицинские мероприятия всегда основаны на сочетании диеты с физическими нагрузками. Больным, сохраняющим нормальную активность, обычно трудно долго выдерживать диету, содержащую менее 1000 калорий в день. Всякого рода причудливые и искусственные диеты применять не рекомендуется, поскольку они дороги и труднодоступны, и поэтому их тоже можно придерживаться лишь короткое время. Чувству насыщения способствует потребление по возможности большего количества пищевых волокон. Симпатомиметические средства снижают ап-

петит, прямо действуя на гипоталамические центры, но к ним очень быстро развиваются толерантность и привыкание; даже замещенные амины, такие как дексфенфлурамин, которые обладают еще и липолитическим эффектом, можно применять лишь короткими курсами (в течение 3 мес).

Важную роль играют психологические моменты. Примерно 30 % населения реагируют на стресс повышенным потреблением пищи (так называемая «еда для комфорта»), причем значительная часть тучных людей принадлежит именно к этой категории. Далее, для возбуждения аппетита (с последующим приемом пищи) зрительные, обонятельные и даже слуховые стимулы имеют большее значение, чем сам голод. Если добавить к этому психологические последствия ожирения, станет ясно, что в отдельных случаях должна помогать психотерапия, включая групповые занятия, методы модификации поведения и гипноз. Такого рода мероприятия становятся особенно привлекательными для больных после того, как они почувствуют первые результаты.

Все чаще используются хирургические методы лечения ожирения. Довольно жестокий способ наложения на челюсти проволочной сетки обеспечивает значительное похудание, но после снятия сетки масса тела быстро восстанавливается, причем одновременное применение методов модификации поведения не улучшает результат. Чуть менее грубая операция наложения анастомоза между тощей и подвздошной кишкой создает искусственный синдром мальабсорбции. При этом нарушаются не только всасывание жира, но и многие другие процессы; немалое значение для отказа от такого способа имеют неизбежный частый жидкий и зловонный стул. Хорошие результаты дает уменьшение объема желудка путем его пликаций, но в большинстве случаев это нарушает нормальный режим питания; иногда объем желудка приходится восстанавливать.

Ожирение, по всей вероятности, и в дальнейшем будет трудным для лечения состоянием: при любых новых подходах нужно будет учитывать возможные отрицательные последствия.

Гиперлипидемия

Введение: определение понятий

Атеросклероз с его основными последствиями — сужением коронарных, мозговых и периферических артерий — является самой частой причиной смертности среди населения западных стран и приобретает все большее значение в развивающихся странах. Питание, гиперлипидемия и атерогенез тесно связаны друг с другом. В данном разделе рассматривается эта взаимосвязь, а также роль эндокринной системы в развитии атеросклероза.

Нельзя забывать, что гиперлипидемия того или иного типа обуславливает окклюзию сосудов двояким путем. Хорошо известно, что гиперлипидемия непосредственно связана с развитием атеросклеротических бляшек, которые не только суживают просвет сосуда, но и создают неровную поверхность, способствующую тромбообразованию. Однако сам последующий тромбоз с агрегацией тромбоцитов (как один из главных процессов) также прямо зависит от уровня липидов и жирных кислот в крови. Вполне может быть, что положительные результаты снижения уровня липидов с помощью диеты или лекарственных средств объясняются торможением именно тромбообразования, а не влиянием на сосудистую стенку.

Поскольку в популяции имеется непрерывный спектр концентраций холестерина и его субфракций, равно как и триглицеридов и липопротеинов, границу, с которой начинается патология, приходится выбирать произвольно. В большинстве исследований факторов риска находят криволинейную зависимость между содержанием липидных фракций в крови и риском сосудистой патологии, например инфаркта миокарда. В то же время эта кривая регрессии при уровнях холестерина 5,2 ммоль/л (200 мг/100 мл), холестерина ЛНП 3,4 ммоль/л (130 мг/100 мл) и триглицеридов 2,3 ммоль/л (200 мг/100 мл) выходит на плато минимального риска. К другим параметрам, увеличивающим риск атеросклероза, относятся высокое соотношение общего холестерина и холестерина ЛВП и сочетание повышенного уровня триглицеридов с низким уровнем холестерина ЛВП, а также возрастание концентрации позднее обнаруженного липопротеина (а).

Важно отдавать себе отчет в том, что в многофакторном патогенезе атеросклероза гиперлипидемия играет роль лишь одного из факторов. К другим важнейшим факторам риска относятся курение, ожирение, гипертензия и сахарный диабет. Борьба с атеросклерозом и его последствиями требует ограничения влияния многих факторов риска; упор на коррекцию только гиперлипидемии не принесет пользы ни отдельному больному, ни обществу в целом. Тем не менее популяционные меры, направленные на снижение уровня холестерина в крови, безусловно, остаются целесообразными: при снижении на каждый 1 % уровня холестерина в сыворотке риск ишемической болезни сердца сокращается на 2 %. Биохимическая основа такого сокращения не совсем ясна. Исследования, проводимые с помощью тонких методов, обнаруживают как остановку развития, так и истинную регрессию признаков атеросклероза. Кроме того, получены доказательства вредного влияния липопротеинов и липидов и на функцию тромбоцитов: поддержание нормального уровня липидов, по-видимому, уменьшает склонность к тромбообразованию.

Таблица 14.1. Принятая ВОЗ классификация типов гиперлипопротеинемии, основанная на данных Фредриксона и Леви. Характер липидных нарушений (Н — норма) и относительная атерогенность (АТГ)

Тип	Нарушения липопротеинов	Характер изменения липидов в плазме			
		холестерин	триглицериды	холестерин/триглицериды	АТГ
I	Хиломикроны +++ (ЛОНП и ЛНП Н)	Н или +	++	< 0,2	0
IIa	ЛНП +, ЛОНП Н	+	Н	> 1,5	+++
IIb	ЛНП +, ЛОНП +	+	+	Варьируется	+
III	Измененные ЛНП (ЛПП) +	+	+	0,3—> 2	++
IV	ЛОНП +, ЛНП Н	Н	+	Варьируется	+
V	Хиломикроны +, ЛОНП +	+	+	0,2—0,6	+

Ниже рассматриваются две большие группы гиперлипидемий. Вторичная гиперлипидемия является следствием нарушений диеты, а также различных заболеваний или действия фармакологических средств. Первичная, или генетическая, гиперлипидемия встречается реже, но, по-видимому, более важна для понимания механизмов атерогенеза. На практике обе эти формы могут иметь место одновременно, особенно в тех случаях, когда диета усиливает исходное наследственное нарушение метаболизма липопротеинов.

Фредриксон и Леви предложили важную классификацию гиперлипопротеинемий, которая впоследствии была одобрена ВОЗ. В табл. 14.1 приведено описание типов гиперлипопротеинемий с указанием сопряженного с ними относительного риска атеросклероза.

Вторичная гиперлипидемия

Гиперлипидемия, связанная с питанием и ожирением

Неоднократно подчеркивалось, что повышение уровня липидов в крови зависит от диеты. Ее значение иллюстрируется результатами исследования Ни—Хон—Сан, в котором сравнивали состояние сходных в генетическом отношении трех групп населения (японцев), проживающих в Японии, Гонолулу и Сан-Франциско. Питание этих групп значительно различалось, причем две

проживающие в США группы отличались большей массой тела и большим потреблением общего и насыщенного жира и холестерина. Параллельно этому у них был более высоким уровень холестерина в сыворотке и чаще отмечалась ишемическая болезнь сердца.

Избыток холестерина в диете сам по себе определяет повышение уровня холестерина в сыворотке, который еще больше возрастает у людей, потребляющих много насыщенных и мало полиненасыщенных жиров. Одновременно уменьшается число рецепторов ЛНП (снижающая регуляция) и в результате количество этих частиц возрастает.

Жиры мясного и молочного происхождения повышают уровень холестерина в сыворотке тем больше, чем меньше количество двойных связей в них; в основе этого также лежит снижающая регуляция рецепторов ЛНП.

Моно- и полиненасыщенные жиры снижают уровень холестерина. Основным компонентом мононенасыщенных жиров является олеиновая кислота, которая присутствует в оливковом и рапсовом масле. Рыбий жир, богатый незаменимыми омега-3-жирными кислотами, и растительные масла, богатые омега-6-жирными кислотами, такими как линолевая и арахидоновая, каким-то образом снижают и уровень триглицеридов в сыворотке.

Общая калорийность диеты прямо связана с увеличением продукции ЛОНП и снижением уровня ЛВП. С увеличением массы тела растет и уровень триглицеридов. Именно это характерно для ожирения, причем снижение массы тела сопровождается и уменьшением уровня триглицеридов. Гипертриглицеридемию вызывает и алкоголь, который увеличивает синтез триглицеридов в печени. Избыток этих соединений включается в состав ЛОНП. Любой одновременно существующий генетический или приобретенный дефект «очистки» крови от ЛОНП (см. ниже) увеличивает вероятность возникновения хиломикронемии. В тяжелых случаях развивается так называемый «синдром хиломикронемии», характеризующийся болями в животе (панкреатит), эруптивным ксантоматозом, жировой инфильтрацией сетчатки и неврологическими нарушениями в виде деменции и периферической нейропатии. Алкоголь не влияет на уровень ЛНП, но повышает содержание ЛВП, что, по-видимому, объясняет значительно меньшую частоту атеросклероза у умеренно пьющих людей.

Ожирение, как уже отмечалось, отражает положительный энергетический баланс. Липидный профиль при ожирении определяется избытком калорий (количеством потребляемых продуктов), но в типичных случаях имеет место сочетание высокого уровня триглицеридов и сниженного содержания ЛВП, что и обуславливает высокую атерогенность ожирения.

Сахарный диабет

Диабет характеризуется сложными нарушениями липидного обмена. Недостаточность инсулина (имеющая место при инсулинзависимом диабете) приводит к повышению уровня триглицеридов и снижению содержания ЛВП в сыворотке. Это, вероятно, объясняет частое развитие атеросклероза при нелеченном диабете. Введение адекватных доз инсулина, восстанавливающих нормогликемию, сопровождается нормализацией и липидных показателей. При развитии диабетической нефропатии возникают дополнительные нарушения липидного обмена (см. ниже): повышаются уровни триглицеридов, холестерина и ЛНП, снижается содержание ЛВП, что придает этому осложнению особенно высокую атерогенность. При инсулиннезависимом диабете дислипидемия с гипертриглицеридемией и снижением уровня ЛВП встречается еще чаще — почти в 30 % случаев. Инсулинорезистентность, играющая основную роль в развитии гипергликемии, способствует липолизу в жировой ткани и поступлению жирных кислот в печень. Снижение активности липопротеиновой липазы, которое также имеет место при инсулинорезистентности, уменьшает и клиренс ЛОНП. На этом фоне прием тиазидных или петлевых диуретиков, а также бета-блокаторов при одновременном потреблении алкоголя или без него может привести к тяжелому синдрому хиломикронемии. В отличие от того, что наблюдается при инсулинзависимом диабете, контроль гликемии, по-видимому, не сказывается на липидном профиле. В то же время развитие нефропатии сопровождается дальнейшим нарастанием нарушений липидного обмена и риска сердечно-сосудистых осложнений (см. выше).

Заболевания почек

Нефротический синдром — одна из основных причин повышения уровней ЛОНП с одновременной гипертриглицеридемией и ЛНП (с гиперхолестеринемией); однако содержание ЛВП чаще всего остается нормальным. Механизм развития этих сдвигов связан, вероятно, с гипоальбуминемией, которая, как полагают, неспецифически активизирует продукцию печеночных белков. Причиной дислипидемии, наблюдающейся даже при нормальном уровне альбумина в сыворотке, являются, по-видимому, какие-то дополнительные нарушения, при которых увеличивается в основном содержание липопротеина(а).

Хроническая почечная недостаточность сопровождается резким снижением уровня печеночной липазы и постгепариновой липолитической активности. В результате повышения уровня триглицеридов ЛОНП развивается гипертриглицеридемия на фоне нор-

мального содержания ЛНП и холестерина. В ряде случаев обнаруживается явная аномалия ЛОНП, содержащих измененный аполипопротеин. Уровень ЛВП часто снижен. Недавно особое внимание привлекло то обстоятельство, что сама гиперлипидемия, очевидно, способна ухудшать почечную функцию. Поэтому коррекция гиперлипидемии может иметь значение не только для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, но и для защиты почек.

Заболевания печени

Поскольку в печени происходит не только синтез, но и клиренс липопротеинов, неудивительно, что нарушение ее функции сопровождается дислипидемией.

Непроходимость желчных путей вне печени, прием некоторых фармакологических средств, а также первичный цирроз печени сопровождаются холестазом. При всех этих состояниях значительно повышается уровень холестерина в сыворотке, иногда в такой степени, что образуются кожные ксантомы. Гиперхолестеринемия отчасти может быть следствием обратного просачивания холестерина из желчи в печеночную паренхиму, но все больше данных указывает на снижение клиренса ЛНП из-за дефекта их рецепторов и недостаточной активности печеночной липазы и лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ). В ряде случаев обнаруживается и аномальный липопротеин (ЛП-Х). Уровень триглицеридов повышен, но содержание ЛВП обычно не меняется.

Паренхиматозные заболевания печени сопровождаются спутанной картиной, поскольку часто одновременно имеет место злоупотребление алкоголем (что и служит обычной причиной нарушения печеночной функции), избыток которого вызывает уже упоминавшиеся изменения липидного профиля. Отмечаются разнообразные сдвиги и чаще всего — повышение общего холестерина при нормальном уровне холестерина ЛВП. Прогрессирование печеночной патологии нередко обуславливает постоянно низкие концентрации липопротеинов.

Эндокринопатии

Давно известно, что гипотиреоз является причиной обратимой гиперхолестеринемии: у 5—10 % больных с уровнем холестерина в сыворотке выше 7,0 ммоль/л находят повышенное содержание ТТГ; при этом наблюдается и гипертриглицеридемия. Основной причиной этих сдвигов служит снижение активности липопротеиновой липазы и рецепторов ЛНП. Гиперхолестеринемия может обуславливать появление ксантом и является существенным фак-

тором риска ишемической болезни сердца; всех этих осложнений, естественно, можно избежать. При наличии определенных генетических нарушений возникающие изменения липидного профиля могут послужить причиной развития упоминавшегося выше синдрома хиломикронемии.

Для гипоандрогении характерно увеличение продолжительности жизни. Наряду с меньшими проявлениями атеросклероза в основе этого феномена могут лежать и изменения липидного спектра: высокий уровень ЛВП и низкое содержание ЛНП. Введение андрогенов быстро снимает эти сдвиги. Неблагоприятный эффект андрогенов определяется, очевидно, повышением активности печеночной липазы.

Гипоэстрогения характеризуется противоположными биохимическими сдвигами: низким уровнем ЛВП и повышенным содержанием ЛНП. Это согласуется с ускоренным развитием атеросклероза у женщин в постменопаузальном периоде, что можно предотвратить введением эстрогенов. Более высокие дозы эстрогенов еще больше уменьшают уровень ЛНП, вероятно, за счет снижения активности печеночной липазы и (в меньшей степени) липопротеиновой липазы. Добавление гестагенов имеет важные последствия, о которых необходимо помнить, поскольку женщинам с сохраненной маткой в постменопаузе эти соединения обычно назначают вместе с эстрогенами. Часто применяемые андрогенные (производные 19-нортестостерона) гестагены частично ослабляют благоприятные сдвиги в уровнях ЛВП и ЛНП, возникающие под влиянием эстрогенов. В отличие от этого гестагены — производные прегнана, такие как медроксипрогестерон, практически не влияют на уровень липопротеинов. Поскольку заместительная гормональная терапия (ЗГТ) является многообещающим способом хронического снижения риска атеросклероза (см. главу 8), эти данные необходимо учитывать при формировании программ ЗГТ. Глюкокортикоиды повышают содержание как ЛОНП, так и ЛНП. Механизм этих сдвигов остается неясным.

Лекарственные вещества

Ряд лекарственных средств, широко применяемых при осложнениях атеросклероза или при расстройствах, которые сами по себе повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний, оказывает неблагоприятный эффект на липидный профиль. Тиазидные и петлевые диуретики повышают уровень ЛНП и триглицеридов и снижают содержание ЛВП; слабее всего действуют индапамид и спиронолактон.

Аналогичные изменения липидного профиля вызывают кардиоизбирательные и неизбирательные бета-блокаторы.

Альфа-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы кальциевых каналов не влияют на уровень липопротеинов, и поэтому им следует отдавать предпочтение, особенно при лечении больных молодого возраста.

Ретиноиды, применяемые для лечения упорной угревой сыпи, повышают содержание ЛОНП и ЛНП и соответственно уровня холестерина и триглицеридов. Содержание ЛВП снижается.

Влияние пероральных контрацептивов зависит от входящих в их состав гестагенов. Современные низкодозовые препараты, содержащие гестагены — производные прогестерона, очень слабо влияют на липидный обмен. В отличие от этого гестагены — производные 19-нортестостерона несколько повышают уровни ЛНП и триглицеридов.

Первичная (генетическая) гиперлипидемия

Существуют разнообразные нарушения транспорта липидов с различными способами наследования. Клинические проявления этих нарушений и их характер часто зависят от состояния питания или вовлечения тех или иных вторичных процессов, о которых речь шла выше. Наследственная природа всех этих нарушений, а также высокая атерогенность многих обусловливаемых ими изменений липидного профиля заставили критически оценить популяционные программы скрининга. Доступность в настоящее время мощных лечебных средств требует тщательного учета соотношения между эффективностью программ и затратами на их проведение, а также между их эффективностью и риском. В данной книге рассматриваются лишь наиболее распространенные нарушения этой группы; более подробные сведения читатель найдет в публикациях, указанных в рекомендуемом списке литературы.

Семейная гиперхолестеринемия

Эта категория включает состояния, очень часто приводящие к развитию ишемической болезни сердца и относящиеся к типу Па по классификации гиперлипидемий Фредриксона. В основе биохимических сдвигов лежат более 10 отдельных молекулярных дефектов в строении рецептора ЛНП, причем все они наследуются аутосомным доминантным способом. Гетерозиготы по любому из этих генов встречаются в популяции с частотой около 1:500, так что частота гомозигот или двойных гетерозигот равна примерно 1:1 000 000. У гетерозигот активность рецепторов ЛНП снижена, а у гомозигот она полностью отсутствует. Соответственно возрастают и уровни ЛНП и холестерина в крови. В результате ускоряется развитие атеросклероза, особенно коронарных сосу-

дов, что клинически проявляется стенокардией и инфарктом миокарда (у гомозигот в 20—30-летнем возрасте, а у гетерозигот — в 40-летнем).

Нередко даже у гетерозигот наблюдается аномальное отложение липидов в виде роговичных дуг (фото 14.1), а также сухожильных и бугорчатых ксантом. С помощью диеты и лекарственных средств (см. ниже) у гетерозигот часто удается нормализовать уровни ЛНП и холестерина, тогда как регрессии ксантом можно ожидать даже у гомозигот. Показано также, что лечение снижает и частоту сердечно-сосудистых осложнений. Для обеспечения организма нормальными рецепторами ЛНП производили пересадку печени, а для удаления аномальных липопротеинов — плазмаферез. В будущем может оказаться эффективной генная терапия.

Семейная гипертриглицеридемия/комбинированная гиперлипидемия

При этих состояниях также повышен риск ишемической болезни сердца, поскольку возрастает содержание ЛОНП, а при комбинированной форме — и ЛНП. Такие сдвиги соответствуют гиперлипидемии типа IIb или IV по классификации Фредриксона. Некоторые из этих больных страдают ожирением, у некоторых имеются роговичные дуги, у некоторых — гипертензия. При тяжелых формах могут иметь место липоматоз сетчатки, эруптивный ксантоматоз и гепатомегалия. Именно эти состояния особенно трудно отличить от приобретенных форм комбинированной гиперлипидемии. Популяционная частота составляет примерно 1:300. Если отдельные сдвиги липидных показателей в большинстве случаев поддаются коррекции, а кожные проявления регрессируют, то обратимость поражений коронарных сосудов остается недоказанной.

Семейная хиломикронемия

Сюда относится небольшая группа редких нарушений, наследуемых аутосомным рецессивным способом, которые связаны с недостаточностью либо липопротеиновой липазы, либо апо С-II. Концентрация триглицеридов в сыворотке резко повышена; из-за высокого содержания хиломикронов сыворотка при 4 °C опалесцирует или приобретает сметанообразный вид. Этот синдром соответствует гиперлипидемии I типа по классификации Фредриксона. Клинические проявления включают гепатоспленомегалию, обширный эруптивный ксантоматоз и боли в животе (панкреатит). Эти проявления очень эффективно снимает диета с ограниченным содержанием жира в сочетании с фибратами или без них.

Стратегические подходы к распространенным гиперлипидемиям

Обнаружение

Как отмечено выше, гиперлипидемия, встречающаяся в клинической практике, во многих случаях является приобретенной. Однако ликвидация ее причин не всегда приводит к нормализации состояния сердечно-сосудистой системы, что свидетельствует о спорадическом присутствии каких-то дополнительных генетических факторов, не укладывающихся в описанную выше традиционную схему семейных расстройств. На практике большинство случаев гиперлипидемии выявляется путем проведения целенаправленных или общих программ скрининга. Можно ожидать, что примерно у 50 % взрослого населения уровень холестерина в сыворотке превышает 5,2 ммоль/л (200 мг/100 мл), у 25 % — 6,5 ммоль/л (250 мг/100 мл) и у 5 % — 7,4 ммоль/л (285 мг/100 мл). Повсеместно начинают определять липидный профиль, включающий уровни не только общего холестерина, но и триглицеридов, ЛНП и ЛВП. Возможно, это и не обязательно, поскольку, судя по современным данным, положительный эффект нормализации уровня триглицеридов и особенно ЛВП в отношении сердечно-сосудистых осложнений, хотя и вероятен, но пока остается недоказанным. Не исключено, что в настоящее время «полный» липидный профиль следовало бы определять лишь у тех людей, у которых повышен уровень холестерина в сыворотке. Вообще говоря, польза первичного (массового) скрининга нарушений липидного обмена может и не оправдывать затрат. Более того, с этим могут быть связаны и ненужные заботы: диагноз гиперлипидемии часто влечет за собой применение снижающих уровень липидов средств, которые отнюдь не дешевы, да и каждый человек в отдельности не может быть уверен в их благоприятном эффекте в отношении заболеваемости и смертности, поскольку лечение обычно начинают в достаточно позднем возрасте. Эти соображения позволяют предложить иной подход к проблеме: вместо первичного скрининга усилия следовало бы сосредоточить на изменении отношения людей к факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенно к курению, малой физической активности, избыточной массе тела и неправильному питанию. Однако даже при таком подходе избирательное обследование людей с семейным (или личным) анамнезом ишемической болезни сердца остается полностью оправданным. В ближайшие годы, вероятно, будет выяснено сравнительное значение двух этих различных стратегий здравоохранения.

Тем не менее, многочисленные современные данные свиде-

тельствуют о том, что снижение чрезмерно высокого уровня холестерина в сыворотке у лиц, перенесших инфаркт миокарда (вторичный скрининг и терапевтическое вмешательство), уменьшает вероятность повторных инфарктов, хотя такой подход практикуется далеко не везде. Более того, результаты недавних исследований свидетельствуют об аналогичном снижении смертности от ишемической болезни сердца при лечении статинами даже тех людей с гиперхолестеринемией, у которых отсутствуют признаки сердечно-сосудистых заболеваний.

Лечение

Ни одно средство не может гарантировать поддержания уровня холестерина в сыворотке ниже 5,2 ммоль/л (200 мг/100 мл). При его уровне в пределах 5,2—7,4 ммоль/л интенсивность лечения зависит от наличия других факторов риска и возраста: относительно молодой возраст и отягощенный семейный анамнез оправдывает применение более сильных средств.

Основой лечения всех типов гиперлипидемии в любом возрасте является, вероятно, диета, хотя при уровне холестерина выше 7,4 ммоль/л одна диета эффекта не даст. Важное значение имеет снижение ИМТ до величин ниже 25, что должно сопровождаться увеличением физических нагрузок и отказом от курения. Из общей калорийности диеты на долю общего жира должно приходиться менее 30 %, а на долю насыщенного жира — менее 10 %. Содержание холестерина в диете не должно превышать 300 мг в день. При гипертриглицеридемии следует также ограничить потребление очищенных углеводов и алкоголя.

Если через 6 мес соблюдения диеты уровень холестерина остается выше 7,4 ммоль/л (285 мг/100 мл) даже в отсутствие других факторов риска или 6,5 ммоль/л (250 мг/100 мл) при их наличии, то показана лекарственная терапия — применение одного из ингибиторов ГМГ (гидроксиметилглутарил)-КоА-редуктазы (группа статинов). Исключение составляет пожилой возраст. У людей с инфарктом миокарда в личном или семейном анамнезе статины можно применять и при меньшем уровне холестерина.

Как уже отмечалось, нормализации уровня триглицеридов и ЛВП нужно добиваться не всегда, несмотря на логичность такой цели. Однако, особенно при смешанной гиперлипидемии (врожденной или приобретенной), очень эффективными оказываются вещества группы фибратов. Они повышают активность рецепторов ЛНП (и, следовательно, снижают содержание ЛНП и холестерина), а также стимулируют активность липопротеиновой липазы (и, следовательно, снижают уровни ЛОНП и триглицеридов). Возрастает и содержание ЛВП, хотя точный меха-

низ этого эффекта не совсем ясен. Если современные данные о том, что повышение уровня ЛВП на каждый 1 % снижает риск ишемической болезни сердца на 3—4 %, получают подтверждение, то фибраты должны применяться гораздо шире. При уровне триглицеридов в сыворотке, достигающем 10 ммоль/л, возникает риск панкреатита и синдрома хиломикронемии (см. выше). Поэтому гипертриглицеридемию такой степени следует лечить (вначале диетой, а затем и фибратами).

К другим средствам, которые иногда применяют при гиперлипидемии, относятся производные никотиновой кислоты (снижающие синтез ЛОНП и, следовательно, очень эффективные при гипертриглицеридемии), секвестранты желчных кислот (повышающие активность рецепторов ЛНП и стимулирующие окисление холестерина) и рыбий жир (тормозящий синтез ЛОНП).

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Bray, G. A.* (1987). Overweight is risking fate: definition, classification prevalence and risks. *Annals of the New York Academy of Science*, **499**, 14—28.
- D'Allesio, D. A., Kavle, E. C., Mozzoli, M. A., et al.* (1988). Thermic effect of food in lean and obese men. *Journal of Clinical Investigation*, **81**, 1781—9.
- Durrington, P. N.* (1995). Lipoprotein (a). *Clinical Endocrinology and Metabolism*, **9**, 773—96.
- Jiang H., Kryger, M. H., Zorick, F. J., et al.* (1988). Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. *Chest*, **94**, 9—14.
- Kopelman, P. G.* (1994). Investigation of obesity. *Clinical Endocrinology*, **41**, 703—8.
- Schonfeld, G.* (1990). The genetic dyslipoproteinemias. *Atherosclerosis*, **81**, 81—90.
- Packard, C. J.* (1995). The role of stable isotopes in the investigation of plasma lipoprotein metabolism. *Endocrinology and Metabolism*, **9**, 755—72.
- Thompson, G. R.* (1993). Treatment of hyperlipidaemia. *Clinical Endocrinology*, **38**, 337—42.

Эктопические гормональные синдромы: продукция гормонов опухолями неэндокринных тканей

ВВЕДЕНИЕ

Многие опухоли, возникающие в органах, которые в норме обладают эндокринной активностью, могут продуцировать гормоны полипептидной природы. Такие, часто злокачественные, опухоли неэндокринных тканей сопровождаются развитием клинических синдромов, подобных тем, которые обусловлены гиперсекрецией гормонов соответствующими эндокринными железами. В этих случаях обычно говорят об «эктопической» секреции или о паранеопластических эндокринных синдромах.

Даже в отсутствие клинических проявлений эндокринного синдрома у больных со злокачественными опухолями нередко обнаруживается повышенный уровень некоторых гормонов. Предполагают, что отсутствие клинических синдромов в таких случаях объясняется либо слишком кратковременной секрецией гормона, либо образованием недостаточного его количества. Существует и другая вероятность: секретируемый гормон, хотя и поддается определению, но оказывается биологически неактивным в силу небольших изменений в его аминокислотной последовательности. Бывает и противоположная ситуация: секретируется биологически активный, но не выявляемый обычными методами гормон; это опять-таки чаще всего связано с изменением его молекулярного строения.

Обнаружение повышенного уровня гормона при наличии опухоли не означает, конечно, что гормон продуцируется именно опухолью. Поэтому говорить об «эктопическом гормональном синдроме» можно, очевидно, лишь в тех случаях, когда:

1. Избыток гормона связан с наличием опухоли из клеток, которые в норме этот гормон не вырабатывают.
2. Имеется определенный клинический синдром избытка гормона.
3. В крови повышена концентрация соответствующего гормона.
4. В опухолевых клетках обнаруживается соответствующий гормон и в месте локализации опухоли существует артериовенозная

разница его концентраций (доказательство действительного продуцирования гормона опухолью).

5. Удаление опухоли приводит к исчезновению клинического синдрома и нормализации уровня гормона.
6. Можно убедиться в автономной продукции гормона при культивировании соответствующих опухолевых клеток *in vitro*.

Частоту различных синдромов у онкологических больных определить трудно, так как они могут полностью проявляться лишь в терминальной стадии или затемняться другими симптомами опухолевого роста. Кроме того, поскольку в каждом отдельном случае трудно или невозможно соблюсти все перечисленные выше условия, нередко об «эктопическом синдроме» говорят лишь на основании повышенного уровня гормона. Это особенно относится к кортизолу, уровень которого у больных с запущенными злокачественными опухолями при случайных определениях часто оказывается повышенным вследствие стресса, а не эктопической секреции.

Тем не менее необходима постоянная настороженность в отношении таких синдромов по целому ряду причин: 1) они могут служить ранним признаком опухолевого роста, маскирующегося под первичное эндокринное заболевание; 2) они могут во многом определять тяжелое состояние онкологических больных и легко поддаваться независимой терапии; 3) они могут служить маркерами эффективности лечебных мероприятий.

Следует также помнить, что не все продуцируемые опухолью пептиды являются гормонами: карциноэмбриональный антиген (КЭА) и альфа-фетопротеин (АФП) служат опухолевыми маркерами, но лишены какой-либо метаболической активности.

Патогенез

Тот факт, что опухоли могут секретировать различные гормоны, породил множество предположений о механизмах этого явления. Наиболее вероятное объяснение заключается, по-видимому, в том, что при неопластическом перерождении клетки те участки ее генома, которые в норме репрессированы, начинают транскрибироваться. Это позволяет понять, почему до сих пор с уверенностью можно говорить об эктопической продукции лишь полипептидных гормонов. Образование стероидов, например, потребовало бы включения многочисленных ферментных систем, что представляется совершенно невероятным следствием случайной дерепрессии. Поскольку не доказан и синтез простагландинов в опухолях, эта теория остается достаточно привлекательной.

Одна из трудностей, с которыми сталкивается теория депрессии, заключается в том, что с таких позиций невозможно понять, почему определенные опухоли преимущественно секреторируют именно определенные гормоны. Если депрессия — явления случайное, то и характер продуцируемых гормонов должен был бы быть случайным, лишь бы они сохраняли полипептидную структуру.

Специфичность опухолевой продукции гормонов объясняет теория, согласно которой клетки, продуцирующие при своем опухолевом перерождении такие гормоны, имеют общее эмбриональное происхождение и принадлежат к так называемой АПУД-системе. Другими словами, они обладают способностью поглощать и декарбоксилировать предшественники аминов, например таких нейротрансмиттеров, как дофамин и серотонин. Специальная окраска позволяет обнаружить АПУД-клетки в любом месте их локализации. Эти клетки, происходящие в эмбриогенезе из нервного гребешка, формируют не только центральную нервную систему и симпатические ганглии, но мигрируют также в слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, в различные эндокринные железы и в легкое. Применение соответствующих гистологических красителей позволяет убедиться в их поразительной «вездесущности».

Продуцируемые АПУД-клетками физиологически активные соединения представляют собой либо амины, либо пептиды. Доброкачественные или злокачественные опухоли из АПУД-клеток («апудомы») в зависимости от своей локализации сопровождаются характерными клиническими синдромами. Например, в основе карциноидного синдрома лежит активация энтерохромаффинных клеток, расположенных в различных отделах желудочно-кишечного тракта (а иногда и в легком). Этот синдром характеризуется диареей (обусловленной избыточной продукцией серотонина и гистамина) и потливостью (связанной с продукцией катехоламинов). Диагноз можно легко подтвердить, если определить суточную экскрецию с мочой метаболита серотонина — 5-гидроксииндолуксусной кислоты.

В строгом смысле слова такие синдромы не являются эктопическими. Однако в некоторых случаях, особенно при карциноидных опухолях бронхов, вырабатываются не только вышеупомянутые соединения, но и адренокортикотропин, что сопровождается симптомами, описанными в главе 5. Полагают, что в таких случаях в АПУД-клетках происходит депрессия генома. Еще одним конкретным примером вероятной депрессии генома АПУД-клеток является медуллярный рак щитовидной железы, развивающийся из относящихся к АПУД-системе парафолликулярных С-клеток. Маркером этого рака или его метастазов служит продуцируемый С-клетками кальцитонин, уровень которого

в крови определяют не только с диагностической целью, но и для оценки эффективности лечения. Однако такие опухоли секретируют также то или иное количество других пептидов (например, брадикинин) и аминов (например, серотонин), и именно это, по-видимому, обуславливает диарею и «горячие приливы», характерные для метастазирующего медуллярного рака. Дерепрессия может определять и частую продукцию адренокортикотропина в таких случаях.

Таким образом, наиболее вероятной причиной возникновения гормональных синдромов при различных новообразованиях в настоящее время считается процесс дерепрессии генов не только в АПУД-клетках, но и в клетках многих других типов. Основные эктопические синдромы рассматриваются ниже.

Синдром эктопической секреции кортикотропина (фото 15.1)

Этот синдром чаще всего связан с мелкоклеточным раком легкого, но нередко его причиной являются карциноидные и С-клеточные опухоли (особенно у лиц с множественной эндокринной неоплазией — МЭН-II), а также тимома и феохромоцитома. В таких случаях быстро нарастают проявления синдрома Кушинга, в клинической картине которого преобладают минералокортикоидные эффекты — задержка жидкости (с отеками и гипертензией) и резкая слабость вследствие гипокалиемии. Симптомы, преимущественно связанные с избытком глюкокортикоидов (перераспределение жира на теле и полнокровие лица), наблюдаются реже; обычно они имеют место при медленно растущих опухолях (особенно из С-клеток), поскольку требуют для своего развития больше времени.

При обследовании находят очень высокие уровни кортизола в моче и плазме, не снижающиеся при экзогенном введении дексаметазона в ходе супрессивных тестов. Содержание кортикотропина в плазме часто (хотя и не всегда) также резко повышено. Поэтому данный синдром можно спутать с гипофиззависимым синдромом Кушинга. Однако в отличие от последнего при эктопическом синдроме обычно обнаруживаются высокие концентрации и других производных ПОМК — β -МСГ, γ -липотропина и кортикотропиноподобного пептида промежуточной доли гипофиза. Определение этих соединений в трудных случаях помогает диагностике. Введение кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ), которое при гипофиззависимом синдроме вызывает нормальный или усиленный прирост уровня АКТГ, при эктопическом синдроме не влияет на содержание АКТГ в плазме.

Удаление первичного очага опухоли далеко не всегда сопровождается исчезновением кушингоидных проявлений, так как в

большинстве случаев к моменту установления диагноза уже имеются метастазы. Однако средства, блокирующие стероидогенез в надпочечниках, такие как метирапон (по 2 г в день) или кетоназол (по 600—1200 мг в день) с аминоглутетимидом (по 750—1500 мг в день) или без него, часто позволяют добиться клинической ремиссии. Иногда приходится прибегать к двусторонней адреналэктомии.

Описано несколько случаев и эктопического КРГ-синдрома. Его клинические проявления и способы лечения не отличаются от таковых при эктопическом АКТГ-синдроме.

Синдром эктопической секреции вазопрессина (АВП)

Этот синдром чаще всего развивается опять-таки при мелкоклеточном бронхиальном раке, но может сопровождать также опухоли печени, толстого кишечника, предстательной железы или коры надпочечников. Он наблюдался и при болезни Ходжкина. Уровень АВП оказывается повышенным почти у 40 % больных с овсяно-клеточным раком. В ряде случаев это связано с «перенастройкой» гипоталамического осмостата, а не с самой опухолью. Однако при сохранности механизмов регуляции жажды гиперсекреция АВП не вызывает клинических проявлений или даже биохимических сдвигов. Полный синдром характеризуется тошнотой и рвотой с сонливостью и головной болью, спутанностью сознания и комой, иногда заканчивающейся смертью больного. Все эти симптомы и признаки можно отнести на счет задержки воды, при которой лечебные мероприятия легко вызывают перегрузку организма жидкостью.

Характерным биохимическим признаком является гипонатриемия разведения, при которой уровень натрия в сыворотке иногда падает до 105 ммоль/л. Дифференциальная диагностика причин клинических и биохимических проявлений СНСАДГ подробно рассматривалась в главе 4.

Первым делом необходимо ограничить прием жидкости до 500 мл/сут, а вслед за этим, если возможно, удалить опухоль. Для индукции нефрогенного несахарного диабета применяют такие средства, как демеклоциклин или литий, которые обычно хорошо переносятся больными и обладают положительным клиническим эффектом.

Эктопическая гиперкальциемия

Понятно, что гиперкальциемию, имеющую место при злокачественных опухолях, могут вызывать метастазы в кости. При злокачественных заболеваниях крови специфической причиной гиперкальциемии является гиперпродукция цитокинов и проста-

гландинов. Тот факт, что уровень иммунореактивного ПТГ (при использовании новейших систем определения его «интактной» молекулы) в большинстве случаев онкологической гиперкальциемии оказывается сниженным, не позволял понять причину развития этого синдрома, пока не был идентифицирован ПТГ-подобный пептид (ПТГПП). Секретия этого соединения, состоящего из 139 аминокислот, считается в настоящее время основной причиной опухолевой гиперкальциемии. Он действует точно так же, как истинный паратгормон, поскольку его последовательность 1—34 гомологична таковой в молекуле нативного ПТГ (хотя он и не определяется методами, выявляющими интактный ПТГ). Как и паратгормон, этот пептид стимулирует выделение цАМФ с мочой. В отдельных случаях причиной гиперкальциемии при злокачественных опухолях является избыточная продукция 1,25-дигидроксивитамина D, который, вероятно, синтезируется в опухолях подобно тому, как это происходит в саркоидных гранулемах.

Клинические проявления гиперкальциемии часто достаточно тяжелы (см. главу 11) и нередко сочетаются почему-то с необъяснимым гипокалиемическим алкалозом, а не с гиперхлоремическим ацидозом, характерным для первичного гиперпаратиреоза. Гиперкальциемия, хотя бы транзиторная, наблюдается почти при любых злокачественных опухолях, но наиболее вероятной ее причиной в клинической практике является бронхогенный рак, просто в силу высокой распространенности этого заболевания.

Поскольку больные часто обезвожены, следует сразу же начать их регидратацию, используя обычный солевой раствор или (иногда) раствор сульфата натрия. Обезвоживание может быть следствием самой опухоли, а не нарушения реабсорбции воды в почечных канальцах из-за их повреждения избытком кальция. Памидронат (медленное вливание 30 мг в 1 л солевого раствора) почти всегда снижает уровень кальция в сыворотке на 1—2 ммоль/л. При необходимости инфузию этого препарата можно повторять. Применяются и фосфаты: прием 1—1,5 г/день элементарного фосфата (шипучий раствор таблеток) облегчает состояние многих больных с относительно ранними стадиями злокачественных опухолей. Однако длительное применение этого средства сопряжено с опасностью кальцификации мягких тканей.

Эктопическая гипогликемия

Классическими причинами этого синдрома являются опухоли тканей мезенхимального происхождения — мезотелиомы, фибромы и саркомы. Обычно для них характерны очень большие

размеры (в среднем 2,5 кг). Полагали, что эти опухоли синтезируют инсулин, но хотя экстракты из них могут обладать инсулиноподобной активностью (при определении биологическими методами), сам инсулин обнаруживается в них исключительно редко. Иногда в сыворотке крови и экстрактах из опухолей находили ИФР-II при сниженной концентрации ИФР-I в сыворотке. По всей вероятности, причиной гипогликемии в таких случаях является либо ускорение метаболизма глюкозы в самой опухоли, либо (чаще) опосредованная ИФР-II усиленная утилизация глюкозы другими тканями; возможно, имеет значение и торможение образования соматотропина. В ряде случаев наблюдался положительный эффект диазоксида.

Эктопическая продукция гонадотропинов

Гонадотропины часто секретируются опухолями из клеток трофобласта — хориокарциномой и тератомой. Можно ли считать такую секрецию «эктопической» — вопрос семантики. У мужчин в таких случаях развивается гинекомастия, а у женщин нарушаются менструальные циклы. Кроме того, поскольку α -субъединица ХГЧ идентична таковой ТТГ, довольно часто наблюдается гипертиреоз. Небольшие количества хорионического гонадотропина присутствуют в большинстве доброкачественных опухолей, но в тех, где его много, этот гормон, по-видимому, гликозилируется и тем самым приобретает большую биологическую активность. Особенно высокой способностью синтезировать гонадотропины обладают гепатомы и овсяно-клеточные раки. Поэтому в случаях поздно развивающейся гинекомастии всегда следует подозревать наличие какой-либо из этих опухолей.

Эктопическая секреция тиреотропина

Гипертиреоз вследствие эктопической секреции наблюдается редко и чаще всего при хориокарциноме, поскольку гонадотропины обладают общей с тиреотропином α -субъединицей (см. выше). Очень высокая секреция этой субъединицы, наблюдающаяся при некоторых опухолях трофобласта, может оказаться достаточной для стимуляции щитовидной железы. Биохимические признаки гипертиреоза в таких случаях отмечаются довольно часто, но его клинические проявления выявить труднее, поскольку они могут маскироваться общими «токсическими» симптомами далеко зашедших опухолей с метастазами. Избыток тиреотропина иногда определяется также при бронхогенных раках и раках яичников.

Эктопическая секреция соматотропина и ГРРГ

Описаны карциноидные опухоли бронхов, сопровождающиеся акромегалией. Из них удавалось выделять как ГР, так и ГРРГ, причем после радикального удаления этих опухолей проявления акромегалии исчезали. Эктопическая секреция ГР наблюдалась также при некарциноидном бронхогенном раке.

Эктопическая секреция эритропоэтина

Полицитемия, обусловленная избытком эритропоэтина, чаще всего встречается при почечно-клеточном раке и гепатоме и реже — при некоторых доброкачественных опухолях почек и мозжечковых гемангиобластомах. Иногда радикальное удаление опухоли приводит к исчезновению полицитемии, но часто клиника этого синдрома развивается уже при наличии метастазов.

Другие эктопические синдромы

Гипофосфатемическая остеомалация (часто на фоне сниженного уровня 1,25-дигидроксивитамина D) встречается при различных опухолях (особенно при раке предстательной железы и опухолях мезенхимального происхождения). Опухоли бронхов, толстого кишечника, молочных желез и желудка могут сопровождаться и повышением уровня кальцитонина, в норме являющегося продуктом парафолликулярных С-клеток щитовидной железы. Описаны также различные другие паранеопластические синдромы. Хотя их причиной может быть секреция опухолью каких-то гуморальных факторов, это пока остается недоказанным. Больше данных за то, что в их генезе играют роль антитела.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Daughaday, W., Emanuele, M. A., Brooks, M. H., et al.* (1988). Synthesis and secretion of insulin-like growth factor II by a leiomyosarcoma with associated hypoglycaemia. *New England Journal of Medicine*, **319**, 1434—40.
- Goldberg, M. A., Glass, G. A., Cunningham, J. M., et al.* (1987). The regulated expression of erythropoietin by two human hepatoma cell lines. *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, **84**, 7972—6.
- Gutierrez, G. E., Poser, J. W., Katz, M. S., et al.* (1990). Mechanism of hypercalcaemia of malignancy. *Clinical Endocrinology and Metabolism*, **4**, 119—38.
- Hirata, Y., Matsukura, S., Imura, H., et al.* (1976). Two cases of multiple hormone producing small cell carcinoma of the lung: co-existence of tumor ADH, ACTH and B-MSH. *Cancer*, **38**, 2575—82.
- White, A. and Clark, H. A. L.* (1993). The cellular and molecular basis of the ectopic ACTH syndrome. *Clinical Endocrinology*, **39**, 131—42.

Множественные эндокринные синдромы

МНОЖЕСТВЕННАЯ ЭНДОКРИННАЯ НЕОПЛАЗИЯ

Введение

Спустя несколько десятилетий после первого описания этой группы семейных заболеваний становится все более ясно, что они создают уникальную возможность понять естественную динамику эндокринных расстройств, связанных со спорадической гиперфункцией какой-либо одной из желез. Раньше этому мешало то обстоятельство, что к моменту установления диагноза спорадические эндокринные опухоли уже много лет существовали в организме. Еще большее значение имеет изучение молекулярной биологии синдромов МЭН, открывающее возможность генетического скрининга, ранней диагностики и лечения соответствующих больных, а в перспективе — и генной терапии. Это опять-таки приближает нас к пониманию механизмов развития чаще встречающихся спорадических опухолей эндокринных желез. В табл. 16.1 перечислены компоненты четырех известных синдромов МЭН.

Множественная эндокринная неоплазия I типа

Хотя ген, ответственный за развитие этого синдрома, пока не идентифицирован, установлено, что он расположен на 11-й хромосоме, а сам синдром наследуется как аутосомный доминантный признак с почти полной пенетрантностью. Он встречается с частотой примерно 1:5000. Хотя ген и не идентифицирован, имеется достаточно указаний на важнейшую роль мутации онкогенов (как основы пролиферации и стимуляции клеточных функций) и/или делеции генов-супрессоров опухолевого роста (которые могут инактивироваться вследствие мутаций) в патофизиологии этого синдрома. Показано, что в измененной ткани околощитовидных желез некоторых больных с МЭН-I инактивирован супрессорный ген ретинобластомы. Исследование полиморфизма ДНК больных пробандов позволяет идентифицировать носителей патологического гена. Такой подход к членам семьи больных с МЭН-I не менее важен, чем лечение самих больных, и открывает широкие перспективы для диагностики и терапии.

Таблица 16.1. Компоненты четырех синдромов МЭН

МЭН I типа

Аденома или гиперплазия околощитовидных желез (гиперпаратиреоз)
Островково-клеточная опухоль поджелудочной железы (инсулинома, гастринома, соматостатинома)

Аденома гипофиза (нефункционирующая, пролактинома, акромегалия или АКТГ-зависимый синдром Кушинга)*

Опухоли тонкого кишечника (карциноидный синдром)*

Дифференцированный рак щитовидной железы*

Нефункционирующие аденомы надпочечников*

Липомы*

МЭН IIa типа

Гиперплазия околощитовидных желез (гиперпаратиреоз)

Опухоль мозгового вещества надпочечников (феохромоцитома)

C-клеточные опухоли (медуллярный рак щитовидной железы)

МЭН IIb типа

C-клеточные опухоли (медуллярный рак щитовидной железы)

Опухоль мозгового вещества надпочечников (феохромоцитома)

Марфаноидный облик, множественные нейромы кожи и слизистых оболочек, нейрофибромы и ганглионейромы желудочно-кишечного тракта

cMPЩЖ

Семейный медуллярный рак щитовидной железы

* Эти проявления встречаются редко.

Клинические проявления

Как отмечено выше, при данном синдроме в патологический процесс вовлекаются три железы внутренней секреции, хотя это не всегда происходит одновременно. Гиперпаратиреоз рано или поздно развивается более чем у 90 % больных, и примерно в 60 % случаев к моменту его клинического проявления у больных уже имеется островково-клеточная опухоль поджелудочной железы. Более чем в $\frac{2}{3}$ таких случаев при вскрытии обнаруживаются аденомы гипофиза, но при жизни гиперсекрецию гипофизарных гормонов находят примерно в 2 раза реже. Клинический диагноз обычно устанавливают к 50-летнему возрасту, но семейный скрининг позволяет идентифицировать больных на 20—30 лет раньше.

Патология околощитовидных желез вначале обычно протекает бессимптомно. Однако в отличие от спорадических форм гиперпаратиреоза, при которых уровень кальция в сыворотке может много лет оставаться стабильным, у больных с МЭН-I содержание кальция прогрессивно увеличивается, а симптомы гиперкальциемии (утомляемость, почечнокаменная болезнь, миопатия и артралгия) развиваются очень быстро. Часто возникают

диспепсические явления, которые отчасти могут быть проявлением гастриномы. Вначале в основе гиперпаратиреоза лежит гиперплазия околощитовидных желез, но со временем на этом фоне образуются многочисленные аденомы. О гиперпаратиреозе свидетельствует одновременное возрастание уровней кальция и ПТГ в сыворотке. Для определения последнего лучше всего использовать системы для интактной молекулы гормона (см. также главу 10).

Островково-клеточные опухоли поджелудочной железы также обычно множественны. Начальный процесс гиперплазии островковых клеток называют незидиобластомом, который в ряде случаев предполагает, очевидно, редифференцировку эпителия протоков поджелудочной железы. Хотя такие опухоли нередко секреторируют много гормонально-активных соединений, одно из них (чаще всего гастрин) преобладает; это и вызывает тяжелую и подчас не поддающуюся медикаментозному лечению язвенную диспепсию, сходную с таковой при спорадических гастриномах. Повышение секреции соляной кислоты в желудке, обуславливая диарею, завершает клиническую картину синдрома Золлингера—Эллисона. Несколько реже встречается инсулинома с классическими симптомами гипогликемии (см. главу 11). И та, и другая опухоль часто одновременно секреторируют панкреатический полипептид (ПП), глюкагон, соматостатин и/или вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП). Поэтому усиленная реакция ПП и гастрин сыворотки на стандартный смешанный завтрак может служить диагностическим признаком ранних стадий панкреатических опухолей. К моменту операции более 50 % гастрином (но гораздо меньше инсулином) оказываются злокачественными, причем некоторые из них успевают дать метастазы.

В гипофизе могут формироваться нефункционирующие аденомы, проявляющиеся лишь симптомами объемного процесса (см. главу 4). Семейный скрининг позволяет уже у 20-летних людей обнаружить довольно крупные опухоли без явной секреторной активности. Примерно в 50 % случаев в конце концов все же развиваются биохимические и клинические признаки пролактиномы, болезни Кушинга (избыток АКТГ) или акромегалии (избыток гормона роста). Диагноз устанавливают на основании определения гормонов в базальных условиях и в ходе описанных выше динамических проб в сочетании с МР-сканированием.

Лечение

При наличии гиперкальциемии откладывать хирургическое вмешательство не следует. В отличие от спорадического гиперпаратиреоза в этих случаях удаляют все четыре околощитовид-

ные железы, а для поддержания нормокальциемии в грудно-подключичную мышцу или в мышцы предплечья подсаживают небольшое количество удаленной паратиреоидной ткани. В случае секреции этой тканью избытка паратгормона удалить ее можно легче и с гораздо меньшим риском повреждения возвратной ветви гортанного нерва, чем при повторной операции на месте исходного расположения околощитовидных желез. Интересно, что ликвидация гиперпаратиреоза при МЭН-I с сопутствующей гастриномой (даже злокачественной) приводит к снижению секреции гастрина и (возможно, независимо от этого) соляной кислоты. Почему это происходит, неясно. Найти и удалить множественные патологические очаги в поджелудочной железе гораздо труднее, поскольку дооперационная локализация их ненадежна. Иногда производят панкреатодуоденальную резекцию или используют менее радикальный способ — блокаду секреции соляной кислоты ингибитором протонного насоса омепразолом. Лечение опухолей гипофиза при МЭН-I не отличается от такового при спорадических опухолях этого органа (см. главу 4).

Принципы скрининга

Высокая пенетрантность гена МЭН-I определяет необходимость той или иной формы скрининга, поскольку ранняя диагностика этого синдрома и соответственно раннее его лечение должны снизить заболеваемость и смертность больных. Хотя носителями патологического гена могут быть всего 50 % ближайших родственников больного, до недавнего времени приходилось обследовать всех его родственников первой степени родства на всем протяжении их жизни. В настоящее же время путем определения полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ДНК от двух членов семьи с МЭН-I можно с точностью, превышающей 99 %, идентифицировать носителей этого гена среди других внешне «здоровых» членов этой семьи и поэтому осуществлять дальнейшее наблюдение только за 50 % родственников («генетически позитивных»). Когда ген МЭН-I будет идентифицирован, его носителей можно будет выявлять уже при рождении.

Тем не менее определение уровней кальция, ПТГ, ПП и гастрина (на фоне провоцирующего завтрака) сохраняет свое значение в качестве скрининг-тестов, которые нужно проводить в детстве и повторять на протяжении всей жизни с интервалами в 2—3 года. В будущем, вероятно, удастся идентифицировать и «модифицирующие» гены, что позволит заранее предвидеть, какие именно органы окажутся вовлеченными в патологический процесс.

Множественная эндокринная неоплазия II типа

В 1961 г. Сиппл впервые описал сочетание заболеваний, перечисленных в табл. 16.1, которое в настоящее время носит название синдрома МЭН-IIa. Несколькими годами позже Уилльямс описал синдром, при котором поражение околощитовидных желез встречается гораздо реже, но вместо этого имеются соматические (марфаноидные) признаки и особый вид ганглионейроматоза желудочно-кишечного тракта. Теперь этот синдром называют МЭН-IIб. Обе формы МЭН II типа, равно как и изолированный семейный медуллярный рак щитовидной железы (сМРЩЖ), передаются по наследству как аутосомные доминантные признаки с почти полной пенетрантностью. Ген(ы) МЭН-IIб экспрессируется, по-видимому, более полно, чем ген МЭН-IIa. Оба этих гена располагаются очень близко друг к другу в области центромера хромосомы 10, т. е. в том локусе, который имеет непосредственное отношение к росту и развитию клеток примитивного нервного гребешка и их миграции в места окончательной локализации в щитовидной железе, надпочечниках и желудочно-кишечном тракте. В настоящее время установлено, что в основе развития МЭН-IIa и сМРЩЖ лежит активирующая мутация специфического протоонкогена (RET); в разных пораженных семьях мутации могут быть различными. Можно предположить, что в основе МЭН-IIб лежат другие активирующие мутации того же протоонкогена.

Клинические проявления

МЭН-IIa

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) развивается лишь у 50—70 % генетически предрасположенных лиц, феохромоцитомы — у 30 %, а патология околощитовидных желез — примерно у 20 %. Таким образом, МЭН-IIa экспрессируется менее полно, чем МЭН-IIб. Однако отличительным признаком МЭН-IIa является бессимптомная гиперплазия С-клеток щитовидной железы, на фоне которой лишь позднее могут формироваться опухолевые очаги.

Процесс в околощитовидных железах протекает так же, как при МЭН-I, т. е. в его основе лежит гиперплазия паратиреоидной ткани. Однако клинические проявления гиперпаратиреоза прогрессируют медленнее, чем при МЭН-I, и в этом отношении напоминают спорадические случаи. Хотя гиперпаратиреоз при данном синдроме встречается редко, инфузия кальция, которая у здоровых лиц снижает содержание ПТГ в сыворотке, в этих случаях, несмотря на нормокальцемию, такого действия не

оказывает, что свидетельствует об относительной автономии функционирования околощитовидных желез даже на самых ранних стадиях заболевания.

Гиперплазия С-клеток щитовидной железы или МРЩЖ сопровождаются повышением уровня кальцитонина в сыворотке. На ранних стадиях его базальная концентрация может оставаться нормальной, но уже в этот период усиливается реакция на введение пептидного соединения пентагастрина. Клинические проявления, как и в спорадических случаях МРЩЖ (см. главу 9), могут включать видимую на глаз или пальпируемую опухоль в области щитовидной железы, причем к моменту установления диагноза в 50 % случаев уже имеются метастазы в печени или лимфатических узлах. Примерно у 30 % больных возникает тяжелая диарея, причем ее причиной не является ни сам кальцитонин, ни какой-либо из других одновременно секретируемых в большом количестве пептидов (пептид, связанный с геном кальцитонина, АКТГ, соматостатин). Вероятно, она обусловливается секрецией какого-то еще не идентифицированного пептидного соединения. В основе эктопического синдрома Кушинга, который развивается примерно у 30 % больных с МЭН-IIa, лежит гиперсекреция АКТГ. Одно время считали, что именно хроническое повышение уровня кальцитонина, приводя к снижению содержания кальция в сыворотке, является причиной гиперпаратиреоза (который, таким образом, можно считать вторичным или третичным). Однако эта точка зрения не имеет доказательств.

Изменения в надпочечниках при МЭН-IIa развиваются с обеих сторон. Хотя феохромоцитома обнаруживается лишь в одном из надпочечников, во втором имеется узелковая или диффузная гиперплазия мозгового вещества. В очень редких случаях опухоль надпочечников бывает злокачественной (т. е. прорастает в окружающие ткани и/или метастазирует). Клинические проявления феохромоцитомы практически те же, что и в спорадических случаях (см. главу 6), но иногда повышенная экскреция катехоламинов (особенно адреналина) с мочой отмечается в отсутствие симптомов гипертензии.

МЭН-IIб (фото 16.2)

Почти у 100 % больных с этой формой синдрома имеются марфаноидные признаки. Нейромы и ганглионейромы слизистых оболочек отсутствуют лишь в отдельных случаях. Эндокринными маркерами МЭН-IIб служат феохромоцитома и МРЩЖ, которые рано или поздно развиваются примерно у 80 % больных. Гиперпаратиреоз встречается редко.

Соматические проявления включают такие характерные мар-

фаноидные признаки, как высокорослость, готическое небо и арахнодактилия, но аномалии хрусталиков и аорты, свойственные классическому синдрому Марфана, отсутствуют. Могут иметь место и другие нарушения скелета — кифосколиоз и переразгибание суставов.

Нейроматоз слизистых оболочек проявляется узелками различной величины на глазных веках и, что особенно типично, на губах и языке. Эти так называемые ганглионейромы появляются и на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, вызывая у большинства больных рвоту, диарею или запоры.

Изменения в щитовидной железе качественно сходны с таковыми при МЭН-I и МЭН-IIa, но в ряде случаев протекают более агрессивно и проявляются в более раннем возрасте.

Изменения в надпочечниках неотличимы от таковых при МЭН-IIa.

Лечение

При наличии перечисленных выше фенотипических признаков в настоящее время считают обязательной тотальную тиреоидэктомию (даже в неонатальном периоде), поскольку опухоль щитовидной железы, рано или поздно развивающаяся у таких больных, практически всегда злокачественна. Меньшая частота МРЩЖ при МЭН-IIa позволяет иногда отложить операцию до того времени, когда проявится повышение базального или стимулируемого пентагастрином уровня кальцитонина (хотя следует помнить, что этот уровень может возрастать не только при МРЩЖ). Вопрос о целесообразности двусторонней адреналэктомии в тех случаях, когда до операции обнаруживается односторонняя феохромоцитома, остается открытым.

Способы лечения пораженной кожи и слизистых оболочек отсутствуют, хотя отдельные крупные нейромы, если они причиняют больным беспокойство, иногда удаляют с помощью эндоскопа.

Принципы скрининга

Использование генетических маркеров сразу же позволило вдвое уменьшить число членов семьи больного, которые нуждаются в постоянном наблюдении.

У таких «предрасположенных» людей обычно ежегодно определяют базальный уровень кальцитонина (и если он нормален, то проводят пробу с пентагастрином), кальция и ПТГ в сыворотке, а также содержание адреналина и норадреналина в суточной моче.

СИНДРОМЫ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭНДОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В этой книге не раз подчеркивался аутоиммунный характер синдромов эндокринной недостаточности, причем упоминалось о связи аутоиммунного процесса в одной эндокринной железе с аналогичным процессом в другой. Полиэндокринные аутоиммунные синдромы проявляются двояко. Во-первых, у 5—10 % больных с поражением одной из желез уже имеется (или разовьется позднее) нарушение и каких-либо других желез, а во-вторых, поражение любой из эндокринных желез должно иметь место, вероятно, почти у 20 % членов семьи больного. Учет этих обстоятельств очень важен для организации как профилактических мероприятий, так и первичной и специализированной помощи больным.

Патогенез

Все заболевания такого рода отражают нарушение клеточного и гуморального (опосредованного антителами) иммунитета, т. е. появление антител против компонентов нормальных клеток. Эти антитела почти всегда являются лишь простыми маркерами иммунологических нарушений. Доказательства существенной патогенетической роли имеются только в отношении антител к ацетилхолину (при злокачественной миастении) и к рецепторам ТТГ (при болезни Грейвса). У ближайших родственников больных титры аутоантител могут быть повышены, но это не означает, что у них обязательно разовьется клинический синдром, хотя в целом вероятность последнего у лиц с высокими титрами антител возрастает.

Нарушения Т-лимфоцитов включают функциональные дефекты и некоторые изменения маркеров их клеточной поверхности, причем чаще всего обнаруживается снижение активности Т-супрессоров. Отличительной гистологической особенностью заболеваний этой группы является характерная лимфоцитарная инфильтрация пораженных органов, сменяющаяся их фиброзом, что свидетельствует о роли именно Т-клеток в развитии дисфункции соответствующих органов.

Генетические факторы, которые предрасполагают к возникновению аутоиммунных заболеваний, уже упоминались в предыдущих главах. Так, в этих случаях гораздо чаще встречаются антигены гистосовместимости HLA-B8, HLA-DR3 и HLA-DR4. Однако специальных генетических маркеров высокой семейной концентрации аутоиммунных заболеваний или множественности поражения эндокринных желез не существует. Ассоциации с HLA отчасти объясняют лишь предрасположенность к тому или ино-

му аутоиммунному заболеванию и характеризуют, по всей вероятности, только перmissive компонент патогенеза таких заболеваний. Об этом свидетельствует тот факт, что максимальный показатель конкордантности у однояйцевых близнецов, один из которых страдает, например, аутоиммунным тиреоидитом, не превышает 50 %. Поскольку вероятность заболевания второго близнеца гораздо выше, чем у идентичного по HLA сиблинга, инициация аутоиммунного процесса, сочетание поражаемых органов и возраст начала заболевания должны определяться другими, пока не идентифицированными генами, расположенными вне кодирующего HLA участка ДНК.

Как и при синдромах МЭН, сроки проявления отдельных заболеваний достаточно случайны. Однако интересно отметить некоторые обстоятельства: такая, например, патология, как болезнь Хашимото, иногда проявляется через целых 30 лет после возникновения диабета I типа, да и то с вероятностью не более 10 %. С другой стороны, в течение 10 лет после начала аддисоновой болезни другое аутоиммунное заболевание (обычно щитовидной железы) развивается почти у 50 % больных. Клинические проявления отдельных эндокринопатий при полигландулярных синдромах не отличаются от таковых при спорадических аутоиммун-

Таблица 16.2. Компоненты синдромов множественной эндокринной недостаточности*

Эндокринные компоненты

Тиреоидит Хашимото
Болезнь Грейвса
Первичный гипотиреоз
Идиопатическая надпочечниковая недостаточность
(аддисонова болезнь)
Диабет I типа (инсулинзависимый)
Преждевременная недостаточность половых желез
(особенно яичников)
Идиопатический гипопаратиреоз
Гипофизит (пан- или монотрофный гипопитуитаризм)

Неэндокринные компоненты

Витилиго
Хронический кожно-слизистый (иногда системный) монолиаз
Пернициозная анемия
Полная алопеция
Реже встречающиеся: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, несахарный диабет, глютенчувствительная энтеропатия, синдром Шегрена (сухость роговицы и конъюнктивы), злокачественная миастения, хронический активный гепатит и ревматоидный артрит

* Для полноты картины включены и неэндокринные компоненты.

ных поражениях эндокринных желез. Компоненты синдромов множественной эндокринной недостаточности перечислены в табл. 16.2.

Специфические сочетания

Разделение на I- и II-типы

Предложена классификация синдромов множественной эндокринной недостаточности, в соответствии с которой I-тип характеризуется высокой частотой кожно-слизистого кандидоза и низкой частотой ИЗСД. Такое сочетание, по-видимому, не имеет ассоциаций с антигенами HLA и встречается только среди сиблингов. В отличие от этого для II-типа характерны классические ассоциации с HLA-антигенами, высокая частота ИЗСД и отсутствие кандидоза. Синдром II-типа может иметь место у представителей многих поколений одной семьи. Оба типа синдромов могут включать и другие заболевания, перечисленные выше. Такая классификация, вероятно, не лишена смысла, но логичнее полагать, что у каждого отдельного больного и в каждой отдельной семье возможны любые сочетания соответствующих заболеваний.

Синдром Шмидта

В 1926 г. было описано сочетание аддисоновой болезни с гипотиреозом. Каждое из этих заболеваний может проявляться первым. Интересно, что аддисонова болезнь не менее часто сочетается и с гипертиреозом. При одновременном существовании у больного гипотиреоза и аддисоновой болезни заместительная стероидная терапия нередко приводит к нормализации функции щитовидной железы. Этот феномен пока не имеет объяснения.

Хромосомные синдромы

У больных с синдромом Дауна (21-трисомия) аутоиммунные заболевания щитовидной железы, равно как и ИЗСД, встречаются гораздо чаще, чем в общей популяции. В таких случаях находят различные нарушения Т-лимфоцитов. При синдромах Тернера (46, XO-дисгенезия гонад) и Клайнфелтера (47, XXУ) частота этих заболеваний также повышена. Этому феномену объяснений пока нет.

Витилиго (фото 16.1)

Давно известно, что характерная для этого состояния пятнистая депигментация кожи часто сочетается с аддисоновой болезнью.

У многих лиц с витилиго присутствуют антитела к меланоцитам, способные лизировать эти клетки *in vitro*. Показано, что антигеном в данном случае является белок с молекулярной массой 64 кД; он, почти наверняка, представляет собой тирозиназу — фермент, играющий ключевую роль в синтезе меланина.

Синдром НДСДАЗНГ

Этот синдром (названный по первым буква входящих в него заболеваний и симптомов — несахарного диабета, сахарного диабета, атрофии зрительных нервов и глухоты), по всей вероятности, имеет не аутоиммунную, а какую-то иную природу. Механизм, обуславливающий сочетание этих нарушений, остается неизвестным. Нередко наблюдаются не все, а лишь некоторые проявления данного синдрома.

Принципы скрининга

При выявлении любого заболевания, которое может быть проявлением синдромов множественной эндокринной недостаточности, врач должен проявлять максимальную настороженность в отношении других подобных заболеваний. Существуют методы определения антител, характерных для пернициозной анемии (к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору), для заболеваний щитовидной железы (к микросомальному антигену/тиреоидной пероксидазе и компонентам тиреоглобулина), для инсулинзависимого диабета (к островковым клеткам и инсулину) и для аддисоновой болезни (к надпочечникам). Более специфичны антитела к стероидпродуцирующим клеткам; они могут обнаруживаться и при преждевременной недостаточности половых желез. Неясно, до какой степени необходимо определять такие антитела у членов семьи больного, страдающего одним из аутоиммунных заболеваний. Неясно также, как часто следует проводить биохимический скрининг у людей с доказанным присутствием специфических антител.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Lairmore, I.C., Ball, D.W., Baylin, S.B., et al.* (1993)/ The management of pheochromocytoma in patients with multiple endocrine neoplasia type II syndromes. *Annals of Surgery*, **217**, 595—603.
- Larsson, C., Shepherd, J., Nakamura, Y., et al.* (1992). Predictive testing for multiple endocrine neoplasia type I using DNA polymorphisms. *Journal of Clinical Investigation*, **89**, 1344—9.
- Molligan, L.M. and Ponder, B.A.* (1995). Multiple endocrine neoplasia type II. *Journal of Clinical Endocrinology*, **80**, 1989—95.

- Pozzilli, P., Carotenuto, P., and Delitala, G.* (1994). Lymphocytic traffic, homing into target tissue, and the generation of endocrine autoimmunity. *Clinical Endocrinology*, **41**, 545–554.
- Rizzoli, R., Green, J., and Marx, S.J.* (1985). Primary hyperparathyroidism in familial multiple endocrine neoplasia type I. *American Journal of Medicine*, **78**, 467–72.
- Samaan, N., Quais, S., and Ordonez, N.G.* (1989). Multiple endocrine syndrome type I: clinical, laboratory findings and management of 5 families. *Cancer*, **64**, 741–8.
- Thakker, R.V.* (1993). The molecular genetics of the multiple endocrine neoplasia syndrome. *Clinical Endocrinology*, **38**, 1–14.
- Weetman, A.P.* (1995). Autoimmunity to steroid-producing cells and familial polyendocrine immunity. *Clinical Endocrinology and Metabolism*, **9**, 157–76.

Специальные тесты и приемы, используемые для оценки эндокринных функций

ВВЕДЕНИЕ

Многие методы исследования эндокринных функций дороги, трудоемки и неприятны для пациента. Поэтому вначале целесообразно использовать лишь ориентировочные (скринирующие) тесты, а более точные исследования проводить только в случае аномальных результатов таких тестов. При описании способов оценки отдельных эндокринных функций они по возможности будут рассмотрены именно в таком порядке. Не следует чересчур полагаться на результаты единственного теста, поскольку не исключена возможность ошибок при отборе биологического материала, при введении тех или иных веществ или при выполнении самих лабораторных анализов. Результаты любого анализа должны рассматриваться лишь в свете клинического состояния пациента.

Функция нейрогипофиза

Несахарный диабет

Результаты разовых определений уровня вазопрессина и осмоляльности сыворотки или мочи не имеют диагностического значения, поэтому их и не нужно производить. При сравнительно малой вероятности несахарного диабета используют самую простую пробу с 18-часовым (лучше в течение ночи) обезвоживанием: твердую пищу больному разрешают, но полужидкая и какие-либо напитки исключаются. В конце этого периода определяют осмоляльность сыворотки и мочи. При более серьезных подозрениях на несахарный диабет исследование начинают утром и через каждые 2 ч берут пробы мочи и крови, одновременно регистрируя динамику массы тела. При снижении массы тела более чем на 5 % исследование необходимо немедленно прекратить (в тяжелых случаях воздержание от питья приводит к быстрому падению массы тела и может быть опасным). В остальных случаях тест с обезвоживанием продолжают в течение 24 ч. Типичные результаты приведены в табл. 17.1.

Таблица 17.1. Результаты дегидратационного теста у 38-летней женщины с несахарным диабетом вследствие опухоли гипоталамуса (прием жидкости прекращен в нулевое время)

Время, часы	Масса тела, кг	Осмоляльность сыворотки в норме 285—295, мОсм/кг	Осмоляльность мочи на нижней границе нормы, мОсм/кг
0	60	290	205
2	59,1	292	208
4	58,6	298	210
6	58	305	240
8	56,9	312	225
Снижение массы тела на 3 кг (5 %): введен 0,1 мл ДДАВП интраназально			
10	57,5	300	440
12	57	292	720

У здоровых людей осмоляльность сыворотки остается ниже 295 ммоль/кг, а осмоляльность мочи превышает 600 мОсм/кг; при несахарном диабете (НД) осмоляльность сыворотки достигает величины выше 300 мОсм/кг, а моча по отношению к сыворотке остается гипоосмоляльной. Иногда сразу по окончании пробы подкожно или внутримышечно вводят 2 мкг десмопрессина (ДДАВП). Если при этом осмоляльность мочи остается ниже нормы, диагностируют нефрогенный НД. В случае же центрального НД по степени прироста осмоляльности мочи после введения ДДАВП можно судить о тяжести вазопрессиновой недостаточности. При психогенной полидипсии результаты пробы с обезвоживанием обычно не отличаются от нормы, но иногда картина напоминает нефрогенный НД, поскольку любая длительная полиурия может сопровождаться обратимым нарушением реабсорбции воды в почечных канальцах.

В настоящее время в ряде центров прямо определяют уровни вазопрессина в сыворотке. Если содержание этого гормона в ответ на осмотический стимул (обезвоживание) не возрастает, это служит дальнейшим подтверждением диагноза. Изменение уровня вазопрессина можно оценивать и при повышении осмоляльности сыворотки другим способом, т. е. при введении пациенту гипертонического солевого раствора.

Синдром неадекватной секреции АДГ (СНСАДГ)

При этом синдроме концентрация натрия в плазме крови всегда ниже нормы (часто даже менее 120 ммоль/л). Вследствие разведе-

Таблица 17.2. Результаты обследования 65-летнего мужчины с СНСАДГ вследствие овсяноклеточного бронхогенного рака

Осмоляльность сыворотки, ммоль/кг	Границы нормальных колебаний	Осмоляльность мочи, ммоль/кг
264	285—293	615

Na в сыворотке = 110; K = 3; Cl = 89 ммоль/л

ния крови снижается также содержание калия и белка в плазме. В условиях нарушенной функции почек точный диагноз невозможен. Поэтому прежде, чем ставить диагноз СНСАДГ, необходимо убедиться в нормальной концентрации мочевины и креатинина в плазме. Окончательным критерием является высокая осмоляльность мочи на фоне гипоосмоляльности сыворотки (табл. 17.2).

Функция аденогипофиза

Короткий синактеновый тест

Коротким синактеновым тестом обычно ограничиваются при необходимости исследовать состояние только гипофизарно-надпочечниковой оси. Берут пробу для определения базального уровня кортизола, а затем внутримышечно вводят водный раствор аналога АКТГ — тетракозактрина (синактена) в дозе 250 мкг. Через 30 мин повторно берут пробу крови для определения уровня кортизола в плазме. В норме базальный уровень этого гормона должен быть не ниже 250 нмоль/л, а его прирост после введения синактена — не менее 300 нмоль/л.

Реакция кортизола отсутствует при гипопитуитаризме или в случаях атрофии надпочечников, связанной с временным выпадением действия АКТГ (например, если прошло менее 3 нед после операции по поводу опухоли гипофиза). Аномальные результаты этого теста наблюдаются и у больных, недавно получавших кортикостероиды, а также при недостаточности коры надпочечников — аддисоновой болезни (см. ниже).

Комбинированный тест на функцию гипофиза

Этот тест обходится дорого и неприятен (а иногда и опасен) для больного. Особую осторожность следует соблюдать при его проведении у детей, а если у ребенка имелись судороги, то тест вообще нельзя проводить. У пожилых людей, учитывая возможность нарушения мозгового кровообращения и других сердечно-сосудистых осложнений, этот тест проводят лишь в исключитель-

ных случаях. Как правило, комбинированный тест используют только при наличии серьезных клинических поводов и биохимических указаний на гипопитуитаризм, о котором могут свидетельствовать результаты определения базальных эндокринных функций (например, низкий уровень тироксина на фоне нормального или сниженного содержания ТТГ в сыворотке, низкий уровень андрогенов или эстрогенов на фоне сниженной концентрации ЛГ или повышенного содержания пролактина в сыворотке).

Тест заключается в одновременном введении тиреотропин-рилизинг гормона — ТРГ (который стимулирует секрецию не только ТТГ, но и пролактина) и гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) на фоне инсулиновой гипогликемии (которая стимулирует секрецию соматотропина и кортикотропина).

Методика

Тест проводят утром натощак; воду не ограничивают. Больной должен находиться в удобном положении (лежа на спине). В вену помещают катетер-«бабочку» № 19 с трехходовым краном; чтобы обеспечить проходимость, катетер заполняют гепаринизированным солевым раствором. Выжидают 30 мин (в течение которых больной должен соблюдать полный покой) и берут исходную пробу крови. Затем одновременно вводят растворимый инсулин (актрапид), обычно в дозе 0,15 ЕД на 1 кг массы тела. При подозрениях на гипопитуитаризм дозу инсулина можно снизить до 0,1 ЕД/кг, а при наличии подтвержденной акромегалии (см. ниже) ее можно увеличить до 0,3 ЕД/кг. На случай возникновения тяжелой гипогликемии держат наготове шприц с 20 мл 50 % глюкозы. Одновременно в вену одновременно вводят ГнРГ и ТРГ в дозах соответственно 100 и 200 мкг. Через каждые 15 мин на протяжении первого часа и каждые 30 мин на протяжении второго берут пробы крови.

Спустя 20—50 мин после введения инсулина развивается гипогликемия, проявляющаяся чаще всего потливостью, головной болью, повышением давления и учащением сердцебиений. Содержание глюкозы в крови должно быть ниже 2,2 ммоль/л, и в идеальном случае гипогликемия должна сохраняться 15—20 мин. По окончании пробы больной получает полный завтрак.

Если на протяжении первого часа гипогликемия не развивается, ту же дозу инсулина можно ввести повторно. У некоторых больных симптомы гипогликемии бывают очень тяжелыми, и тогда им следует ввести 20 мл 50 % раствора глюкозы. Однако даже в этих случаях отбор проб крови следует продолжать.

Во всех пробах крови затем определяют концентрации глюкозы и различных гормонов. Результаты комбинированного теста у здорового человека приведены в табл. 17.3.

Таблица 17.3. Нормальные результаты комбинированного теста на функцию гипофиза (женщина с массой тела 70 кг в фолликулярную фазу менструального цикла)*

Время, мин	Глюкоза, ммоль/л	ТТГ, мЕД/л	ПРЛ, мЕД/л	Кортизол, нмоль/л	ЛГ, ЕД/л	ФСГ, ЕД/л	ГР, ЕД/л
0	4,3	1,5	210	350	1,6	2,6	0,5
10 ЕД растворимого инсулина, 200 мкг ТРГ и 100 мкг ГнРГ в/в одновременно в нулевое время							
15	1,3	4,9	1080	355	10,9	6	0,5
30	1,4	3,5	1800	390	16,7	10,2	13
45	1,7	2,5	2000	480	11,4	8,3	60
60	2,1	2,5	1800	640	9,7	8	84
90	2,5	2	1200	640	8,5	6,7	54,2
120	3	1,8	702	460	4,6	3	24,5

* Уровень свободного Т₄ в сыворотке = 15,5 пмоль/л (N = 12—24); уровень эстрадиола в сыворотке = 465 нмоль/л (N = 180—640) (N — нормальные колебания).

Результаты

Для правильной интерпретации результатов теста необходимо знать колебания базальных концентраций определяемых соединений в норме. На примере, приведенном в табл. 17.3, видно, что у здорового человека в ответ на гипогликемию, развившуюся через 15 мин и сохраняющуюся в течение 30 мин после внутривенной инъекции инсулина (при наличии соответствующих симптомов), должно иметь место следующее:

1. Прирост концентрации кортизола над базальным уровнем более чем на 250 нмоль/л (через 60—90 мин после инъекции);
2. Возрастание концентрации соматотропина (ГР) до уровня, превышающего 20 ЕД/л (через 60—90 мин после инъекции).

В ответ на введение 200 мкг ТРГ:

1. Повышение концентрации тиреотропина (ТТГ) до 3—15 мЕД в первые 20 мин после инъекции;
2. Повышение уровня пролактина (ПРЛ) в сыворотке не менее чем до 1800 мЕД/л.

В ответ на введение 100 мкг ГнРГ:

1. Повышение уровня ЛГ до 15—42 ЕД/л примерно через 20 мин после инъекции;
2. Повышение уровня ФСГ до 10—30 ЕД/л.

Таблица 17.4. Результаты комбинированного теста на функцию гипофиза у мужчины с аденомой гипофиза (до операции)*

Время, мин	Глюкоза, ммоль/л	ТТГ, мЕД/л	ПРЛ, мЕД/л	Кортизол, нмоль/л	ЛГ, ЕД/л	ФСГ, ЕД/л	ГР, ЕД/л
0	4,7	2,2	1480	405	5,5	5,9	0,5
В нулевое время введены инсулин, ТРГ и ГнРГ							
15	2,4	5	2000	335	4,9	9,7	0,5
30	1,7	5	1940	235	21,2	9,6	0,5
45	1,6	4,3	1760	420	21,7	10,7	0,5
60	3	4,1	1700	600	19,7	9,2	1
90	3,5	2,8	1440	550	12,1	5,9	0,9
120	3,9	2,4	1120	350	6,8	4,8	0,5

* Уровень свободного T_4 в сыворотке = 18 пмоль/л (N = 12–24); уровень тестостерона в сыворотке = 21 нмоль/л (N = 13–40) (N — нормальные колебания).

Среди результатов, полученных перед операцией у больного с нефункционирующей хромофобной аденомой гипофиза (табл. 17.4), обращает на себя внимание следующее:

1. Нормальные базальные концентрации всех гормонов, кроме пролактина, уровень которого значительно повышен (вследствие отсутствия гипоталамического «тормоза»).

Таблица 17.5. Результаты комбинированного теста у того же больного через 10 дней после трансфеноидальной гипофизэктомии*

Время, мин	Глюкоза, ммоль/л	ТТГ, мЕД/л	ПРЛ, мЕД/л	Кортизол, нмоль/л	ЛГ, ЕД/л	ФСГ, ЕД/л	ГР, ЕД/л
0	3,3	3,1	1000	90	3,7	4,1	0,5
В нулевое время введены инсулин, ТРГ и ГнРГ							
15	2	6,1	1160	150	6,4	5,5	0,5
30	1	4,1	1500	180	6	4,4	0,5
45	1,8	3,5	1400	190	4,7	5,1	0,7
60	1,9	2,7	1160	290	3,5	4,8	1
90	2	2,9	1120	280	3,4	2,6	1
120	3,1	2,3	1040	170	3,1	2,7	0,8

Через 1 мес уровень свободного T_4 в сыворотке упал до 6,8 пмоль/л, а уровень тестостерона в сыворотке — до 8 нмоль/л

* Уровень свободного T_4 в сыворотке = 14 пмоль/л (N = 12–24); уровень тестостерона в сыворотке = 13 нмоль/л (N = 12–40) (N — нормальные колебания).

2. Сохранение нормальной реакции кортизола на гипогликемию при отсутствии реакции соматотропина (ГР).
3. Нормальные реакции тиреотропина (ТТГ) на ТРГ и повышение уровня пролактина.
4. Сохранение нормальной реакции ЛГ и ФСГ на ГнРГ.

Результаты соответствующего теста у того же больного после гипофизэктомии приведены в табл. 17.5. Следует обратить внимание на ослабление реакции кортизола на гипогликемию и снижение реакции ЛГ и ФСГ на ГнРГ. Последующее снижение уровня тестостерона и свободного T_4 (указывающее на развитие гипотиреоза и подтверждающее диагноз пангипопитуитаризма), как и следовало ожидать, происходит медленнее. Начата заместительная гормональная терапия.

Гиперсекреция соматотропина (акромегалия)

Применяемый для первичного обследования метод определения ИФР-I не обладает 100 % специфичностью и чувствительностью. Поэтому в тех случаях, когда уровень ИФР-I находится на верхней границе нормы, используют модифицированный глюкозотолерантный тест (ГТТ). Между 8 и 10 ч утра у больного берут пробу крови натощак и дают выпить 75 г раствора глюкозы. На протяжении следующих 2 ч через каждые 30 мин вновь берут пробы крови. Во всех пробах определяют уровни глюкозы и соматотропина. У здорового человека на фоне нормальной сахарной кривой наблюдается падение уровня соматотропина ниже 3 ЕД/л.

Пример реакций, наблюдаемых при акромегалии, приведен в табл. 17.6. В этом случае концентрация соматотропина в ходе теста не только не снизилась, но парадоксальным образом возросла. Такого рода реакция бывает примерно у 30 % больных акромегалией. Следует обратить внимание и на нарушение толерант-

Таблица 17.6. Результаты глюкозотолерантного теста у больного акромегалией

Время, мин	Глюкоза, ммоль/л	ГР, ЕД/л
0	7,4	15,3
30	14,2	19,5
60	14,9	20
90	15,1	52
120	12,9	24

Прием 75 г глюкозы в нулевое время

ности к глюкозе (в норме через 2 ч после нагрузки уровень глюкозы в крови должен быть ниже 7 ммоль/л).

В отсутствие акромегалии внутривенное введение ТРГ не вызывает подъема уровня соматотропина. При акромегалии же этот уровень возрастает на 100—300 %, что также может иметь диагностическое значение. У данного больного тест с ТРГ, проведенный на следующий день, обнаружил повышение уровня ГР в сыворотке с 15,1 до 38,5 ЕД/л. Максимальный прирост отмечался через 60 мин после введения рилизинг-гормона.

Недостаточная секреция соматотропина

При гипопитуитаризме недостаточность гормона роста проявляется отсутствием прироста его уровня в ответ на инсулиновую гипогликемию.

Дефицит соматотропина часто приходится исключать у низкорослых детей. Прежде чем проводить какие-либо исследования, необходимо убедиться, что рост ребенка находится ниже 3-го перцентиля для данного возраста. Для первичного исследования лучше всего использовать тест с интенсивной физической нагрузкой (15—20-минутные упражнения на велоэргометре почти до полного изнеможения). Подъем по лестнице в течение того же времени дает менее надежные результаты. Сразу же по завершении нагрузки и через 20 мин после нее берут пробы крови для определения соматотропина. У 90 % здоровых детей уровень гормона роста в сыворотке в один из этих сроков превышает 20 ЕД/л.

При более низком уровне гормона проводят тест с инсулиновой гипогликемией, которому обычно предшествует введение аргинина (аргинин-гидрохлорид, 0,2 г на 1 кг массы тела путем внутривенной инфузии в течение 15 мин). У здоровых детей уровень гормона роста в ходе этого теста в сыворотке опять-таки оказывается выше 20 ЕД/л.

Функция мозгового вещества надпочечников

Гиперсекреция катехоламинов

Для диагностики феохромоцитомы традиционно используют определение уровня ванилилминдальной кислоты (ВМК) в моче. Однако чувствительность этого метода даже при повторных определениях в суточной моче не превышает 60—75 %. Определение метанефрина в моче обладает большей чувствительностью, но достаточно надежные результаты можно получить лишь путем отдельного определения уровней катехоламинов (адреналина и норадреналина) в моче. Вненадпочечниковые феохромоцитомы секретируют преимущественно норадреналин, поскольку в

них отсутствует фермент N-метилтрансфераза, необходимый для превращения норадrenalина в адреналин.

Динамические функциональные пробы с повышением (тирамин, гистамин) или снижением (фентоламин) артериального давления в настоящее время проводят лишь в наиболее сложных случаях, поскольку они не всегда надежны и опасны для больного.

Функция коры надпочечников

Гиперсекреция кортизола (синдром Кушинга)

При подозрении на синдром Кушинга необходимо вначале провести ориентировочное исследование, которое заключается в следующем: между 10 и 12 ч вечера больному дают перорально 2 мг дексаметазона, а на следующее утро (между 9 и 11 ч) берут пробу крови для определения концентрации кортизола в плазме. В норме содержание этого гормона должно составлять менее 250 нмоль/л, тогда как при синдроме Кушинга (а также у некоторых больных с депрессией и острым или хроническим состоянием тревоги, а также у больных, госпитализированных по поводу любых острых заболеваний) оно превышает этот уровень.

Определяют также содержание кортизола в суточной моче, но при этом необходимо тщательно следить за полнотой сбора мочи в течение суток. При синдроме Кушинга часто отсутствуют суточные колебания уровня кортизола в плазме, и он оказывается повышенным даже при случайных определениях. Однако эти изменения неспецифичны и поэтому не имеют диагностического значения.

Если повышенное содержание кортизола в суточной моче подтверждается при повторном анализе, диагноз можно считать установленным. Одновременно следует учитывать концентрацию

Таблица 17.7. Результаты обследования трех больных с типичными проявлениями синдрома Кушинга различного генеза

Тип синдрома	Содержание кортизола в моче (N = 100—340 нмоль/24 ч)	Содержание АКТГ в плазме (N < 50 нг/л)
Гипофиззависимый синдром (болезнь Кушинга)	480	65
Синдром Кушинга (аденома надпочечника)	540	<20
Эктопический АКТГ-синдром	1510	385

АКТГ в плазме, определяемую путем радиоиммуноанализа. В табл. 17.7 приведены примеры типичных изменений содержания кортизола в моче и АКТГ в плазме при трех основных вариантах синдрома Кушинга.

В некоторых пограничных случаях используют супрессивный дексаметазоновый тест: содержание кортизола в суточной моче определяют на протяжении 5 последовательных суток; на 3-и, 4-е и 5-е сутки дают по 2 мг дексаметазона каждые 6 ч. У здоровых людей и у большинства больных с гипофиззависимой болезнью Кушинга содержание кортизола в суточной моче падает ниже 200 нмоль, а иногда даже ниже 100 нмоль. У больных же с эктопическим АКТГ-синдромом или аденомой и раком коры надпочечников оно либо совсем не уменьшается, либо снижается очень слабо. Для диагностики и определения локализации процесса применяют также методы визуализации опухолей (см. главу 5).

Гиперсекреция альдостерона (синдром Конна)

Гормональные исследования обычно проводят лишь при гипертензии, сопровождающейся хотя бы некоторым снижением уровня калия в сыворотке (ниже 3,2 ммоль/л).

Самое простое ориентировочное исследование предполагает однократное определение активности ренина и содержания альдостерона в плазме. Пробу крови берут у больного, соблюдающего полный покой (в положении сидя) не менее 15 мин. До исследования важно нормализовать уровень калия, поскольку в условиях гипокалиемии секреция альдостерона может снижаться. В табл. 17.8 приведены типичные результаты, получаемые при аденоме надпочечников (подтвержденной при последующей операции).

Альтернативный тест заключается во введении 2 л обычного солевого раствора (путем внутривенной инфузии в течение 4 ч) и определении уровня альдостерона в плазме до и после введения этого раствора. Падение уровня гормона ниже 200 пмоль/л (80 пг/мл) исключает диагноз первичного гиперальдостеронизма.

При подтверждении диагноза локализацию опухоли определяют с помощью селективной катетеризации вен (см. главу 5).

Таблица 17.8. Результаты обследования больного с первичным гиперальдостеронизмом (гипертензия и мышечная слабость при уровне калия в сыворотке 2,3 ммоль/л). Перед обследованием уровень калия удалось повысить до 3,7 ммоль/л

Содержание альдостерона в сыворотке	1640 пмоль/л (N = 200—800)
Активность ренина плазмы	0,3 пмоль/л (N = 0,5—2,5)

Недостаточная секреция кортизола (аддисонова болезнь)

Это состояние следует подозревать у многих астеничных больных, теряющих массу тела. Однако важно помнить, что недостаточная секреция кортизола может иметь место и при минимальных клинических симптомах, в отсутствие изменений артериального давления и электролитного обмена.

Ориентировочное исследование

Проводят короткий синактеновый тест (см. выше), ориентируясь на уже описанные диагностические критерии. Синактеновый тест выявляет лишь сам факт недостаточной секреции кортизола, ничего не говоря о ее причинах, т. е. он не разграничивает первичную и вторичную недостаточность надпочечников. Поэтому больного необходимо обследовать более детально.

Короткий синактеновый тест можно использовать на фоне уже начатого лечения предполагаемого аддисонического криза, т. е. на фоне регидратации и введения синтетических кортикостероидов (дексаметазона). Это не мешает определению кортизола. У здоровых людей уровень этого гормона в сыворотке должен превысить 550 нмоль/л.

Диагностические тесты

При аномальных результатах ориентировочного исследования следует использовать более точные способы диагностики. При аддисоновой болезни уровень АКТГ в плазме всегда повышен, причем в 90 % случаев присутствуют антитела к надпочечникам. Этого достаточно для установления окончательного диагноза. Альтернативный способ заключается в ежедневном (на протяжении 3 последовательных дней) внутримышечном введении 1 мг депонепрепарата тетракозактрина или инфузии водного раствора 500 мкг синактена в 500 мл обычного солевого раствора в течение 6 ч. В обоих случаях содержание кортизола в сыворотке здоровых людей должно превысить 650 нмоль/л при исходном его уровне не менее 250 нмоль/л. При вторичной надпочечниковой недостаточности (вследствие гипопитуитаризма) реакция кортизола остается нормальной.

Функция щитовидной железы

Гипертиреоз

При подозреваемом гипертиреозе недостаточно определять только уровень общего T_4 ; результаты таких определений часто при-

водят к ошибочным заключениям. Уровень общего T_4 может быть повышенным и в отсутствие гипертиреоза, что объясняется возрастанием белкового связывания гормона. Последнее имеет место при действии эстрогенов, а также при таком редком состоянии, как врожденная дизальбуминемическая гипертироксинемия. Наоборот, при снижении содержания или связывающей способности сывороточных белков (например, при приеме фенитоина) уровень общего T_4 может оставаться нормальным, несмотря на наличие гипертиреоза. Кроме того, нормальные уровни общего (и даже свободного) T_4 бывают и на ранних стадиях гипертиреоза, особенно у жителей йоддефицитных районов. Лучшим показателем гипертиреоза является повышенный уровень свободного T_3 в сочетании со сниженной концентрацией тиреотропина в сыворотке и повышенным поглощением изотопов щитовидной железой. Последнее позволяет исключить тиреоидит и искусственный тиреотоксикоз (табл. 17.9).

В табл. 17.10 показано содержание гормонов в крови беременной женщины, у которой на основании повышенного содержания общего T_4 в крови можно было предположить тиреотоксикоз. Однако в этих условиях и уровни свободных гормонов, и концентрация ТТГ в сыворотке оставались нормальными.

Таблица 17.9. Показатели состояния гипофизарно-тиреоидной оси у больного с гипертиреозом (болезнью Грейвса)

Показатель	Болезнь Грейвса	Нормальные колебания
T_4 в сыворотке	190 нмоль/л	(60—145)
Свободный T_4 в сыворотке	38 пмоль/л	(12—24)
Свободный T_3 в сыворотке	21 пмоль/л	(4,3—8,4)
ТТГ в сыворотке	< 0,1 мЕД/л	(0,5—3,5)

Таблица 17.10. Показатели состояния гипофизарно-тиреоидной оси у беременной женщины с характерным для тиреотоксикоза повышением уровня тироксина в сыворотке

Показатель	Беременность	Нормальные колебания
T_4 в сыворотке	195 нмоль/л	(60—145)
Свободный T_3 в сыворотке	5,6 пмоль/л	(4,3—8,4)
ТТГ в сыворотке	2,4 мЕД/л	(0,5—3,5)

Следует еще раз подчеркнуть, что основным показателем, отражающим функциональное состояние щитовидной железы не только при гипо-, но и при гипертиреозе, является уровень ТТГ в сыворотке.

Гипотиреоз (микседема)

При подозрении на гипотиреоз определяют содержание общего T_4 и тиреотропина. В большинстве случаев первичного гипотиреоза уровень T_4 в сыворотке не достигает 60 нмоль/л, а концентрация тиреотропина превышает 10 мЕД/л. Проба с ТРГ должна обнаруживать усиленную реакцию ТТГ, но при положительных результатах предыдущих исследований она не требуется. Результаты определения гормонов, характерные для первичного гипотиреоза, приведены в табл. 17.11.

Существует группа больных, у которых уровни общих T_4 и T_3 остаются нормальными, но содержание тиреотропина все же повышено. В таких случаях говорят о «премикседеме», или компенсированном гипотиреозе. Это наблюдается у людей, перенесших операцию на щитовидной железе, а также у больных с частичной блокадой синтеза тиреоидных гормонов или у тех, в сыворотке которых присутствуют антитиреоидные антитела. Реакция ТТГ на ТРГ обычно усилена. У части больных этой группы снижена концентрация свободного T_3 в сыворотке, что свидетельствует о субклиническом гипотиреозе. Частота развития клинического гипотиреоза среди индивидов с нормальной концентрацией свободных тиреоидных гормонов, но повышенным уровнем ТТГ в сыворотке составляет примерно 5 % в год.

При сниженном содержании ТСГ (что имеет место, например, при нефротическом синдроме, при хронических заболеваниях печени или при редко встречающемся состоянии — врожденной недостаточности этого белка) снижены и уровни общих T_3 и T_4 , но содержание свободных гормонов должно оставаться нормальным. Поэтому не меняется и концентрация тиреотропина (равно как его реакция на ТРГ).

Таблица 17.11. Уровни гормонов у больного с первичным гипотиреозом (положительная реакция на тиреоидные антитела; титр антител к микросомальному антигену 1:6400)

Показатель	Гипотиреоз	Нормальные колебания
T_4 в сыворотке	35 нмоль/л	(60—145)
ТТГ в сыворотке	62 мЕД/л	(0,5—3,5)

Вторичный гипотиреоз (вследствие гипопитуитаризма)

При гипопитуитаризме функция щитовидной железы (как и коры надпочечников) страдает в последнюю очередь. В таких случаях даже на фоне сниженных уровней общего и свободного T_4 содержание тиреотропина в сыворотке, как ни странно, обычно не повышено. Иногда можно обнаружить ослабление реакции ТТГ на ТРГ. О гипопитуитаризме судят на основании других признаков.

При гипотиреозе, связанном с гипоталамическими нарушениями, наблюдается такая же картина. Однако тест с ТРГ выявляет усиленную реакцию ТТГ, уровень которого возрастает особенно отчетливо между 20 и 60 мин после введения релизинг-гормона.

Изменения уровней тиреоидных гормонов, характерные для гипоталамического («третичного») или гипофизарного («вторичного») гипотиреоза, встречаются и при так называемом «синдроме эутиреоидной патологии», и это иногда путает диагноз. Как уже отмечалось, такие сдвиги могут иметь место при тяжелых острых или менее тяжелых, но хронических заболеваниях. Нарушение динамики тиреоидных гормонов связано, очевидно, с «перенастройкой» гипоталамических центров и изменением связывания гормонов с белками сыворотки.

В таких случаях исследования функции щитовидной железы нужно проводить после коррекции основного заболевания. Иногда приходится проводить дополнительные исследования, чтобы убедиться в отсутствии дефицита других гипофизарных гормонов, поскольку при патологии гипоталамуса или гипофиза изолированная недостаточность ТТГ встречается крайне редко.

Функция половых желез

Одной из причин снижения функции половых желез является гипопитуитаризм, о котором речь шла выше. Следует помнить, что функция половых желез часто страдает уже на самых ранних стадиях развития опухолей гипофиза.

Основные гормональные исследования включают определение уровней эстрадиола, гонадотропинов и пролактина в сыворотке.

Первичная и вторичная аменорея (см. главу 8)

Избыток андрогенов, связанный с доброкачественными процессами

При этом состоянии, в основе которого нередко лежит синдром поликистозных яичников, уровни андрогенов и гонадотропинов иногда остаются нормальными, но в большинстве случаев содер-

Таблица 17.12. Уровни гормонов в сыворотке у больной с синдромом поликистозных яичников

Тестостерон (Т) в сыворотке	4,4 нмоль/л	(N = 0,6—2,6)
СГСГ в сыворотке	22 нмоль/л	(N = 35—75)
Индекс свободных андрогенов	$4,4:22(\times 100) = 20$	
Эстрадиол	368 пмоль/л	
Прогестерон	1 нмоль/л	
ЛГ	28,6 ЕД/л	
ФСГ	5,8 ЕД/л	

жание тестостерона в сыворотке все же повышено; одновременно происходит снижение концентрации секс-гормонсвязывающего глобулина, т. е. возрастает уровень свободного тестостерона (у здоровых женщин отношение Т/СГСГ меньше 4,5). Уровни ЛГ и ФСГ могут быть как нормальными, так и повышенными (табл. 17.12).

Пролактинома

Причиной вторичной аменореи может быть микро- или макроаденома гипофиза, секретирующая избыточные количества пролактина. В качестве примера в табл. 17.13 показаны гормональные сдвиги у женщины, в течение 9 лет страдающей вторичной аменореей (с позднее развившейся галактореей). Магнитно-резонансное исследование обнаружило в данном случае аденому гипофиза размером 12 мм.

Уровень пролактина оказался очень высоким, тогда как концентрации ЛГ и ФСГ (и соответственно эстрадиола) были

Таблица 17.13. Гормональные сдвиги у больной с вторичной аменореей вследствие гипофизарной пролактиномы

T ₄	60 нмоль/л
ТТГ в сыворотке	2 мЕД/л
Пролактин	36 500 мЕД/л (N < 500)
Эстрадиол	166 пмоль/л
Тестостерон	1,6 нмоль/л
Прогестерон	< 1 нмоль/л
ЛГ	1,7 ЕД/л
ФСГ	0,4 ЕД/л

снижены вследствие действия пролактина по короткой петле отрицательной обратной связи. Кроме того, уровни ЛГ и ФСГ при введении ГнРГ не менялись. Для лечения в данном случае использовали бромокриптин, который нормализовал уровень пролактина и привел к восстановлению нормальных менструальных циклов; рентгенологически было документировано сокращение размеров аденомы гипофиза.

Преждевременная недостаточность яичников

В этих случаях, как и при дисгенезии гонад (синдроме Тернера), концентрация эстрадиола снижена, а содержание ЛГ и ФСГ повышено.

Снижение функции половых желез у мужчин

При подозрении на гипогонадизм у мужчин определяют содержание тестостерона, гонадотропинов и пролактина в сыворотке.

При гипопитуитаризме или патологии гипоталамуса снижены уровни и гонадотропинов, и тестостерона. В таких случаях необходимо заподозрить наличие пролактинсекретирующей или не функционирующей аденомы гипофиза. Гипоталамическую и гипофизарную причины мужского гипогонадизма можно разграничить с помощью ГнРГ-теста (см. выше). Однако при длительно существующих гипоталамических нарушениях этот тест может давать ложноотрицательные результаты. Специфичность теста можно повысить путем ежедневных (на протяжении 3 дней) 4-часовых инфузий 100 мкг ГнРГ. При этом, помимо исходного уровня ЛГ, определяют его концентрацию через 24 ч после каждой инфузии. При гипоталамических (но не гипофизарных) нарушениях наблюдается прогрессивное нарастание уровня ЛГ.

Синдром Каллмена характеризуется избирательным гипогонадотропным гипогонадизмом. В этих случаях отсутствует нормальный импульсный характер секреции ЛГ. Предложены и другие тесты, но ни один из них не имеет абсолютного диагностического значения. Диагноз требует учета всех клинических и биохимических данных (табл. 17.14).

Гипогонадотропный гипогонадизм нередко лежит и в основе задержки полового созревания, но уровень пролактина в сыворотке при этом всегда остается нормальным. По мере приближения пубертата гипофиз приобретает чувствительность к ГнРГ. Диагноз устанавливают на основании типичных биохимических данных и исключения других возможных причин задержки полового развития.

При резко повышенном уровне гонадотропинов чаще всего наблюдается синдром Клайнфелтера. Подтверждение диагноза

Таблица 17.14. Пример гормональных сдвигов у мужчины с синдромом Каллмена

<i>Базальные уровни гормонов</i>	
Тестостерон	1,3 нмоль/л
ЛГ	2,2 ЕД/л
ФСГ	0,7 ЕД/л
<i>ГнРГ-тест</i>	
Через 20 мин	
ЛГ	4,1 ЕД/л
ФСГ	1,5 ЕД/л
Через 60 мин	
ЛГ	4,7 ЕД/л
ФСГ	2 ЕД/л
После 3-дневного введения по 100 мкг ГнРГ уровень ЛГ возрос до 16,8 ЕД/л	

Таблица 17.15. Гормональные сдвиги у больного с синдромом Клайнфелтера (кариотип 47, ХХУ)

<i>Базальная концентрация в плазме</i>	
Тестостерон	2,9 нмоль/л
ЛГ	34,5 ЕД/л
ФСГ	29,5 ЕД/л

требует исследования кариотипа (табл. 17.15). Изредка встречаются и другие варианты гипергонадотропного гипогонадизма, которые рассматривались в главе 7.

Функция околощитовидных желез

Гипопаратиреоз

Это состояние встречается относительно редко и диагностируется обычно на основании гипокальциемии, гиперфосфатемии и сниженного уровня ПТГ в сыворотке, который может быть на пределе чувствительности метода определения или даже ниже его. Гипокальциемия любого другого генеза сопровождается повышением уровня ПТГ.

Гиперпаратиреоз

Постоянно повышенное содержание кальция в сыворотке, не находящее явных объяснений, часто требует дальнейших исследований. Проще всего подтвердить или отвергнуть диагноз мож-

но путем определения уровня паратгормона в сыворотке. Наибольшую уверенность дает определение интактной молекулы гормона (а не его фрагментов), хотя даже в этом случае при легкой гиперкальциемии его уровень может не выходить за верхнюю границу нормальных колебаний. Дополнительное диагностическое значение имеют гиперхлоремия и снижение уровня бикарбоната в сыворотке. Это отличает данное состояние от онкологической гиперкальциемии, часто сопровождающейся гипохлоремией и повышением уровня бикарбоната. Определение кальция и фосфата в моче редко помогает установлению диагноза.

Функция поджелудочной железы

Инсулинома

1. Если больного удастся наблюдать во время спонтанного приступа гипогликемии, то достаточно лишь одновременно определить концентрации глюкозы и инсулина в единственной пробе крови. При этом необходимо убедиться в том, что приступ снимается внутривенным введением глюкозы. Уровень глюкозы ниже 2,2 ммоль/л на фоне концентрации инсулина в плазме выше 10 мЕД/л свидетельствует о неадекватном гиперинсулинизме. При инсулиноме возрастает и содержание С-пептида. Его определение помогает также обнаружить случаи намеренного введения инсулина (уровень С-пептида в таких случаях снижен). Можно определять и концентрацию проинсулина в сыворотке, уровень которого имеет некоторое диагностическое значение в случаях слабого повышения содержания инсулина и С-пептида.

2. Приступ гипогликемии можно спровоцировать длительным голоданием (в течение 16—48 ч). При проведении этого теста каждые 2 ч берут пробы крови для определения уровней глюкозы и инсулина в плазме. При появлении клинических и биохимических (падение уровня глюкозы ниже 2,2 ммоль/л) признаков гипогликемии голодание прекращают. Содержание инсулина в плазме следует определять лишь при возникновении симптомов гипогликемии. Результаты интерпретируют в соответствии с критериями п. 1.

3. После определения исходных уровней глюкозы и С-пептида внутривенно вводят свиной или бычий инсулин в дозе 0,15 ЕД/кг, а через 30, 60, 90 и 120 мин берут повторные пробы крови. У здоровых людей инсулиновая гипогликемия сопровождается падением концентрации С-пептида ниже 0,1 пмоль/л. При инсулиноме же эта концентрация обычно остается выше 0,5 пмоль/л.

Следует отметить, что намеренный или случайный прием

пероральных препаратов сульфонилмочевины может вызвать сдвиги, сходные с таковыми при инсулиноме. Присутствие таких препаратов в сыворотке поддается определению. Обычно для этого используют высокоэффективную жидкостную хроматографию.

Сахарный диабет

1. Уровень глюкозы в крови, превышающий после еды (лучше через 2 ч) 11 ммоль/л, позволяет диагностировать диабет без всяких дополнительных исследований.

2. Для большей надежности можно определять уровень глюкозы точно через 2 ч после приема внутрь 75 г глюкозы (которую не обязательно давать натощак). Диагностический критерий тот же (уровень глюкозы выше 11 ммоль/л).

3. Необходимость в стандартном глюкозотолерантном тесте возникает лишь тогда, когда уровень глюкозы через 2 ч после еды или нагрузки глюкозой оказывается между 7 и 11 ммоль/л.

4. В диагностике диабета нельзя чересчур полагаться на результаты определения уровня сахара в крови натощак. Конечно, резко повышенный его уровень (более 11 ммоль/л) не оставляет сомнений в диагнозе. Однако, хотя границей между нормой и диабетом является 6,7 ммоль/л (см. ниже), на уровень глюкозы натощак влияет такое множество факторов (включая прием пероральных контрацептивов, курение, алкоголь, лекарственные средства, стресс и общее состояние питания), что он не может служить основанием для точного и окончательного диагноза.

5. *Пероральный глюкозотолерантный тест.* На протяжении всей процедуры пациент должен воздерживаться от еды и соблюдать полный покой. В течение трех предыдущих дней в его диете должно присутствовать не менее 150—200 г углеводов. (При меньшем потреблении углеводов уровень глюкозы может возрастать даже у здоровых лиц.) Тест сводится к приему 75 г глюкозы (в растворе) и определению ее уровня в крови до приема и с 30-минутными интервалами на протяжении 2—3 ч после приема. Пробы крови лучше всего брать через постоянную канюлю. Определение уровня инсулина в получаемых пробах не увеличивает специфичность теста.

Очень важно правильно подготовить пациента к предстоящему исследованию, дав ему четкие диетические рекомендации. Кроме того, следует помнить, что курение и многие лекарственные средства (включая тиазидные диуретики, никотиновую кислоту, фенитоин, β -адреноблокаторы, эстрогены, кортикостероиды и фенотиазины) влияют на толерантность к глюкозе.

Интерпретация

Общепринятые критерии, используемые при массовых обследованиях, приведены в табл. 17.16.

Срокам достижения максимальной концентрации глюкозы в крови (например, через 1 ч после нагрузки уровень глюкозы превышает 11,1 ммоль/л, но через 2 ч становится нормальным) и «уплощению» сахарной кривой обычно придается чрезмерное значение. Однако у некоторых людей со сдвинутыми сроками максимального уровня глюкозы все же можно ожидать в дальнейшем развития диабета. В очень немногочисленных случаях у лиц с плоской сахарной кривой позднее находили нарушение процессов всасывания в кишечнике.

Реакцию, характерную для нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), следует трактовать очень осторожно. Если она наблюдается у людей в возрасте моложе 50 лет, нужно, вероятно, проводить повторное тестирование (хотя неизвестно, с какими интервалами). В последующие годы можно ожидать развития диабета у 20—50 % таких людей. После 50-летнего возраста доля практически здоровых лиц с НТГ прогрессивно увеличивается, и поэтому необходимое катамнестическое наблюдение становится менее длительным. Почему это происходит, неясно. Тем не менее установлено, что у людей с такой динамикой глюкозы в ходе ГТТ макроангиопатии (нарушения коронарного, мозгового и периферического кровообращения) встречаются чаще, чем в тех же возрастных группах общей популяции, и, по некоторым данным, достигают частоты, свойственной больным с явным сахарным диабетом.

У 10—20 % здоровых лиц на 90—120-й минуте глюкозотолерантного теста происходит «реактивное» падение уровня глюко-

Таблица 17.16. Предложенные ВОЗ диагностические критерии, базирующиеся на результатах перорального глюкозотолерантного теста. Приведены данные для цельной венозной крови (в скобках — для капиллярной крови). При определении глюкозы в сыворотке или плазме следует увеличить показатели на 1 ммоль/л

Толерантность к глюкозе	Уровень глюкозы в крови, ммоль/л	
	натощак	через 2 ч после приема 75 г глюкозы
Нормальная толерантность к глюкозе	< 6,7	6,7
Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ)	< 6,7	6,7—10 (11,1)
Сахарный диабет	> 6,7	> 10 (11,1)

зы в крови почти до 2,5 ммоль/л. Хотя таким «синдромом реактивной гипогликемии» часто объясняют распространенные жалобы на слабость, головокружения и потливость, обычно эти симптомы не зависят от падения уровня глюкозы.

В ходе перорального глюкозотолерантного теста нередко собирают и 30-минутные порции мочи. Определяя уровень глюкозы в них, получают представление о почечном пороге для сахара, что очень важно в тех случаях, когда состояние больного диабетом оценивают по содержанию глюкозы в моче. Глюкозурия в отсутствие гипергликемии (почечная глюкозурия) не является «предиабетическим» феноменом; она отражает либо повышение (в силу разных причин) скорости клубочковой фильтрации, либо нарушение функции почечных канальцев, которое может проявляться не только глюкозурией, но и аминоацидурией (синдром Фанкони).

Внутривенный глюкозотолерантный тест. В диагностике сахарного диабета этот тест используют редко, поскольку он иногда оказывается нормальным при явном нарушении перорального глюкозотолерантного теста. Тем не менее он имеет определенное значение для небольших эпидемиологических исследований, так как позволяет выявить случаи инсулинорезистентности (если в пробах крови одновременно определяется и уровень инсулина) или оценить влияние тех или иных лекарственных средств на углеводный обмен, если необходимо исключить роль кишечного всасывания глюкозы. Подробное описание этого теста можно найти в рекомендуемой литературе.

Для оценки течения диабета, как уже отмечалось, рекомендуют определять содержание гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}). Однако в диагностике диабета на результаты таких определений полагаться нельзя. Чувствительность методов определения HbA_{1c} довольно низка, поэтому если пользоваться ими, можно пропустить случаи относительно слабого, но тем не менее клинически значимого нарушения толерантности к глюкозе. Показатели «нормы» при использовании разных методов определения гликозилированного гемоглобина сильно различаются. Так, верхняя граница колебаний этого показателя у здоровых лиц колеблется от 5,9 до 8,5 %. Поэтому при длительном наблюдении за течением диабета следует пользоваться услугами одной и той же лаборатории. Важно отметить, что при аномальных вариантах гемоглобина (например, при серповидно-клеточной анемии) результаты определения HbA_{1c} любыми методами оказываются заниженными. Таким образом, эти определения лишены необходимой точности. Заниженные результаты получают и в случаях гемолиза в пробах крови, на фоне острой кровопотери или беременности. С другой стороны, гемоглобин F, алкоголизм, почечная недостаточность и гипертриглицеридемия могут завышать

результаты, получаемые с помощью большинства методов определения HbA_{1c} . В таких ситуациях лучше определять содержание фруктозамина в сыворотке (см. главу 11).

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Bouloux, P.-M. G. and Rees, L. H. (1994). Diagnostic tests in endocrinology and diabetes. Chapman and Hall, London.

Приложение.

Нормальные колебания концентраций обычно определяемых гормонов

(Разные лаборатории могут иметь свои «нормы»,
поскольку используют различные методы)

Гормон		Нормальные показатели	Некоторые преобразования единиц СИ
Кровь Альдостерон	Лежа Стоя Нормальное содержание Na ⁺ и K ⁺ в диете (Na ⁺ : 100—200 ммоль/24 ч; K ⁺ : 50—80 ммоль/24 ч)	100—450 пмоль/л 200—800 пмоль/л	1 пмоль/л = 0,38 пг/мл
Кальцитонин		< 0,08 мкг/л	1 мкг/100 мл = 28 нмоль/л
Кортизол	9 ч 24 ч	200—700 нмоль/л до 250 нмоль/л	
Кортикотропин (АКТГ)	9 ч 24 ч	< 25 нг/л < 10 нг/л	
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)	Дети (от 1 года до пубертата) Взрослые мужчины Взрослые женщины	< 2,5 ЕД/л 1—7 ЕД/л	
	Фолликулярная фаза	4—10 ЕД/л	
	Пик в середине цикла	6—25 ЕД/л	
	Лютеиновая фаза	2,5—10 ЕД/л	
	Постменопауза	30—120 ЕД/л	
Лютеинизирующий гормон (ЛГ)	Мужчины Женщины	1,5—10 ЕД/л	
	Фолликулярная фаза	2,5—15 ЕД/л	
	Пик в середине цикла	13—80 ЕД/л	

Гормон		Нормальные показатели	Некоторые преобразования единиц СИ
17β-Эстрадиол	Лютеиновая фаза	до 13 ЕД/л	1 пмоль/л = = 0,27 пг/мл
	Постменопауза	> 25 ЕД/л	
	Мужчины	< 175 пмоль/л	
	Женщины		
Андростендион	Фолликулярная фаза	75—300 пмоль/л	
	Середина цикла	750—1800 пмоль/л	
	Лютеиновая фаза	350—1100 пмоль/л	
	Постменопауза	< 200 пмоль/л	
Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭАС)	Мужчины/женщины	4—10 нмоль/л	
	20—40 лет	0,5—11,5 мкмоль/л	
Прогестерон	40—60 лет	0,5—7 мкмоль/л	
	Фолликулярная фаза	1—4 нмоль/л	
17α-гидроксипрогестерон	Лютеиновая фаза	30—80 нмоль/л	1 нмоль/л = = 0,32 нг/мл
	В утренней пробе	до 15 нмоль/л	
Пролактин		до 425 мЕД/л	
Паратгормон (ПТГ)	(метод определения интактной молекулы)	10—50 нг/мл	
Тестостерон	Мужчины	13—30 нмоль/л	1 нмоль/л = = 0,29 нг/мл
	Женщины	0,5—2,5 нмоль/л	
Секс-гормон-связывающий глобулин (СГСГ)	Женщины	35—100 нмоль/л	
Соотношение тестостерон: СГСГ	Женщины	1,3—4,5	
Инсулин Гормон роста	Натощак	до 17 мЕД/л	
	В покое	< 2 мЕД/л исключает акромегалию	

Гормон		Нормальные показатели	Некоторые преобразования единиц СИ
Активность ренина (АРП)	Лежа Стоя Нормальное содержание Na^+ и K^+ в диете (Na^+ 100—200 ммоль/л/24 ч; K^+ : 50—80 ммоль/24 ч)	> 20 мЕД/л исключает недостаточность гормона роста 0,5—2 пмоль/мл/ч 0,5—3,1 пмоль/мл/ч	
Тиреотропин (ТТГ)		0,2—4 мЕД/л	
Тироксин (T_4)		60—145 нмоль/л	1 нмоль/л = 0,8 нг/мл
Свободный тироксин (СТ_4)		10—25 пмоль/л	
Свободный трийодтиронин (СТ_3)		5,4—9,3 пмоль/л	
25-Гидроксихолекальциферол (25-гидроксивитамин D)		15—100 нмоль/л	1 нмоль/л = 0,4 нг/мл
Вазопрессин (АВП)		1—2 мЕД/л	1 мЕД/л = 2,5 пг/мл
Соматомедин-С (ИФР-I)	< 5 лет 6—10 лет 11—16 лет 17—20 лет 21—60 лет > 60 лет	3—36 нмоль/л 4—90 нмоль/л 11—125 нмоль/л 19—101 нмоль/л 13—64 нмоль/л 6—30 нмоль/л	
Моча (суточная) Альдостерон	Нормальное содержание Na^+ и K^+ в диете (Na^+ : 100—200 ммоль/л/24 ч; K^+ : 50—80 ммоль/л/24 ч)	10—25 нмоль	
Свободный кортизол		< 340 нмоль	