

МИНИСТЕРСТВО НАРЪДНОУПРАВЛЕНИЕ НА ОБРАЗОВАНИЕТО И НАУКАТА
НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ И РАЗВИТИЕ
МЕДИЦИНСКИ ИНСТИТУТ



СБОРНИК ТЕСТОВЕ ЗА КЛИНИЧНО ДИЈАГНОСТИЦИ
ЗА СТУДЕНТИ НА КУРСА ЛЕЧЕНОТО И
МЕДИКО-ПЕДАГОГИЧЕСКОТО ФАКУЛТЕТОВ

Ташев - 2003

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН.

ПЕРВЫЙ ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ КАФЕДРА ЭНДОКРИНОЛОГИИ



«СОГЛАСОВАНО»
Начальник главного управления
Кадров науки и учебных заведений
Министерства здравоохранения
Ф. А. Акилов
2003г.

Сборник текстов лекции по эндокринологии для
студентов 4-курса лечебного и медико-педагогического
факультетов

ТАШКЕНТ 2003г.

Составители: Заведующая кафедрой эндокринологии I-ТашГосМИ
д.м.н. профессор Нажмутдинова Д.К.

Рецензенты: 1. Заведующий кафедрой факультетской терапии I-ТашГосМИ
д.м.н. профессор Даминов Б.Т.

2. Заведующая кафедрой эндокринологии II-ТашГосМИ
д.м.н. профессор Сапарова Н.С.

Тексты лекции составлены на основании типовой программы,
обсужденной методической комиссией по терапии
(протокол №10 от 12 июня 2003 года)
и утверждённой Учёным Советом Советом института
Протокол №11 от 25.06.2003г.

Лекция №1

Тема: Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы: гормональная
регуляция обмена веществ в норме и патологии; регуляция
эндокринной системы; заболевания: акромегалия, гигантизм,
нанизм, сахарный диабет.

Цель:
- обучения фундаментальным основам роли эндокринной системы в
жизнедеятельности и важности нейроэндокринной регуляции для
поддержания нормального гомеостаза;
- основные принципы регуляции эндокринной системы
- гормоны гипоталамо-гипофизарной системы, основные биологические
эффекты аденогипофиза и нейрогипофиза.
Заболевания: акромегалия, гигантизм, сахарный диабет. Объяснить
этиологию, патогенез, клинику, основные диагностические и лечебные
принципы.

Задачи:

- обучить значению биологических эффектов гормонов гипоталамо-
гипофизарной системы в регуляции деятельности других эндокринных
желез.
- обучить этиологии, патогенезу, классификации, клинических
проявлений и принципам лечения гипоталамо-гипофизарной заболеваний

Ожидаемые результаты:

- Требования студентам.
- знать об анатомо-физиологических данных гипоталамо-гипофизарной
системы
- о взаимосвязи и регуляции эндокринной системы организма;
- об этиологии, патогенезе, основных проявлениях, критериях лечения
заболеваний: акромегалия, гигантизм, сахарного диабета, нанизм

Содержание и основные вопросы:

- гормональная регуляция обмена веществ в норме и при патологии
- регуляция эндокринной системы
- анатомия, физиология гормонов гипоталамо-гипофизарной системы
- заболевания гипоталамо-гипофизарной системы: акромегалия, гигантизм,
нанизм (этиология, патогенез, клинические проявления, диагностические
и лечебные принципы)

ТЕКСТ ЛЕКЦИИ.

Эндокринология — одна из самых интенсивно развивающихся отраслей
клинической и теоретической медицины. Достаточно сказать, что каждая пятая

Нобелевская премия по медицине присуждалась за работы в области эндокринологии.

Заболевания эндокринной системы относятся к числу социально значимых и довольно широко распространены. В разных странах от 5 до 10% населения страдают СД, от 10 до 50% имеют узловые образования щитовидной железы, от 5 до 30% страдают ожирением.

Возникнув как самостоятельная медицинская дисциплина, в конце XIX века, в течение XX века эндокринология прошла титанический путь узкой дисциплины, изучающей редкие и практически неизлечимые состояния.

Многоклеточный организм не мог бы долго существовать без систем внутренних коммуникаций, по которой на одной части в другую передаются необходимые сообщения. У животных имеются две коммуникационные системы: нервная система со всеми своими разветвленными аналогичная сложной телеграфной сети, с помощью проводов соединяющей источник информации с местом её получения и действия, эндокринная система, которая использует кровообращение для передачи информации в форме высокоспециализированных химических веществ, называемых гормонами; эта система является «беспроволочной».

Нервная и эндокринная системы вместе обеспечивают «постоянство внутренней среды», влияют на процессы дифференцировки, роста и созревания, старения организма, на сохранение вида (воспроизводство), причём нервной системе свойственны быстрые процессы, а для эндокринной системы – более длительные.

Физиология эндокринной системы

Ключевым понятием в эндокринологии является термин «гормон».

С современных позиций гормон можно характеризовать – как эндогенное химическое соединение, выделяемое в очень низких концентрациях конкретную биохимическую или биологическую реакцию в клетке-мишени посредством связывания со специальным белком-рецептором и передающее регуляторный сигнал к внутриклеточным эффекторам, либо непосредственно, либо через систему «вторых посредников» и вызывающий каскад ферментных реакций.

По химической структуре гормоны делят на:

- ◆ стероиды – эстроген, эстроген, прогестерон, кортизон, тестостерон, андростерон, метаболиты витамина D
- ◆ derivatives аминокислот – адреналин, норадреналин, тиреоидин, серотонин, α-аминомасляная кислота, норадреналин – тироксин, триптофан

◆ пептиды – гипоталамические либерины и статины, окситоцин, вазопрессин, АКТГ, В-эндорфин, энкефалины, ангиотензин и др.

◆ белки – гормон роста, пролактин, плацентарный лактоген, инсулин, паратгормон, инсулин, гликопротеиды: (ФСГ, ЛГ, ТТГ, хорионический гонадотропин -ХГ). Все эти гормоны имеют две субъединицы α и β. Протеин-Е-субъединицы всех гормонов одинаковы.

◆ derivatives жирных кислот – простагландин, тромбоксан, простоглицин, лейкотриены или их можно назвать тканевыми гормонами

По характеру действия различают:

◆ нейротрансмиттеры или нейромедиаторы – дофамин, норадреналин, бодренсин, вазоактивный интестинальный полипептид, серотонин и т.д.;

◆ гипоталамические нейротормоны – рилины, гормоны, антидиуретический гормон и окситоцин;

◆ тканевые гормоны – гормоны ЖКТ (секретируется железистыми клетками слизистой оболочки желудка и кишечника);

◆ системные гормоны – секретируются специальными клетками, например: гормоны гипофиза, гормоны половых желез и т.д.

Соответственно удалённости органа-мишени от места секреции гормоны различают:

◆ собственно гормональное действие, т.е. на значительном удалении от места образования

◆ изотормонное (местное) действие через тканевую жидкость, на соседнюю клетку или паракринное – на ряд соседних клеток

◆ нейротормонное действие – действие нейромедиатора или нейротрансмиттера

◆ аутокринное действие – действие высвобождающегося гормона из клетки на ту же клетку

Биосинтез гормонов происходит в несколько этапов, обычно синтез идёт на рибосомах и упаковывается в секреторные гранулы в аппарате Гольджи. Трансформируется пептид, размеры которого превышают размеры собственного гормона. Продуктом трансформации является препрогормон. Так при отщеплении пре-последовательности получается прогормон, а затем инсулин. Во всех случаях белковые и пептидные гормоны хранятся либо в секреторных гранулах, либо в виде предшественников (тиротрибулин). Но такие гормоны как

стероидные запасаются в виде предшественника - эфира холестерина (в виде липидных каплей).

В соответствии с разнообразной химической структурой синтеза различных гормонов осуществляется по-разному.

Секреция гормонов тесно взаимосвязана с процессами биосинтеза. Секреторные механизмы можно разделить на 3 типа в зависимости от их особенностей:

- ◆ освобождение гормонов из клеточных секреторных гранул (секреция белково-пептидных гормонов и катехоламинов)
- ◆ освобождение из белково-связанной формы (секреция тиреоидных гормонов)
- ◆ относительно свободная диффузия гормонов через клеточные мембраны (стероидные гормоны)

Основным способом секреции белково-пептидных гормонов является экзоцитоз.

Ритмы гормональной секреции широко варьируются во времени и по интенсивности. Уровни гормонов могут меняться в течение минут, часов (ЛГ и инсулин) на протяжении дня (пикарные колебания в системе АКТГ-кортизол), в течение недели (менструальный цикл) или более длительных периодов времени (сезонные колебания продукции тироксина). Характер секреции зависит и от возраста (например: гонадотропин, половые гормоны). Нарушение любого звена сложной системы нейроэндокринологической регуляции сопровождается нарушением частоты и амплитуды секреции того или иного гормона может послужить причиной развития эндокринного заболевания.

Транспорт гормонов. Большинство системных гормонов секретируются в кровь, связываются со специальными белками, выполняющими транспортную функцию. Например: тироксин связывается с ТСГ, инсулин с альбумином и т.д. Связанный с белком гормон биологически неактивен, эффективен только свободный гормон. Транспортные формы гормонов различны в зависимости от того, является ли гормон гидрофильным или нет. В первом случае не требуется никаких транспортных белков, во втором случае требуется специфический белок-переносчик (для кортизола, секс-стероид, связанных глобулином (для эстрогенов, гестагенов), так и универсальными транспортными белками - альбумином и преальбумином. Свободная форма составляет не более 10% от его общего содержания в крови. В конечном счете, комбинирование гормонов с белками крови можно рассматривать как один из механизмов коррекции, дозировки гормонального воздействия, своего рода буферную систему, предохраняющую организм от гормональной дисфункции в условиях воздействия сферфизиологических факторов.

Содержание белков-переносчиков при некоторых физиологических и патологических состояниях меняется. Изменяется уровень транспортных белков при приеме многих лекарственных препаратов.

Механизм действия и взаимодействия гормонов.

Реакция клетки на гормон инициируется взаимодействием последнего со стероидоглициновым рецептором, или дисмембранатором, которые могут специфически узнавать вещество - гормон, связывать их образуя гормонорецепторный комплекс. Узнавание и связывание осуществляется по принципу «ключ-замок». Этот комплекс активирует «вторичные посредники» - cAMP, нонизированный Ca⁺⁺, если первые считать самих гормонов, а также генерируют химические и физические сигналы, которые вызывают последовательную цепь пострецепторных взаимодействий, заканчивающихся проявлением биологического эффекта гормона. Имеются 3 вида рецепторов: мембранные, цитоплазматические, ядерные.

Так, тиреоидные гормоны взаимодействуют с ядерными, стероидные - с цитоплазматическими, а большинство пептидных гормонов, а также катехоламинов, простагландины, ацетихолин - с мембранными рецепторами.

Биологическое действие гормона зависит не только от его содержания в крови, но и от количества и функционального состояния рецепторов, а также от уровня функционирования пострецепторного механизма. Основная роль в регуляции количества рецепторов принадлежит гормонам. Имеется отрицательная обратная корреляция между уровнем гормона и количеством рецепторов. Причиной снижения чувствительности рецепторов к гормонам могут быть: инaktivация, разрушение, угнетение синтеза новых рецепторов. Таким образом, рецепторы связывают гормоны с гормоночувствительным элементом ДНК и приводят к изменению синтеза белка в клетках-мишенях.

Эффекты гормонов в клетках-мишенях можно подразделить на 3 группы:

- прямые мембранные эффекты
- эффекты, опосредованные системой «вторичных посредников»
- эффекты, опосредованные действием на клеточное ядро

Метаболизм гормонов

После осуществления биологического эффекта гормоны метаболизируются и инактивируются. Этот процесс осуществляется преимущественно в печени, путем связывания его с глюкуроновой или серной кислотой или действия ферментов. С мочой выделяется часть гормонов и их метаболиты. Первый полуэлиминации гормонов в крови широко варьирует - от десятков секунд у катехоламинов и простагландинов до часов-суток у тироксина.

Регуляция деятельности эндокринных желез

На эндокринную железу постоянно действуют различные регуляторы, изменяющие её функцию в соответствии с физиологическими потребностями организма в данный момент. Регуляторов функции эндокринных желез можно классифицировать следующим образом:

- **Нервные регуляторы.** Это факторы, осуществляющие симпатическую передачу нервных импульсов - норадреналин, серотонин и др., прямая нервная регуляция характерна для гипоталамуса, мозгового сплет надпочечников и эпифиза. В других железах влияние нервных сплетенов на секреторные процессы осуществляется через изменение скорости кровотока в железе.
- **Эндокринные регуляторы.** Такими регуляторами являются гормоны дистантного действия, которые достигают своих целевых объектов через ток крови. К ним относятся гормоны гипофиза, или гормоны периферических желез, влияющие на органы-мишени, а также на другие железы, включая гипоталамус.
- **Нейрогормонные регуляторы.** Это нейротензин, выделяющийся нервными окончаниями и поступающий в кровоток. Это гипоталамические статины и либерины, а также некоторые амины, например дофамин и серотонин, поступающие в кровь воротных вен гипофиза.
- **Метаболические регуляторы.** Типичным представителем является глюкоза, специфически влияющая на скорость секреции инсулина и глюкагона.
- **Паракринные регуляторы.** Многие эндокринные железы представляют собой гетерогенные клеточные популяции, где клетки различного назначения тесно контактируют друг с другом. Так, рецепторы к инсулину имеются и в β -клетках остров. Лангерганса, синтезирующих глюкагон. Таким образом, инсулин может подавлять секрецию глюкагона непосредственно воздействуя на β -клетки. Паракринные влияния могут осуществляться как через внеклеточную микроциркуляторную систему, так и непосредственно через межклеточную жидкость.
- **Аутокринные регуляторы.** Синтезируемые некоторыми клетками биологически активные вещества, в том числе и гормоны могут связываться с рецепторами, расположенными на мембране той же клетки.
- **Механизм обратной связи.** Основным принципом регуляции деятельности эндокринной системы является механизм обратной связи. Впервые положение о механизмах обратной связи было сформулировано М.М. Завадовским в 1935 г. как принцип «плюс-минус взаимодействия». Согласно этому принципу, всекое повышение уровня гормона вызывает подавление секреторной активности эндокринной железы за счёт прямого влияния гормона на железу или опосредованно через вышеуказанные регуляторные центры. Процессы обратной связи протекают довольно быстро, что и обеспечивает точность в организме. В регуляторных механизмах эндокринной системы чаще представлены отрицательная обратная связь. Примером положительной обратной связи может служить стимуляция секреции ЛГ эстроидом перся овulation. Процессы обратной связи осуществляются на четырёх уровнях: ЦНС, гипоталамус,

гипофиз, периферическая железа. Соответственно различают: короткую и длинную петли обратной связи.

Ключевые моменты и понятия

- ◆ Гормоны контролируют многие физиологические функции: — поддержание внутренней среды организма, включая накопление и утилизацию энергии — рост и развитие — репродукцию

- ◆ Большая часть гормонов обладают множественными эффектами

- ◆ На большинство жизненно важных физиологических функций оказывают влияние несколько гормонов

- ◆ Гормоны относятся к одному из двух типов химических веществ:

- пептид-аминокислотные молекулы, водорастворимые, с относительно коротким периодом полу существования;
- стероид-холестеринные молекулы с более длительным периодом полу существования, в некоторых случаях переносятся в кровотоке белками-переносчиками

- ◆ Механизм гормонов:

- пептид-аминокислотные гормоны обычно действуют на поверхности клетки — связываясь с рецепторами, сигнал от которых изменяет реакции и процессы, протекающие в цитоплазме, что сказывается на эффекте гормона.

- стероид-холестеринные гормоны и гормоны гипоталамической железы оказывают основной эффект в ядре клетки, где они изменяют транскрипцию ДНК. Это приводит к изменениям в синтезе белка, который осуществляет гормональный эффект

- ◆ Синтез и секреция гормонов строго контролируется и обычно подвергается как стимулирующим, так и подавляющим воздействиям

- ◆ Длительное подавление функции железы может привести к выраженной анатомической и функциональной атрофии

- ◆ Синдром гормональной недостаточности

- часто является результатом аутоиммунных или деструктивных процессов — могут потребовать стимуляционного теста для постановки окончательного диагноза — обычно лечится путём назначения заместительной терапии дефицитным гормоном

- ◆ Синдром избытка гормона

- часто является результатом воздействия аномального стимулирующего фактора или нарушения нормальной регуляции или пулового фактора секреции

— могут потребовать теста с подавлением функции (супрессивного теста для постановки окончательного диагноза)
— лечение обычно проводится препаратами, которые подавляют синтез гормона или блокируют эффект гормона, возможно хирургическая или лучевая терапия.

Гипоталамус и гипофиз в функциональном отношении представляют собой единое целое. Гипоталамус является частью промежуточного мозга, которому принадлежит ведущая роль в регуляции многих функций организма, прежде всего гомеостаза.

Гипофиз расположен в углублении основания черепа — турецком седле. Масса у взрослого человека составляет 0,6-0,7 г, размеры — 1,3 × 0,6 × 1,0 см, но они могут меняться в зависимости от пола и возраста (у женщин больше, чем у мужчин). В гипофизе различают две основные доли: переднюю (аденогипофиз), состоящую из 70% массы железа, и заднюю (нейрогипофиз). Аденогипофиз условно различают на две — переднюю дистальную, воронковую и промежуточную части. Промежуточная доля, как правило анатомически не обособлена и вместе с передней долей входит в состав аденогипофиза. Гистологические в передней доле различают 3 группы клеток: базофилы, эозинофилы и хромофобные клетки. Эозинофильные клетки секретируют гормон роста (ТР) и пролактин (ПРП). Базофильные клетки — АКТГ, ТТГ, ФСГ и ЛГ. Хромофобные клетки (50-60%) являются источником дифференциации эозинофильных и базофильных клеток.

В передней доле гипофиза вырабатываются гормоны, которые регулируют функции определенных периферических желез (АКТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ) и обменные процессы в организме (СТГ, МСТ, ПРП и меланотропин). Промежуточная доля гипофиза образована главным образом крупными базофильными клетками, которые вырабатывают пролактин (ПРП) и окситоцин (ОМК). У человека эта часть гипофиза развита слабо.

Нейрогипофиз — производное для воронки промежуточного мозга. Включает в себя заднюю долю гипофиза, область срединного возвышения, серого бугра и стеллярные воронки. В собственно нейрогипофизе (в задней доле) окситоцин вырабатывается в клетках, расположенных в воронке гипоталамо-гипофизарного тракта, идущие от супрарентальных и паравентрикулярных ядер гипоталамуса.

Гормон роста (ТР). Представляет собой полипептид, состоящий из 191 аминокислоты, структура которого на 92% аналогична таковой для плацентарного лактогена. ТР секретируется эпизодически каждые 20-30 мин. Макс. концентрация его в крови регистрируется во время первых часов глубокого сна. За время сна выделяется более половины всего секретируемого за сутки количества ТР. Однако следующие условия могут повысить уровень ТР:

- после воздействия пиретенов и в связи с традолом
- после мышечных упражнений
- при гипотонии

- после введения аргинина
- после введения вазопрессина
- после введения морфина и других подобных средств.
Очень часто эти наружные тесты используются в клинике для выявления скрытых форм недостаточности СТГ (ТР).

Эффекты ТР на уровне тканей реализуются преимущественно через инсулиноподобный фактор I (ИФР-I) или соматомедин С, синтез которого происходит в печени под влиянием ТР. ИФР-I представляет белок состоящий из 70 аминокислот, который циркулирует с ИФР — связывающим белком. Большое значение имеет ИФР-I, который образуется непосредственно в организме-мишенях под влиянием ТР, в частности образуется в области эпифизарной ростовой пластинки. ИФР-I и ИФР-2 (соматомедин А) обладают структурным сходством с инсулином, при чем им свойственны некоторые инсулиноподобные эффекты.

Основным эффектом ТР у детей и подростков является стимуляция продолжного роста костей (преимущественно трубчатых костей и в меньшей степени трубчатых). ТР активирует обмен костной ткани, вызывая увеличение степени трубчатых. ТР имеет широкий спектр метаболитических эффектов. ТР способствует образованию. ТР имеет широкий спектр метаболитических эффектов. ТР является анаболическим гормоном, стимулирующим синтез белка и задержку азота в организме. ТР оказывает выраженное липолитическое действие, т.е. повышает чувствительность адипоцитов к липолитическим стимулам. Вызывает увеличение уровня свободных жирных кислот в крови, жировой инфильтрации печени и повышенному образованию кетонных тел в печени. Участвует в гиперпролиферации всех тканей.

В присутствии ТР костная ткань увеличивает синтез ИФР-I. Уровень и чувствительность тканей к соматомедину зависят от возраста, питания (белково-калорийное голодание способствует повышению ТР, а соматомедин (С) снижается). У больных с артериальной в 2-4 раза выше уровень соматомедина, а у детей с низким.

Влияние ТР на водно-солевой обмен проявляется антиадренергическим действием, увеличением объема внеклеточной жидкости с увеличением ренина и альдостерона. ТР на углеводный обмен оказывает двоякое действие. Вещные физиологических доз ТР дает кратковременный (в течение первых 24) инсулиноподобный эффект, проявляется незначительным снижением гликемии, затем проявляется контринсулиновый эффект.

Синтез и секреция контролируется двумя гипоталамическими нейрогипоталамическими: соматотриберином и соматостатином. Соматотрофы составляет 50% от всех клеток аденогипофиза.

Проплактин — является белком с молекулярной массой 23 кДа. В норме на долю пролактинсекретирующих клеток приходится 10-25% клеток аденогипофиза. Во время беременности их число достигает до 70% и гипофиз увеличивается почти 2 раза. В крови могут циркулировать не обладающие

превышающие физиологические границы, сравнительно пропорциональным энфиземным и перистальтическим ростом костей, увеличением мягких тканей и органов.

У взрослых акромегалия проявляется диспропорциональным перистальтическим ростом костей скелета, увеличением массы внутренних органов и характерным нарушением обмена веществ. Впервые как самостоятельное заболевание акромегалия была описана Лерром Марти в 1886 г.

Этиология. Можно выделить ряд возможных механизмов: - исходное нарушение на уровне гипоталамуса или вышележащих отделов ЦНС, редуцирующее в избыточной секреции соматотропина или недостаточной секреции соматостатина;

- раннее возникновение опухолевого процесса в гипофизе с нарушением гипоталамического контроля и автономной гиперсекрецией ГР или его активных форм;

- усиление образования и активности соматомедин, непосредственно влияющих на рост костно-суставного аппарата;

- наиболее частой причиной является аденома гипофиза, т.е. макроаденома (более 10 мм). В 40% случаев соматотропин выделяется мутациями $I\alpha$ -гена, обеспечивающего димеризацию $I\alpha$ -б субъединицы I -белков, результатом которого является активация рецепторов соматотропина (ГР-Р). Такие аденомы микроаденомы (д до 10 мм), они являются более чувствительными к терапии дофаминимидами и аналогами соматостатина.

При акромегалии аденома гипофиза, секретирующая ГР, выделяется в 99% случаев. Иногда выделяют смешанные аденомы (ПРГ+ГР), (ГТТ+ГР) и др. Менее чем 1% от всех случаев акромегалии выделяется эстрогическая гиперпродукция ГР-Р. Чаще это опухоли легкого, тонкой кишки и желудка.

Кроме того, в литературе описан широкий спектр патологических и физиологических состояний, имеющих прямое или косвенное отношение к развитию акромегалии:

- психоэмоциональные нагрузки
- частые беременности, роды, аборты
- климактерический и постклимактерический синдромы
- травмы черепа с повреждением мозга
- внегипофизарные опухоли

- специфические и неспецифические инфекции влияющие на ЦНС

Изменения в органах при акромегалии сводятся к их истинной гипертрофии и гиперплазии (сплахомегалии), что связано с разрастанием мезенхимальной ткани.

Клиника. Чаще развивается в возрасте 30-50 лет, чаще встречается у женщин. Клинически проявляется увеличением костей, стоп, изменением внешности, нарушением углеводного обмена, менструального цикла и другими синдромами.

Синдроматика акромегалии может быть сгруппирована следующим образом:

◆ Синдром внутренней гипертрофии: повышение внутричерепного давления или компрессия диафрагмы туловища, сидя распухшей опухолью обуславливает развитие головных болей при акромегалии, которые носят упорный характер

◆ Синдром, связанные с избытком ГР на органы и ткани, проявляющиеся патологическим увеличением линейного роста (при гигантизме) и (при акромегалии) размеров тела, кистей, стоп, носа, нижней челюсти, отрубание черт лица, связано с увеличением надбровных дуг, скуловых костей, нижней челюсти, отмечается гипертрофия мягких тканей лица: носа, губ, ушей. Изменяется прорис (прогнатизм), расхождение межзубных промежутков (диастема), увеличенный язык (макроглоссия) гипертрофия органов, часто приводящей к сердечной и легочной недостаточности

◆ Синдром репродуктивной расстройств, связанных с сопутствующей гиперпродукцией пролактина, проявляющихся нарушениями менструального цикла, галактореей, гипотензией у женщин, гипотензией у мужчин вплоть до аменореи, галактории у женщин, гипотензией у мужчин

◆ Синдром эндокринных расстройств, связанных с влиянием ГР на различные виды обмена веществ, изменением деятельности желез внутренней секреции, нарушением толерантности к глюкозе или явному СД, изменением Са²⁺ обмена (повышение неорганического Р²⁺ в крови, усиление выделения Са с мочой), нарушение жирового обмена, повышение холестерина, СЖК, увеличивается питательная железа. По мере прогрессирования опухоли происходит развитие гипоталамо-гипофизарной недостаточности (вторичный гипопитuitarизм, гипокаортизм, гипогонадизм)

◆ Синдром нарушения функции черепных нервов:

- химический синдром (бitemпоральная темная слепота, сужение полей зрения) отек и атрофия диска зрительного нерва
- компрессия гипоталамуса и нарушение ликвородинамики, повышение солиности, полиурия, повышенная температура, эпинефринформный синдром, пот, двоение, снижение слуха и т.д.

Выделяют следующие стадии:

- преакромегалическую (ранние признаки заболевания, которые трудно диагностируются)
- гипертрофическая (характеризуется явлениями гипертрофии и гиперплазии тканей и органов)
- опухолевую (характеризуется повышением внутричерепного давления, появлением глазного и неврологического синдромов)
- кахексическую (появление признаков пиллоидопитuitarизма)

По степени активности выделяют:

— активную фазу (характеризуется прогрессирующим увеличением костей, изменением планов для сужения полей зрения, нарушение углеводного обмена, повышение СГП, снижение сопротивляемости, повышением СЖК, повышением Са с мочой, парадоксальная чувствительность к гипериодукции гипогликемии и действию препаратов: парлодел и β -дофа) — фаза ремиссии

Доброкачественный вариант характерен для гипоталамической формы, тогда как злокачественная для гипофизарной формы.

Диагноз. При диагностировании следует учитывать стадию заболевания, фазу его активности, а также форму и особенности течения патологического процесса. Целесообразно использовать данные рентгенологических, МРТ, гормональные исследования и функциональные пробы (тесты). При рентгенографии костей отмечаются явления перистального гипостоза с признаками остеопороза. Кости кистей и стоп уплощены, структура сохранена, почти нет неровной поверхности. Характерно наличие «шпор» на пяточных костях, реже на локтях.

Рентгенограмма черепа выявляет истинный пропитант, дисостеу, увеличение затылочного бугра, уплощение свода черепа, гипостоз лобной кости, кальцификация твердой мозговой оболочки, прилегающие полости носа (лобные, клиновидные) сильно пневмотизированы. В 70-90% случаев увеличивается турецкое седло.

Толщина мягких тканей на подошвенной поверхности стоп у больных ГР у многих резко повышена, иногда смета повышена или соответствует нормальному. В этих случаях рекомендуется функциональные пробы:

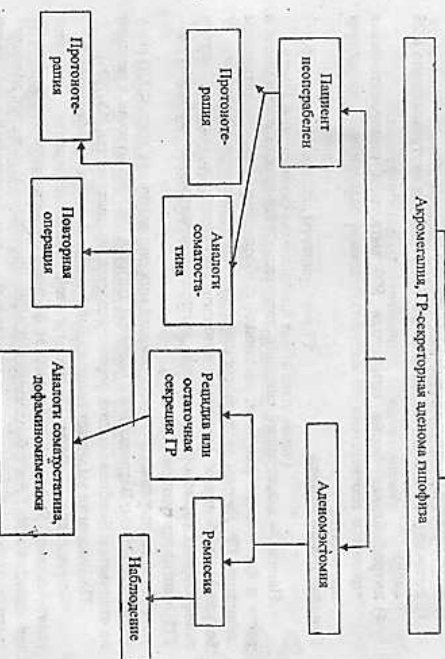
- 1) глюкозотолерантный тест подразумевает исследование плазменного уровня ГР случайно, а также в пробках крови каждые 30 мин. на протяжении 2,5-3 часов после введения 75 г/г глюкозы. В норме при нагрузке глюкозой ГР снижается, в активной фазе акромегалии ГР не уменьшается ниже 2 нг/мл или выделяется парадоксальное повышение ГР
- 2) проба с тиротриперином. В 60% случаев при акромегалии через 30-60 мин после введения тиротрипина (500 мкг внутривенно) определяется патологическое увеличение уровня ГР (на 50-100% от исходного и более). В норме какая-либо реакция на тиротрипин отсутствует

Дифференциальный диагноз. Гипитизм дифференцируют от конституциональной высокоростости, синдрома Клайнфельтера, первичного гипотиреоза различной этиологии. Акромегалию дифференцируют от пахидакриомегалии, тяжелой гипотиреоза, болезни Педжета, синдрома Марф-Базеверра.

Лечение. Целью лечения является ликвидация автономной гиперпродукции ГР, нормализация уровня ИРФ-1 в крови и отсутствие повышения ГР в глюкозотолерантном тесте (75 г глюкозы) выше 1 нг/мл.

Указанные критерии соответствуют ремиссии заболевания. Эта цель достигается удалением опухоли гипофиза или редукцией опухолевой массы.

Схема лечения акромегалии



Методом выбора при лечении акромегалии является трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза с минимальной травматизацией окружающих тканей при значительных размерах опухоли гипофиза и экспрессивном ее росте. Аденомэктомия проводится трансфреноидальным доступом показателем является прогрессирующее сужение полей зрения, неврологические нарушения, упорные головные боли и подорожание на злокачественную опухоль.

К наиболее распространенным методам лечения заболевания относятся различные виды облучения (рентгенотерапия, теле- γ -терапия, междуочно-гипофизарной области, облучение протоновым пучком). Реже используется имплантация в гипофиз радиоактивных изотопов — золота (Au^{199}) и иттрия (Y^{90}) с целью разрушения опухолевых клеток, а также криохирургия с помощью жидкого азота. Среди перечисленных методов наиболее перспективным является протонолечение в дозе от 45 Гр до 150 Гр в зависимости от объема опухоли.

Доказано положительное влияние стимуляторов дофаминергических рецепторов (L-дофа, амарифин, бромкриптин и его аналогов абертин, перголин, норпролах). Наибольшее перспективным является (2-бром-6-аргокриптин, бромкриптин)

- 1) паролон — начальная доза 2,5 мг с постепенным увеличением до 20-30 мг/сутки 4 раза в день после еды
- 2) соматостатин (октреотид) — 200-300 мкг/сут
- 3) депо-октреотид-салицилат-ENR (30-3 мкг/сут 1 раз внутримышечно в 28 дней)
- 4) интраназальная форма октреотида 500 мкг/сут и симптоматическая терапия в соответствии от соответствующих и осложненных заболеваний

проводится

Гипофизарный нанизм

Нанизм — клинический синдром, характеризуется резким отставанием в росте и физическом развитии, связанным с абсолютным или относительным дефицитом ГР. Нанизм не является однородным по этиологии и патогенезу. У большинства больных возникает патология регуляции и секреции других гипофизарных гормонов, как правило, имеется нарушение секреции ФСГ, ЛГ, ТТГ (пангипопитуитарный нанизм).

К людям карликового роста относят мужчин, имеющих рост < 130 см, у женщин < 120 см. Встречается с частотой 1:15000. Разница мужчин и женщин не отличается. Наиболее частой формой является гипопитуитарная (65-75%).

По этиологии выделяют врожденный (генетический) и приобретенный.

Большинство форм соматотропной недостаточности является генетическими. Выделены генетические формы с изолированным дефектом ГР при дефиците гена ГР и с биологической неактивностью ГР в связи с мутацией этого гена. Нанизм, обусловленный периферической тканевой нечувствительностью к ГР, связан с дефицитом соматомедина или дефектом рецепторов к ГР. Наследственные варианты недостаточности ГР, сочетающиеся с дефицитом других тропных гормонов, чаще связаны с дефицитом фактора Pit-1. Мутации в указанных генах, вызвавшего комбинированный дефицит ГР, пролактина, ТТГ.

Таким образом генетический нанизм обусловлена

- врожденный отсутствием гипофиза
- семейным пангипопитуитаризмом I, II и III типа
- периферическая резистентность к действию ГР (синдром Ларона, карликовость питемея) резистентность к ИФ-1, биологический неактивный ГР.

Причинами гипоталамического нанизма могут быть недоразвитие или атрофия, его дисфункция, кистозная дегенерация, атрофия или сдавление опухолю (краниофарингиома, хромобластомная аденома, глиома), травмы ЦНС внутриутробного, родового или постнатального периода. Также могут привести к нанизму опухоли аденогипофиза, гипоталамуса, интрасellarные кисты. При этом происходит сдавление гипофизарной ткани со сморщиванием,

дегенерацией и инволюцией железистых тканей, в том числе и соматотрофов со снижением секреции ГР. Имеют значение инфекции, токсические повреждения ЦНС внутриутробного периода и в раннем детском возрасте, тяжелые хронические соматические заболевания, например: гломерулонефрит, цирроз печени и др.

Изменения внутриутробных органов при карликовости сводятся к истончению костей, задержке дифференцировки и окостенения скелета.

Классификация соматотропной недостаточности

I. Врожденный дефицит ГР

A. Наследственный

1. Патология (аденома, мутация) гена ГР
- тип I A (аутосомно-рецессивный тип наследования)
- тип I B (аутосомно-рецессивный тип наследования)
- тип II (аутосомно-доминантный)
- тип III (X-сцепленный рецессивный тип наследования)
2. Патология (мутация) Pit-1 гена
3. Патология (мутация) ГР-РГ рецептор гена

B. Дефекты развития гипоталамо-гипофизарной системы

1. Патология срединной структуры
2. Дисгенезия гипофиза (аденома, гипоплазия, эктопия)

II. Приобретенный дефицит ГР.

1. Опухоли (краниофарингиома, глиома, гемадренома и др.)
2. Опухоли других отделов мозга (третичная, зрительного нерва)
3. Травмы (черепно-мозговая, хирургическая)
4. Инфекции (энцефалит, менингит, неспецифический гипифит)
5. Сумерасительные артериальные кисты, гиподиффазия.
6. Сосудистая патология (аневризмы сосудов гипофиза, инфаркт гипофиза)
7. Облучение головы и шеи.
8. Токсические последствия химиотерапии.
9. Инфильтративные болезни (сарказоз и др.)
10. Разрушения (конституциональная задержка роста и пубертата), психосоциальный нанизм.

III. Периферическая резистентность к действию ГР.

1. Патология (мутация) гена рецепторов ГР (с-м Ларона, карликовость питемея)
2. Биологически неактивный ГР
3. Резистентность к ИФ-1.

Клиника. Отставание в росте с 2-3 летнего возраста (не менее 25-30% от среднего роста). Оставание костного возраста от паспортного, кости тонкие, пропорционально сложены, но лишны неадекватны. Отмечается типичная - снижение артериального давления (АД), ЭКГ - низкий вольтаж зубцов. А при гипотиреозе - брадикардия. У мужчин чаще отмечается крипторхизм, бесплодие, тестисы бывают недоразвиты. Устойчивое развитие в норме, но полнокровия инфантилизма. Кожа тонкая, нежная.

Для низкого характера не только малые абсолютные размеры тела, но и малая головная динамика роста и физического развития. У не леченных больных рано появляется стареобразность и морщинистость кожи (теродерма), это связано недостаточностью анаболического действия соматотропного гормона. Размеры трупского скелета у большинства больных низким (70-75%) не изменены, но скелет часто сохраняет детскую форму «столбчатого овала» и имеет широкую овальную стенку, пазуха отсутствует в срезах пневматизации. Встречаются признаки внутрисердечной гипертензии: истончение костей свода черепа, усиление осудов головного мозга, наличие кольцевых вырешений и т.д. Важнейшим признаком низкого является задержка сроков дифференцировки и окостенения скелета. В тесной связи с дифференциацией скелета находится и особенности зубочелюстной системы: отличается поздняя смена молочных зубов. Наибольшее отставание костной системы у больных низким сопровождается с половой недостаточностью и гипотиреозом.

Диагноз низкого основывается на данных анамнеза и комплексного клинко-рентгенологического, лабораторного и функционального обследования.

1) Для оценки роста больного определяют дефицит роста - разницу между ростом больного и его средней нормой для соответствующего пола и возраста; показатель порованного отклонения И-М-Мер/о, где М - рост больного, Мер - средний нормальный рост, о - квадратичное отклонение от Мер и менее 3 - характерно для низкого, И более 3 - для пигитизма.

2) Для оценки степени зрелости скелета определяют костный возраст (рентгенологический), которому соответствует дифференцировка костной ткани, дефицит окостенения (осификации) - степень отставания окостенения от нормы (в годах).

3) Характерно сниженное содержание СТГ в крови радиоиммунным исследованием, содержание СТГ составляет (по данным разных авторов) от (0,87±0,09) до (1,54±0,64 нг/мл), при средней норме (3,8±0,29 нг/мл).

4) Исследование циркадных ритмов СТГ показало, что его уровень у здоровых людей максимален в течение первых 24, сна и в 4-6 ч. При низком, и в эти часы содержания СТГ снижено.

5) Наиболее информативным и простым исследованием является определение плазменного уровня ИФР-1. При его снижении проводят стимулирующие пробы с инсулином, клонидином, аргинином, соматотропином.

6) Для изучения резерва СТГ используют различные стимуляторы, исследуя содержание СТГ до и после их введения. Кровь для исследования

берут в течение 2-3 ч, каждые 30 мин. Нормальная считается выборка СТГ после стимуляции не менее чем до 7-10 нг/мл, иногда он достигает 20-40 нг/мл.

При отсутствии реакции в одной из проб проводят повторные пробы с другими стимуляторами. Недостаточность СТГ считается доказанной при отсутствии выброса СТГ в 2-3 различных пробах.

- Инсулин 0,1 ед/кг массы тела больного

- ТРГ в дозе 200-500 мкг вещества. Положительная реакция на ТРГ и отсутствие на инсулиновую гипотиреозно свидетельствует о поражении гипоталамуса, отрицательная реакция на ТРГ и гипотиреозно - о поражении самого гипоталамуса.

- СТГ (соматотропный рилизинг тормон) от 1 до 3 мкг/кг активного вещества.

- в-агитин 0,25-05 г/кг массы больного вещества

- в-Дофа перорально в дозе 250-500 мкг.

- проба с парлоделом, глукотроном, клонидином, лизин-вазопрессином.

Дифференциальная диагностика.

- семейный низкий рост (вариант физиологического развития)

- ЗПОР (задержка полового и физического развития)

- хромосомные заболевания (Шерешевского-Тернера, Нунен и др)

- врожденное нарушение формирования костей (хондродистрофия, задержка развития позвоночника и т.д.)

- врожденный гипотиреоз

- адреногенитальный синдром

- Болезнь Иценко-Кушинга

- заболевания печени (дефицит соматомедина)

- заболевания почек (азотемия, дефицит соматомедина-С)

- психоэмоциональный низкий (отсутствие внимания матери и т.д.)

- недостаточное белковое питание.

Лечение - кардиоваскулярный длительный процесс и заставляет соблюдения двух основных принципов:

- максимальное приближение индуцированного лечения развития к физиологическим нормам;

- цессирование эпифизарных зон роста.

Основным видом патогенетической терапии низкого является применение тормон-роста человека. Адробировавший 2 схемы лечения:

- непрерывная

- прерывистая: Схема №1: Применение тормона роста по 2-4 мг в/м 3

раза в неделю в течение 2-3 месяцев и таким же перерывами между ними.

Схема №2: Рекомендованная стандартная доза ГР делится на расчеты 0,07-0,11Д/кг ежедневно подкожно, в 20°-22°С. У взрослых рекомендованная доза составляет 0,125ЕД/кг (начальная доза) до 0,25ЕД/кг (максимальная доза).

Оптимальная поддерживающая доза подбирается индивидуально на основании исследования динамики уровня ИФР-1 (соматомедина-С), который может

служить достоверным показателем чувствительности больного к лечению препаратами соляториона.

Важнейшим средством терапии низкого следует считать применение анаболических стероидов, которые стимулируют рост, усиливая синтез белка и повышая уровень эндогенного СТГ. Лечение проводится несколько лет, с постепенной заменой одних препаратов другими, от менее активных до более активных, смена анаболических препаратов показана при снижении ростового эффекта через 2-3 года, одномоментно назначать 1 препарат. Целесообразно начинать лечение с 5-7 лет. Рекомбинантные дозы наиболее распространены препаратов: перобора-0,1-0,15 мкг/кг массы тела в сутки перорально — перобора-1 — 1 мкг/кг в месяц в/м, месячная доза вводится 2-3 приема, соответственно через 10-15 дней, ретаболон — 1 мкг/кг 1 раз в месяц в/м.

Анаболические стероиды назначаются до 16-18 лет, а иногда и более длительно. Лечение проводится на фоне общеукрепляющей терапии.

При наличии признаков гипотиреоза назначают — тиреоидные препараты. При лечении мальчиков не ранее чем 15-16 лет добавляется гормональный гонадотропин с целью стимуляции клеток Лейдига, что ускоряет половое развитие, так и рост. Применяют в дозе от 1000 до 1500 ЕД 1-2 раза в/м в неинъекционные курсы по 2 месяца не более 2-3 раз в год. При не полном эффекте ХГ, чередуют с назначением малых доз андростенов субинъекционно (метилгестостерон в дозе 5-10 мкг/кг) у мальчиков старше 16 лет.

У девочек старше 16 лет можно начать лечение малыми дозами эстрогенов, при этом имитируется нормальный половой цикл. Лечение проводят в течение 3 недель каждого месяца с последующим перерывом. С 3-й недели можно назначать ХГ в дозе 1000-1500 ед. 3-5 раз в неделю или препараты гестагенного действия (престин, протегестерон).

Заключительным этапом лечения (после закрытия зон роста) является постоянное назначение терапевтических доз половых гормонов, соответствующих полу больного.

Проводится общеукрепляющее лечение (режим, белково-овощная диета, витаминотерапия, биостимуляторы).

Прогноз зависит от формы недуга.

Несахарный диабет

Несахарный диабет (НД) — клинический синдром, обусловленный снижением способности почек концентрировать мочу, связанной с дефицитом антидиуретического гормона (АДГ) — центрального НД или с нарушением чувствительности почечных канальцев к его действию (почечный НД).

Классификация по патогенетическому принципу:

1. Центральный (гипоталамический) НД
- гипоталамический (1/2 случаев НД)

- симптоматический (2/3 всех случаев НД)

2. Почечный несахарный диабет.

Этиология

- гипоталамический (1/3 случаев)
- синдром Вольфрама (DIDMOAD синдром) сочетается с СД, атрофией зрительного нерва, глухотой и атонией мочевого пузыря
- острые и хронические инфекции: грипп, ангина, менингококцифит, скарлатина, коклюш, все виды тифа, септические состояния, туберкулез, сифилис, малярия, ревматизм
- черепно-мозговая травма (случайной или хирургической)
- кровоизлияние в ПДС в соответствующие области
- родовая травма
- лучевый или метастатический опухоль, дегенерация гипоталамуса или гипоталамуса, гестоза, гипоталамического, хранифобия
- Потти: каждый 5-й случай НД обусловлен нейрохирургическим вмешательством. Женщины и мужчины 1:1, больных чаще в возрасте 20-40 лет

Патогенез

Дефицит АДГ приводит к нарушению концентрации мочи на уровне дистальных канальцев, нефроза, в результате чего выделяется значительный объем мочи с низкой относительной плотностью. Стимуляция центра жажды, препятствуя обезвоживанию, приводит к полидипсии. При воздержании от приема жидкости развивается гиперосмолярная дегидратация. Передвигая ЖКТ жидкостью проявляется ощущение жажды, диуреза, жажда, синдромом раздраженного кишечника. После случайной правки течение заболевания непереносимо, т.к. спонтанные выдоживания наблюдаются и через несколько (до 10) лет после травмы.

Почечный АДГ является редким заболеванием, чаще наблюдается у детей и обусловлен либо анатомической неполноценностью почечного нефрона, либо ферментальным дефектом, нарушающим продукцию АДГ в клетках дистальных почечных канальцев и собирательных трубок.

Возможно развитие почечного НД при

- амилоидозе
- саркоидозе
- тубулопатиях
- хроническая гипонатриемия
- хроническая гиперкальциемия
- наследуется X-сцепленно рецессивно.

Клиника. Тяжесть заболевания, т.е. выраженность полиурии и полидипсии зависит от степени недостаточности АДГ.

Количество выделяемой жидкости достигает до 10-18-40 литров и более у детей, участвует ночной диурез (никтурия). Выделяемая моча обезвожена, не содержит патологических элементов, уд. вес мочи 1000-1005.

Начало заболевания острое, внезапное, реже постепенное начало. Отмечается физическая и психическая астения из-за полиурии и полидипсии. Аппетит снижен, масса тела снижается, иногда ожирение. Отмечается сухость кожи и слизистых оболочек. Дети нередко отстают в росте, физическом и половом развитии. При достаточном поступлении жидкости сердечно-сосудистая система не страдает по мере нарастания обезвоживания у больных появляется головная боль, тошнота, рвота, лихорадка, ощущение жара с повышением Na^+ , эритроцитов, гемоглобина, остаточного азота, судороги, психомотивное возбуждение.

Диагностика. Типичными лабораторными признаками НД является низкая относительная плотность мочи (1000-1005), гипосмолярность плазмы ($> 290 \text{ мОсм/л}$), гипосмолярность мочи ($< 300 \text{ мОсм/л}$). МРТ гипофиза и головного мозга.

Дифференциальная диагностика

- первичная полидипсия (положительная проба с охлаждением),
- ограничение жидкости в течение 14 ч, характерна повышенная удельного веса мочи,
- несахарный диабет центральный от нефрогенного с помощью пробы с вазопрессинном
- от сахарного диабета, ХПН и др.

Лечение. Интравенально динуретин (лизин-вазопрессин, десмопрессин) по 1-3 капли 1-3 раза в день под контролем диуреза и удельный вес мочи. Нефрочечный НД - хлориды калия, тiazидовые диуретики, нестероидные противовоспалительные средства, препараты лития.

Литература:

1. «Эндокринология» Москва 2000г. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.
2. «Руководство по эндокринологии» Москва 1996, 2002г-Старкова Н.Г.
3. «Эндокринология» Москва 1998г- Валаболкина М.И.
4. «Эндокринология» Москва 1999г- Потемкина В.В.
5. «Патифизиология эндокринной системы» Бином, Санкт-Петербург 2001г-Вильям М., Кетталь, Рональд А. Арки.
6. «Диагностика болезней внутренних органов»- руководство, Ожороков Н.А. Москва 2000г. Том 2.
7. «Лечение внутренних органов»- Руководство, Ожороков Н.А. Москва 2002г. Том 2.

Лекция №2

Тема: Ожирение

Цель:

объяснить ожирение как один из основных медико-социальных проблем распространённости, основные этиопатогенетические факторы, состояние эндокринной, сердечно-сосудистой и других систем.

Задачи:

обучить значение роли эндокринной, центральной нервной системы, генетических, алиментарных факторов развития ожирения роль гормона лептина формы, типы степени ожирения методы диагностики и принципы лечения ожирения

Ожидаемые результаты:

Студент должен знать уметь
распространённость, этиопатогенетические механизмы развития ожирения
определить формы, степени, типы
- рассчитать индекс массы тела
- рекомендовать диету, определить энергетическую ценность пищи в зависимости от индекса массы тела и калорийную терапию

Содержание и основные вопросы:

эпидемиология, классификация
роль гормона лептина в развитии ожирения
этиология, патогенез, клиника, диагностика
современные методы лечения алиментарного ожирения

ТЕКСТ ЛЕКЦИИ

Ожирение - избыточное отложение жира в организме, может быть самостоятельным заболеванием или синдромом при различных патологиях и является хроническим рецидивирующим заболеванием, характеризующимся избыточным содержанием жировой ткани в организме (у мужчин - не менее 20%, у женщин - 25% от массы тела, индекс массы тела более 25-30 кг/м^2).

По данным ВОЗ избыточную массу имеют около 30% жителей нашей планеты. Ожирение является одним из болезней цивилизации.

Этиопатогенез. По современным представлениям одним из основных патогенетических механизмов, приводящих к заболеванию является энергетический дисбаланс, заключающийся в несоответствии между

количеством калорий, поступающих с пищей, и энергетическими затратами организма. Наиболее часто это происходит вследствие нарушения питания:

- переедание (избыточное поступление энергии с пищей по сравнению с энерготратами)
 - качественных отклонений в соотношении пищевых веществ (жирная пища)
 - нарушения режима питания (перемещение основной доли суточной калорийности в вечерние часы).
- Избыток энергии, поступающей с пищей в виде триглицеридов, откладывается в жировых клетках — адипоцитах, вызывая увеличение размеров и нарастание массы тела.

Нарушение расхода энергии может быть обусловлено различными:

- ферментативными
- метаболическими дефектами
- нарушениями окислительных процессов
- сосудистые симпатические иннервации
- особенностями адренергических рецепторов клеточных мембран могут оказывать влияние на скорость липолиза и липогенеза и в конечном итоге определить количество триглицеридов в адипоците (β и α-рецепторов)
- гиподинамией
- семейная предрасположенность (наследственность)

Когда нарушается терморегуляция в бурой жировой ткани, тогда происходит склонность к развитию ожирения

- возраст (после 40 лет)
- пол

- профессия

- физиологические состояния организма (лактация, беременность, климакс).

Эндокринологические данные ответственно свидетельствуют о важной роли генетической предрасположенности в возникновении ожирения. За последние годы выделены гены ответственные за ожирение и некоторых его осложнений. Продуктом гена ожирения является лептин. Полипептид лептин секретируется адипоцитами. Попадая в кровь, он проходит через гематоэнцефалический барьер и взаимодействует со специфическими рецепторами в гипоталамусе, действует как фактор насыщения, стимулирует симпатическую нервную систему, он стимулирует термогенез. У больных с ожирением содержание лептина может быть больше чем в норме, т.е. снижена чувствительность гипоталамических рецепторов к лептину, или секреторной биологической неадекватной формы лептина. Возможно, лептин, продуцируемый исключительно адипоцитами является медиатором обратной связи в системе контроля энергетических запасов в организме.

Согласно современным представлениям, при всех формах ожирения имеются нарушения центральных механизмов регуляции, изменяющие поведенческие реакции, особенно пищевое поведение и обуславливающие нейрогормональные сдвиги в организме. В гипоталамусе, в области паравентрикулярных ядер и латеральной префронтальной интегративной мозжечковых импульсов, поступающих из коры головного мозга,

подкорковых образований по симпатическим и парасимпатическим нервным системам гормональных и метаболических. Нарушение любого из этого звена могут привести к изменению потребления пищи, отклонения и мобилизации жира и в конечном итоге к развитию ожирения.

Область латерального гипоталамуса регулирует — чувство голода. Повреждение этой области приводит к прекращению приема пищи.

Область вентромедиального — чувство насыщения, и ее повреждение сопровождается повышением потребления пищи. Один нейролептический (нейролептид-у, галоперидол, атипичный, селективный) увеличивает, а другие (серотонин, дофамин, норэдреналин, кортиколиберин, холинэргический) снижают потребление пищи. Они также влияют на пищевые пристрастия и частоту приема пищи.

Жировая ткань — это скопление жировых клеток, встречающихся во многих органах. Выделяют белую и бурую (коричневую) жировую ткань; последние получили свое название из-за высокого содержания в клетках цитохрома и других окислительных пигментов. Если белая жировая ткань широко распространена в организме, то бурая встречается в основном у детей. Отложения жировой ткани у человека бывают подкожные и висцеральные.

Жировая ткань — главное депо энергии

- участвует в регуляции выработки Д
- участвует в метаболизме половых гормонов (ароматизация → способствует превращению андростенов в эстрогены)
- является местом действия инсулина и обладает большой чувствительностью к инсулину. Инсулин подавляет активность липаза, в результате чего уменьшается высвобождение СЖК и глицерина, инсулин усиливает липогенез, биосинтез адипоцинов и окисление глюкозы по пентозофосфатному пути
- участвует в регуляции фосфорно-кальциевого обмена (начальные этапы образования витамина Д и метаболизм половых гормонов (см. выше).

Белая жировая ткань — является местом синтеза гормона лептина, который снижает аппетит и увеличивает расход энергетических запасов организма. Рецепторы лептина расположены в головном мозге → гипоталамусе (вентромедиальный и паравентрикулярных ядрах) и внутренних органах (яичниках, простате и т.д.).

Бурая жировая ткань — является источником термогенеза. У лиц с ожирением почти не встречается, бывает в основном у детей.

Большую роль в развитии ожирения и его осложнений играют эндокринная система.

Поврежденная железа. Одним из ведущих звеньев патогенеза ожирения и его осложнений является нарушение секреции инсулина. Характерна гиперинсулинемия, сочетающаяся с нормальным или превышающим норму уровнем глюкозы в крови.

В генезе гиперинсулинемии при ожирении имеют значение инсулинорезистентность, нарушения гипоталамической регуляции, развивающие через соматическую и парасимпатическую нервную систему, олигодие пептиды, желудочно-кишечные гормоны, особенности питания. Причины гиперинсулинемии недостаточно выяснены. В основе инсулинорезистентности лежит снижение чувствительности к инсулину на всех изучаемых метаболических путях, начиная со связывания его рецепторами. Предполагается, что при ожирении уменьшается число рецепторов к инсулину. Инсулинорезистентность способствует развитию компенсаторной гиперинсулинемии, способствующей дальнейшему снижению чувствительности периферических тканей к действию инсулина.

Гипоталамо-гипофизарно-половая система. Известно, что, при ожирении нарушается менструальной и детородной функции у женщин и половой - у мужчин весьма часто. В их основе лежат как изменения центральных, регулирующих механизмов, так и изменения метаболизма половых стероидов на периферии, в частности жировой ткани. Ожирение влияет на повышение менструального цикла так и на дальнейшее становление менструальной функции.

Согласно гипотезе Fitch-Rovelle, пептиды наступают тогда, когда масса тела достигает так называемой, критической массы, которая составляет 48кг (жировая ткань - 22%).

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. У больных ожирением III-IV ст. нередко выявляются нарушения суточного ритма секреции кортизолина и кортизола. При этом, в утренние часы нормальные уровни АКТГ и кортизола, а вечером - низкие или превышающие норму (Большая Клиенто-Кушнина и др.).

Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система. Изучению функционального состояния гипоталамической железы посвящены исследования многих авторов, в связи с тем, что тиреоидные гормоны имеют большое значение в регуляции жирового обмена и в связи с дисрегулируемым до сих пор вопросом о возможности применения тиреоидных гормонов с лечебной целью при ожирении. Некоторые авторы отмечают изменения чувствительности периферических тканей к тиреоидным гормонам вследствие уменьшения рецепторов местного развития относительно тиреоидной недостаточности и развития гипотиреоза у таких больных.

Классификация. Ожирение относится к подгипоталамическим состояниям. В настоящее время нет единой классификации ожирения.

1. Для практических целей можно выделить
 - алиментарно-конституциональное
 - гипоталамическое
 - эндокринное ожирение

1. Алиментарно-конституциональное ожирение носит семейный характер, развивается как правило, при систематическом переедании, нарушении режима питания, недостаточной физической активности.

2. Гипоталамическое ожирение возникает при повреждении гипоталамуса (главным образом висцеромедиальных областей и сопровождается нарушениями гипоталамических функций, определяемых клинические особенности заболевания).

3. Эндокринное ожирение - является симптомом первичной патологии эндокринных желез (гиперкортицизм, гипотиреоз, гипоталазм, инсулинома).

II. По типу распределения жировой ткани:

- андропное
- гиноидное
- смешанное

III. По анатомической классификации:

- гипертрофическое (за счет увеличения числа жировых клеток)
- гипертрофия жировой клетки.

Также существует классификация по Дезю И.И.

I. Первичное ожирение.

- 1.1. Алиментарно-конституциональное (эссенциально-конституциональное)
 - 1.1.1. Гиноидное (низкий тип)
 - 1.1.2. Андропное (абдоминальное, висцеральное, верхний тип),
 - 1.1.2.1. С отклонениями компонентов метаболического синдрома
 - 1.1.2.2. С развернутой симптоматикой метаболического синдрома
 - 1.1.3. С выраженными нарушениями пищевого поведения
 - 1.1.3.1. Синдром ночной еды
 - 1.1.3.2. Сезонное аффективное колебание
 - 1.1.3.3. С гиперфетической реакцией на стресс
 - 1.1.4. С синдромом Пиквика
 - 1.1.5. С вторичным подкалостозом яичников
 - 1.1.6. С синдромом апноэ по сне
 - 1.1.7. При пубертатно-юношеском диспитутизме
 - 1.1.8. Смешанное

2. Симптоматическое (вторичное) ожирение

- 2.1. С установленными генетическими дефектами.
 - 2.1.1. В составе генетических синдромов с полиорганным поражением
 - 2.1.2. Генетические дефекты вовлеченных в регуляцию жирового обмена.
- 2.2. Церебральное (адиопозитивная дистрофия, синдромом Бабинского-

Пехарца-Фрейка).

- 2.2.1. Опухоль головного мозга, других церебральных структур
- 2.2.2. Диссеминиция системных поражений, инфекционного заболевания
- 2.2.3. Горизонтально-неактивные опухоли типифика. Синдром «пустого туеского седла», Синдром «медведиопухляди».
- 2.2.4. На фоне психических заболеваний.

2.3. Эндокринное

- 2.3.1. Гипотиреоидная
- 2.3.2. Гипоадренальная
- 2.3.3. При заболеваниях гипоталамо-гипофизарной системы
- 2.3.4. При заболеваниях надпочечников.

Клиника. Жалобы больных зависят от выраженности, длительности и типа ожирения, а также наличия сопутствующих заболеваний. Риск развития сопутствующих заболеваний зависит от ИМТ (индекс массы тела), топографии жировой ткани, факторов внешней среды и наследственной предрасположенности.

Ожирение сопровождается развитием ИНСД, дислипидемии, атеросклероза, артериальной гипертензии, гиперуремии, подагры, синдром поликистозных яичников, нарушение фертильности, анорексия, сахарный диабет, гиповитаминозный синдром и онкологические заболевания (у женщин рак шейки матки, яичников, молочной железы, у мужчин — рак предстательной железы, прямой кишки).

Ожирение является частью так называемого метаболического синдрома, или синдрома Х. Или иначе этот синдром называют — смертельным картером (верхний тип ожирения, нарушение толерантности к углеводам, гиперлипидемия, артериальная гипертензия). Другими компонентами являются: гиперуремия, атеросклероз, ИБС, СД.

Диагностика. Степень ожирения определяется по массе тела и визуально.

Существуют несколько методов определения степени ожирения:

1. По формуле — от килограмма массы тела (рост: 100см) ± 10 кг
- II ст. — до 29%
- III ст. — до 99%
- IV ст. — $\geq 100\%$

Более информативным является показатель индекса массы тела (ИМТ). Масса тела делится на рост (кг) возведенный в квадрат (кг/м²).

Исходное значение ИМТ — 18-25 кг/м². Чем больше ИМТ, тем выше заболеваемость и смертность.

Нормативное содержание жировой ткани у мужчин составляет — 15-20%, у женщин — 25-30%.

Принципиальное значение имеет не только факт ожирения, но и характер распределения, т.е. тип ожирения:

- андреноидный (чаще сопровождается СД, атеросклерозом и метаболическим синдромом)
- гиноидный
- смешанный.

Для оценки типа ожирения используется соотношение объема талии к объему бедра. Этот показатель у женщин $<0,8$, у мужчин $<0,95$.

Классификация степеней повышения массы тела.

ИМТ кг/м ²	Класс	Популяционная оценка
$< 18,5$	Низкая масса тела	Худые
18,5 — 24,9	Нормальная масса тела	Здоровые
25 — 29,9	I степень	Повышенная масса тела
30 — 39,9	II степень	Тучные
> 40	III степень	Болезненно тучный

Лечение. В основе современного подхода к лечению ожирения как самостоятельного заболевания лежат, во-первых, признание хронического характера этой болезни и, следовательно, необходимости долговременного лечения.

Это может быть достигнуто при условии снижения калорийности принимаемой пищи ниже суточных энергетических затрат. Основной питания является применение сбалансированной гипокалорийной диеты за счет снижения потребления жиров (ниже 30% калорийности суточного рациона, достаточном потреблении белков (15% суточной калорийности) и углеводов (55-60%), витаминов и минеральных веществ, согласно суточной потребности в них. Важным является и ограничение легко усвояемых углеводов (продуктов (сыры, виноград, бананы), исключение вкусовых приправ, применение продуктов с высоким содержанием клетчатки, способствующей быстрому насыщению, ускоренно прохождение пищи через кишечник и тем самым уменьшению всасывания питательных веществ. Дробный прием пищи 5-6 раз в сутки. Применение разгрузочной диеты: фруктово-овощных, рыбных, кефирных и т.д.

Расчетная потеря массы должна составлять 800-1000 г/нед.

Голодание применяется осторожно в условиях стационара при выраженной степени ожирения.

Начальная потеря массы тела происходит за счет углеводов и жидкости, затем жира, по этому существует две фазы потери: I фаза — быстрая потеря, обуславливается катаболизмом гликогена, белка и экскрецией воды; II фаза — медленная за счет катаболизма жира.

Рекомендуется вместе с легкой физической нагрузкой, с целью увеличения основного обмена.

Декстериневия терапия является важной составляющей частью лечения. Медикаментозная терапия показана при ИМТ > 30 кг/м², а также ИМТ > 27 кг/м² с абдоминальным ожирением.

По механизму действия препараты для лечения можно разделить на три группы:

- 1) снижающие потребление пищи
- 2) увеличивающие расход энергии
- 3) уменьшающие всасывание питательных веществ.

К первой группе: мазиндол, фентермин, фенфлурамин (минифак), дексфенфлурамин (изонипал), сибутрамин оказывают преимущественно на серотонинергическую систему, стимулируя выделение серотонина в синаптическое пространство или тормозит обратный захват. Это приводит к подавлению аппетита и уменьшению количества съеденной пищи.

Второй группы: эфедрин/кофеин, сибутрамин увеличивают активность симпатической нервной системы и увеличивается расход энергии.

Возможные побочные эффекты препаратов этих групп: сухость во рту, тошнота, диарея, нарушение сна, легочная гипертензия (дексфенфлурамин), поражение клапанного аппарата сердца (фенфлурамин) фентермин, незначительное повышение АД и ЧСС (сибутрамин).

Препарат третьей группы: ксеникал является специфическим ингибитором желудочной и панкреатических липаз, препятствует расщеплению и последующему всасыванию жиров пищи. Подобное действие ксеникала жирный стул, позывы на дефекацию.

Тиреоидные гормоны показаны, имеющим признаки гипотиреоза.

Для восстановления овуляции применяют кломифен-пират (кломистилбегл) по 50-150 мг. в день с 5-7го дня цикла в течение 5-7 дней. Также применяют с целью уменьшения гиперулязма-Дидане.

При нарушении толерантности к глюкозе и при СД II тип легкой и средней тяжести без изменений со стороны сердечно-сосудистой системы рекомендуется бигуаниды: адебит, сиофор и др.

Липоевая кислота - локальное отсасывание жира, которая рекомендуется косметологами. Необходимо применение этого метода строго по показаниям, особенно при III-IV ст. ожирения, где писаный риск смерти увеличивается в 15-20 раз.

Также существует гастропластика - или обходное шунтирование желудка, а также резекция части тонкой кишки.

Программа снижения массы тела должна осуществляться медленно, тогда как резкие перепады массы влекут за собой повышенную летальность.

Литература:

1. «Эндокринология» Москва 2000г-Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.
2. «Руководство по эндокринологии» Москва 1996, 2002г-Старкова Н.Г.
3. «Основы эндокринологии» - Джон Лейкок, Питер Г. Вайс, Москва 2000г.
4. «Секреты эндокринологии» - Майкл МакДермотт Санкт-Петербург «Бином» 1998г.

Лекция 3

Тема: Сахарный диабет. Регуляция и секреция инсулина. Эпидемиология, классификация, клиника, диагностика.

Цель:

- Объяснить биосинтез, значение инсулина в регуляции углеводного обмена, в том числе белкового и жирового обмена
- Эпидемиология, этиология, патогенез, классификация, клинику, диагностику

Задачи:

- Дать понятия о роли инсулина в углеводном обмене в норме и при патологии
- Распространенности, классификации, диагностике выявлению сахарного диабета факторов риска и других причин
- Обучить этиопатогенетическим механизмам развития I и II типа сахарного диабета

Ожидаемые результаты:

Студент должен знать и уметь:

- Эпидемиологию, классификацию, диагностику;
- Определить типы сахарного диабета
- Показания к проведению теста толерантности к глюкозе (ТТТ)

Содержание и основные вопросы:

- Регуляция и секреция инсулина
- Эпидемиология, классификация
- Этиология, патогенез, клиника
- Диагностика, определение типов сахарного диабета

ТЕКСТ ЛЕКЦИИ

Сахарный диабет (СД) - *diabetes mellitus* - системное генетически обусловленное абсолютным (I тип) или относительным (II тип) дефицитом инсулина, который в начале вызывает нарушение углеводного, а затем всех видов обмена веществ, в конечном итоге приводит к поражению всех функциональных систем организма.

СД - это синдром хронической гипергликемии, развивается в результате воздействия генетических и экзогенных факторов.

Анатомо-физиологические данные поджелудочной железы и ее гормонов.

Поджелудочная железа (панкреас) расположена позади желудка, примерно на уровне I и II поясничных позвонков. Длина ≈ 15 см, Ширина - 2-3 см, вес - 70-100 гр. Поджелудочная железа состоит из трех частей: головки, тела и хвоста. Основную массу поджелудочной железы составляет экзокринная часть, которая вырабатывает основные ферменты панкреатического сока. Примерно 1-3% железы по массе приходится на эндокринную ткань - панкреатические островки (островки Лангерганса) - группы скопления специальных клеток. Кровоснабжение осуществляется за счет поджелудочно-двенадцатиперстной артерии и ветвей селезеночной артерии. Вены поджелудочной железы открываются непосредственно в воротную вену. Иннервация осуществляется ветвями блуждающего и симпатического нервов. В одном острове содержится от 80 до 200 кл. В островках Лангерганса различают несколько видов клеток: А-клетки (25%) продуцируют глюкагон, В-клетки (60%) - инсулин, Д-клетки (10%) - соматостатин и остальные составляют - 5%, которые продуцируют: вазоинтестинальный интестинальный полипептид (ВИП), гастроинтестинальный пептид (ГИП) и панкреатический полипептид. В-клетки располагаются в центре островка, остальные по периферии.

Инсулин - представляет собой белковое вещество с молекулярной массой - 6000. В молекулу инсулина входит 51 аминокислотных остаток 16 различных аминокислот. Молекула инсулина состоит из двух цепей А и В, которые соединены собой дисульфидными мостиками (S-S). Инсулин образуется из проинсулина, под влиянием протеаз.

Проинсулин состоит из 3 цепей (А, В и С). А и В - цепочки соединены дисульфидными мостиками, С - пептид связывает А и В цепи. Молекулярная масса проинсулина - 9000 дальтон. Синтезирующийся проинсулин поступает в аппарат Гольджи, где под влиянием протеолитических ферментов расщепляется на С-пептид (3000) и инсулин (6000) под влиянием протеолитических ферментов. Из аппарата Гольджи (плазматический комплекс) инсулин и С-пептид и частично проинсулин поступают в везикулы, где инсулин связывается с цинком и депонируется в кристаллическом состоянии. Под влиянием различных стимулов везикулы продвигаются к цитоплазматической мембране и путем экзоцитоза освобождают инсулин в растворенном виде в пресинаптическое пространство.

Самый мощный стимулятор инсулина - глюкоза, которая взаимодействует с рецепторами цитоплазматической мембраны.

Ответ инсулина на ее воздействие, является двухфазным: 1-я - в течение 1-2 мин. (высвобожденный инсулин), 2-я - начинается через 5-10 минут и продолжается до 1 часа (синтез).

Сигнал от цитоплазматического фермента - аденлатинилат - передается на систему Ca^{2+} , мобилизуящую из митохондрий Ca^{2+} , который принимает участие в освобождении инсулина. Стимуляторы инсулина также являются: аминокислоты (аргинин, лейцин), глюкагон, гестрлин, секретин, панкреозимин, ЖИП, боксанин, сульфаниламидные препараты, бета-адреностимуляторы, тирокоортиконид, СТТ, АКТИ. Подпадают секретно

гипотимексия, соматостатин, никотиновая кислота, диазоксил, альфа-дреностимулятор, фенотазин. Инсулин у взрослых в течение суток выделяется около 40 ед. и попадает в воротную вену печени и около 80% там инaktivируется под влиянием инсулиназы, оставшая часть связывается с белками, а часть остается свободной в крови. Период полураспада инсулина составляет 30 мин. Помимо печени инсулин инaktivируется в жировой ткани, мышцах, почках и плаценте. По своему строению свиной инсулин очень сходен с человеческим.

Инсулин в основном действует на инсулинзависимые ткани: печень, жировая ткань, мышцы. Инсулин не оказывает влияния на — почки, нервную ткань, хрусталик и эритроциты крови.

Инсулин является анаболическим гормоном, усиливающим синтез углеводов, белков и жиров и угнетая синтез жировой ткани.

Его влияние на углеводный обмен:

- усиление транспорта глюкозы в клетки инсулинзависимых тканей
- стимуляция синтеза гликогена
- подавление глюконеогенеза и гликолиза в печени.
- подавление глюкагона:
- стимулирует транспорт аминокислот через мембрану клеток
- синтез белка и торможение его распада.

На жировой обмен:

- включение жирных кислот в триглицериды жировой ткани
- стимуляция синтеза липидов
- подавление липолиза

Биологический эффект инсулина обусловлен его способностью связываться со специфическими рецепторами клеточной цитоплазмы мембраны. После чего сигнал через встроены в оболочку клетки фермент — аденилатциклазу — передается на систему цАМФ, которая при участии Ca^{++} и Mg^{++} регулирует синтез белка и угнетает гликолиз. Скорость секреции инсулина натощак составляет 0,5-1 единица/час, а после приема пищи 2,5-5 единиц/час. Секрцию инсулина увеличивает парасимпатическая, уменьшает симпатическая стимуляция.

Число инсулиновых рецепторов достигает 250.000, но в связывании с инсулином участвует 10-13%, остальные на «запас». Число инсулиновых рецепторов снижается при:

- ожирении
- избытке глюкокортикоидов
- наличии антирецепторных антител
- асцитозе печени
- при нарушении внутриклеточной утилизации глюкозы.

Базальная концентрация составляет у здоровых

15-20 мкЕ/мл

Углеводный обмен.

Углеводы поставляющие в организм используются как энергетический материал. Непосредственным источником энергии является глюкоза при ее окислении. В тонком кишечнике под влиянием ферментов поджелудочной железы углеводы превращаются в моносахариды. 80% моносахаридов в тонком кишечнике переходят в глюкозу, остальная 12-15% в клетках печени превращается. Глюкоза подвергается фосфорилированию служит основным элементом всех превращений углеводов: окисления, синтеза из нее отщепляемых элементов фосфорилирования происходит в кишечнике под влиянием глюкокиназы, стимулятором которого является инсулин. Чтобы проникнуть в клетки печени из портального круга кровообращения, глюкоза вторично подвергается процессу фосфорилирования. В результате вторичного фосфорилирования образуется глюкоза-6-фосфат, что делает глюкозу физиологически активной. Этот процесс тоже протекает с участием фермента глюкокиназы, которая стимулируется инсулином.

В печени в глюкозу превращается 18% (1-6-Ф), 2% в пентозном цикле окисляется и образуется ДНК, РНК, НАДФ (необходимый для синтеза жирных кислот), 25% окисляется в анаэробном цикле (путь Эмблема-Мейерхофа). Большая часть 55% под влиянием глюкозофосфатазы печени превращается в глюкозу и поступает в общий ток крови. Из этого количество 9% из 55% (припыхает за 100%) превращается в мышцах гликоген и частично в жировой ткани в жир — 30%, 61% окисляется в тканях обеспечивая энергетические потребности организма. Процесс окисления происходит в 2 этапа: анаэробный гликолиз и аэробный гликолиз. Первый этап не требует участия O_2 (печень, мышцы), микроб в условиях покоя и превращается в пируватную кислоту, а в скелетных мышцах при работе превращается в молочную кислоту. Второй этап осуществляется в присутствии O_2 (печень, мышцы, почки, частично печень). На этом этапе образуется CO_2 и H_2O . Молочная кислота может ресинтезироваться в печени и мышцах в гликоген. Возникшая в результате анаэробного гликолиза пируватная кислота превращается в кислоту. В ходе аэробного гликолиза пируватная кислота превращается в ацетил Ко-зв-з-А, который необходим для синтеза жирных кислот, холестерина, ketonovых тел. В процессе окисления в цикле Кребса образуется 36 молекул ATP , а в ходе анаэробного гликолиза образуется 2 молекулы ATP .

Липидный обмен. Основным запасным источником энергии в организме являются жиры. По мере необходимости жиры поступают из жировой ткани в виде НЭЖК (СЖК) в кровь, а затем в печень. Известно, что выделение жира из печени и окисление СЖК происходит при участии липокаина. Инсулин блокирует фермент липазу, способствует образованию жира. Промежуточным продуктом СЖК являются — ketonovые тела, которые образуют только в печени (ацетоуксусная кислота, В-оксимасляная кислота, ацетол). В жировом обмене также принимают участие фосфолипиды. Они предотвращают накопление холестерина в стенках сосудов.

Белковый обмен. В норме содержание белков в плазме составляет 65-75 г/л. Более половины приходится на доло альбуминов, остальная часть представлена глобулинами (α , β , γ) фракции. Инсулин облегчает синтез белка, вследствие обеспечения переноса аминокислот внутрь клеток:

- активируют ферменты пептидного синтеза
- усиливают утилизацию глюкозы с обеспечением соответствующего источника энергии.

Полноценно инсулина синтез белка повышает СГП. Напротив, АКГП, ГГП, глюкокортикоиды и гормоны щитовидной железы стимулируют распад белка до аминокислот.

Эпидемиология. Среди эндокринных заболеваний СД занимает 1-ое место. Распространенность СД по земному шару встречается не одинаковой степени. СД II типа особенно распространена среди американских индейцев, в южной Италии, ФРГ, Польше, Китае и др. странах, особенно среди населения старше 40 лет. СД по частоте и распространенности занимает 3-ое место среди общей заболеваемости, т.е. после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, и составляет 6,6%. В настоящее время на земном шаре СД страдают 120 млн. людей. В промышленно развитых странах мира каждые 10-15 лет число больных СД в среднем возрастает в 2 раза. У 11,2% населения западных индустриальных стран определяется нарушение толерантности к глюкозе (НГТ), ежегодно у 1-5% из них развивается СД II типа.

Факторы риска:

- наследственность
- патологическая беременность (токсикозом, выкидыши, крупный плод, мертворождаемость, частые аборты)
- вес ребенка родинки > 4,5 кг
- ГР, стероиды
- острый и хронический стресс
- алиментарный фактор (злоупотребление рафинированной углеводами продуктами, жир)
- национальный и географический фактор (Юго-Восточная Азия, Океания, Северной Африки, среди эскимосов, встречаются мало, чем у населения Европы и США)
- вирусные заболевания
- сезонные факторы
- избыточное употребление шампанов с пищей (в виде маниоки) а также недостаточность белка.

Классификация СД (ВОЗ, 1985)

А-Клинические классы.

1. СД

1. Инсулинозависимые СД (СД I типа)
2. Инсулинонезависимые СД (СД II типа)
- а) СД II А без ожирения

б) СД II Б с ожирением

3. СД, связанная недостаточностью питания:

а) фиброкальциевого панкреатического СД

б) панкреатический СД, связанный с белковой недостаточностью

4. Другие типы СД, связанные с определенными состояниями и синдромами.

а) СД, связанная с заболеваниями поджелудочной железы (панкреатит, гемокроматоз, резекция поджелудочной железы)

б) СД, связанный с эндокринными заболеваниями (синдром Кушинга, акромегалия, тиреотоксикоз, гиперальдостеронизм, феохромоцитом, глюкокома)

в) СД, вызванный приемом лекарственных и токсических веществ (глюкокортикоиды, тиазидовые диуретики, катехоламины, фенотиазин, аллоксан, стрептозотозин).

г) СД, связанный с аномалиями инсулина и его рецепторов

д) связанный с генетически синдромами (Альстрема, Вернера, DIDMOAD, Конкейна, Лоренса-Муна-Вилла, Клайнфелтера и др.).

II. Нарушение толерантности к глюкозе (НПТ)

1. НПТ у лиц с нормальной массой тела

2. НПТ у лиц с ожирением

3. НПТ связанный с определенными заболеваниями и синдромами.

III. Гестационный СД.

Б-В-классы статистического риска.

(лица с нормальной толерантностью к глюкозе, но со значительно повышенным риском развития СД)

1. Лица с существующим НПТ.

2. Лица с потенциальным НПТ.

Классификация СД (ВОЗ, 1999)

А-Клинические классы.

I. Сахарный диабет I типа (деструкция В-клеток, обычно приводящая к абсолютной недостаточности)

1. Аутоиммунный

2. Идиопатический

II. Сахарный диабет II типа (от преимущественной резистентности к инсулину с относительной недостаточностью до преимущественного секреторного дефекта с инсулиновой резистентностью или без нее)

III. Другие специфические типы

А. Генетические дефекты В-клеточной функции

1. MODY-3 (хромосома 12, ген HNF-1a)

2. MODY-2 (хромосома 7, ген глюкокиназы)

3. MODY-1 (хромосома 10, ген HNF-4a)

4. Митохондриальная мутация ДНК

5. Другие

В. Генетические дефекты в действии инсулина

1. резистентность к инсулину типа А
2. лепреозинизм
3. синдром Рибосона-Менденхолпа
4. гипостерофический диабет
5. другие

С. Болезни экзокринной части поджелудочной железы

1. панкреатит
2. травма/панкреатэктомия
3. неоплазия
4. кистозный фиброз
6. гематоматоз
7. фиброкалькулезная панкреатопатия

Д. Эндокринопатии

1. синдром Кушинга
2. акромегалия
3. тиреотоксикоз
4. гиперальдостеронизм
5. феохромоцитом
6. глюконома
7. другие

Е. Сахарный диабет, индуцированный лекарствами и химикатами

1. глюкокортикоиды
2. тиазиды
3. вакор
4. пентамидин
5. никотиновая кислота
6. тиреоидные гормоны
7. диазоксид
8. агонисты α -адренорецепторов
9. диалитин
10. интерферон
11. другие

Ф. Инфекции

1. врожденная краснуха
2. цитомегаловирус
3. другие

Г. Необычные формы иммуноопосредованного диабета

1. «Stiff-man»-синдром (синдром обездвиженности)
2. Аутоагглютина к ретикулору инсулина
3. другие

Н. Генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом

1. Синдром Лоренса-Муна-Бидля
2. синдром Кнаифельтера
3. синдром Дауна

4. синдром Тернера
5. синдром Вольфа-Хирша
6. синдром Прадера-Вилли
7. Атаксия Фридрейха
8. Хорея Гентингтона
9. митохондрическая дистрофия
10. порфирия
11. другие

IV. Гестационный СД

СД I и СД II типа представляют собой две разные нозологические формы (этиологически патогенетически клинически, а также в отношении лечебного подхода). Ключевым патогенетическим звеном, которая их объединяет, является развитие при обоих типах СД синдромом хронической гипертонии.

Сравнительная характеристика основных типов СД

Тип СД	СД I	СД II
Синонимы	Ковенный тип инсулиннезависимый СД	СД взрослых, СД трудных, инсулиннезависимый СД
Возраст	Обычно до 30 лет (два пика заболеваемости 14 и 25 лет)	Обычно > 40 лет
Генетические данные	Ассоциация с галлотипами НL-A, конкордантность у однояйцевых близнецов - 40%	Ассоциация с галлотипами НL-A отсутствует, конкордантность у однояйцевых - 95-100%
Масса тела	Ожирение отсутствует	Ожирение 80% случаев
Течение	Часто висцеральное начало, в 5-15% случаев манифестирует кетацидозом	Развивается постепенно, часто субклинически поздние осложнения часто выявляются уже при поставлении диагноза
Лечение инсулином	Жизненно необходимо	Обычно не требуется

Глюкоза толерантный тест		
Время	Уровень глюкозы в крови, ммоль/л	СД
Норма	НП	
Утром натощак	3,3-5,5	< 6,1
Через 2 ч.	< 7,8	≥ 11,1

Диагностика. Ключевым критерием в диагностике СД является уровень глюкозы крови (гликемии) натощак.

Чтобы поставить диагноз СД при наличии клинических показателей, достаточно один раз обнаружить повышение уровня глюкозы в крови более 10

микрол/л в произвольное время. Дополнительного обследования в этих случаях не требуется. Аналитичным образом диатоз СД устанавливается, если при втором исследовании уровень глюкозы в крови натощак больше или равен 6,7 ммоль/л. Для случаев порочных значений разработан оригинальный глюкоза толерантный тест с 75г глюкозой натощак в 250 мл воды, в течение 5 мин. (для детей 1,75г/кг массы тела, но не более 75г).

Принципиальным лабораторным показателем, позволяющим дифференцировать типы СД, а также установить формирование инсулиновой потребности при СД II типа является уровень С-пептида. Уровень С-пептида менее 0,4 нмоль/л высокой вероятностью свидетельствует о манифестации СД-1. Уровень С-пептида наиболее информативно исследовать на фоне стимулированных проб. Наибольшее распределение получил тест с глюкагоном. Глюкагон 1 мг вводится внутривенно, после чего уровень С-пептида исследуется в пробах сыворотки до инъекции и через 6 мин. после нее. Концентрация С-пептида натощак > 0,6 нмоль/л и > 1,1 нмоль/л после стимуляции свидетельствует о достаточной активности В-клеток. Уровень стимулируемости С-пептида 0,6 и менее свидетельствует о потребности в экзогенном инсулине. Тест не информативен, если проявляется на стадии декомпенсации СД. Лабораторные методы, помимо диатозтики СД, имеют основное значение при оценке компенсации заболевания. Наиболее принципиальным показателем является уровень гликированного гемоглобина — HbA_{1c}.

Критерии компенсации СД — по деет 250 /

Показатель	Хорошее	Примемное	Плохое
Гликемия натощак ммоль/л	4,4 – 6,7	≤ 7,8	> 7,8
Гликемия после еды ммоль/л	4,4 – 8,9	≤ 10,0	≥ 10,0
HbA _{1c} %	< 8,5	8,5 – 9,5	> 9,5
Глюкоза в моче %	0	± 5,0	> 5,0
Общий холестерин, ммоль/л	< 5,2	< 6,5	≥ 6,5
ЛПВП — холестерин, ммоль/л	> 1,1	± 0,9	< 0,9
Триглицериды натощак, ммоль/л	< 1,7	< 2,2	≥ 2,2
Индекс массы тела, кг/м ²			
- мужчины	< 25	± 27	> 27
- женщины	< 24	± 26	> 26
АД, мм. рт. ст.	± 149/90	± 160/95	> 160/95

Этиология. Различают генетически обусловленные (наследственные) и приобретенные формы СД. Согласно современным теориям наследственность обуславливается двумя или более генами (полигенный тип наследования), реализуется с участием эндогенных и экзогенных факторов. Установлено, что генетически обусловленные делятся на ИСД I и ИСД II.

Выявлена инфекция. Предполагается, что под влиянием некоторых вирусов (краснуха, эндемического паротита, Кокскаки, оспа и т.д.) может происходить избирательное повреждение /деструкция/ В-клеток панкреатических островков, которые имеют генетическую предрасположенность к такому повреждению.

Времена года, т.е. характер сезонности, в основном зимняя и ранняя весна.

Токсические вещества - Н-нитрозамины в кислых консервированных продуктах, табаке, родентициды и др.

Травмы (острые и хронические), инфекции, хирургические вмешательства.

Стресс (острый и хронический).

Некоторые патогенетические агенты HLA — системы, которые локализованы на 6-ой хромосоме антигена HLA системы, расположенные на D, DR, DQ локусах увеличивают предрасположенность к развитию СД I типа особенно агитены: DW3, DRW3, DW4, DRW4. Наличие В₈ и В₉ гаплотип увеличивает риск развития СД I типа 2-3 раза, наличие антигенов В₇ и В₂ увеличивает развитие СД-2.

Причинами СД II типа чаще могут быть — ожирение, атеросклероз, которые приводят к развитию СД при генетической обусловленности и протекать гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью. В развитии II типа определяющая роль принадлежит наследственности.

Патогенез. В основе патогенеза лежит относительный или абсолютный дефицит инсулина, также снижена чувствительность инсулинзависимых тканей.

При I типе имеет место нарушение секреции инсулина в обеих фазах, но содержание С-пептида в определенной степени сохраняется. Следует отметить, что этот показатель является показателем резервных возможностей поджелудочной железы. При I типе чувствительность инсулиновых рецепторов высокая, но инсулиновая активность крови увеличивается, что сопровождается положительной обратной реакцией на экзокринный инсулин. В основе I типа диабета лежит выработка антител к В-клеткам островков Лангерганса (цитотоксические, клеточно-повреждающие, иммунопреципитирующие, опсонизирующие), которые способствуют развитию инфильтрации → деструкции → гибели В-клеток. Эти изменения можно обнаружить еще до проявления клинических признаков СД I типа. Нарушениями гуморального иммунитета в патогенезе СД I типа является меньшее значение, тем не менее аутоантитела к островковым клеткам, а также антитела к инсулину и глутамат-декарбоксилазе в том или ином сочетании выявляются у большинства больных с СД I, а их тип уменьшается по мере увеличения длительности заболевания.

Глибель примерно 75% В-клетки приводит к снижению толерантности к глюкозе. Разрушение 80-90% функционально способных В-клеток приводит к клинической манифестации СД I типа.

В зависимости от патогенетических особенностей диабет I типа подразделяется на два подтипа: IA и IB. Подтип IA связывается с дефектом противовирусного иммунитета, поэтому патогенетическим фактором является вирусная инфекция, вызывающая деструкцию бета-клеток островков поджелудочной железы. При возникновении «вирусного» диабета в крови обнаруживаются циркулирующие аутоантитела к островковой ткани. Как правило, через 1-3 года антигена исчезают.

Диабет IB составляет 1-2% по отношению ко всем больным, страдающим диабетом. Этот подтип рассматривают как проявление аутоиммунного заболевания, что подтверждается частым сочетанием IB типа с другими аутоиммунными эндокринными и не эндокринными заболеваниями. Циркулирующие в островковой ткани аутоантитела обнаруживают до выявления клинического диабета и присутствуют в крови больных в течение почти всего периода болезни. Патогенез IB связывают с частыми генетически обусловленными дефектом иммунного надзора, т.е. с неполноценностью Т-лимфоцитов-супрессоров, которые в норме препятствуют развитию фораидных клонов Т-лимфоцитов направленных против тканейых клеток собственного организма.

Различие между IA и IB подтверждает приобретение при IA - HLA В, DR4; при IB - HLA В, DR3. Таким образом, подтип IA обусловлен нарушением иммунного ответа организма на некоторые экзогенные (вирусы), а IB - органоцитопатическое аутоиммунное заболевание.

Патогенетическая СД II типа представляет собой гетерогенную группу нарушений обмена веществ, именно это определяет его клиническое неоднородность.

В основе патогенеза II типа СД лежит нарушение секреции инсулина и уменьшение или снижение чувствительности инсулиновых рецепторов в инсулинзависимых тканях. При II типе имеет место резкое уменьшения секреции инсулина в I-ой фазе секреции, т.е. из-за уменьшения чувствительности глюкорецепторов В-клеток поджелудочной железы. В крови определяется норма или - гиперинсулинемия и плохая ответная реакция на экзогенно введенный инсулин, т.е. имеет место уменьшения или снижения инсулиновой реактивности. Патологическая структура СД II типа является инсулинорезистентностью (снижение опосредованной инсулином утилизации глюкозы тканями), которая реализуется на фоне секреторной дисфункции В-клеток.

Выделяют несколько механизмов развития секреторной дисфункции островного аппарата.

В норме секреция инсулина происходит периодически, короткими волнами, при этом определяются значительные колебания его уровня каждые 10-20 минут. Колебания восстанавливают чувствительность инсулиновых рецепторов

в норме. При СД II типа эти колебания отсутствуют и уровень инсулина бывает многократно повышен.

Значительной замедлен «ранний» секреторный выброс инсулина в ответ на увеличение уровня глюкозы в крови, т.е. I фаза фактически отсутствует 2-я фаза осуществляется в ответ на гиперинсулинемическое состояние, в тоническом режиме, и, несмотря на избыточность секреции инсулина, уровень гликемии на фоне инсулинорезистентности не нормализуется.

Секреция глюкоза осуществляется ациклически, т.е. его уровень возрастает при увеличении пищи, и наоборот.

Важную патогенетическую роль играет преждевременное опорожнение «агрегатов» великул В-клеток. Высокобложженный проинсулин не расщепляется до С-пептида и инсулина полностью и оказывает атерогенное действие на сосуды и вызывает атеросклероз при метаболическом синдроме.

Гиперинсулинемия и соответственно постоянное поступление избытка глюкозы в клетку сначала снижает чувствительность, а затем блокирует инсулиновые рецепторы, вместе с тем и подавляются пострецепторные механизмы. С одной стороны поступлению глюкозы и жир в организм накапливается в жировой ткани. Это в свою очередь еще больше усиливает инсулинорезистентность, с другой стороны нарушается липолиз, который способствует ожирению. В связи с постоянной гипергликемией секреция инсулина на протяжении многих лет держится на максимальном уровне. В конечной стадии В-клетки истощаются.

СД II - это прежде всего СД II с ожирением, т.е. СД II В. Под СД II без ожирения (СД II А) часто скрывается медленно прогрессирующий СД I тип, или латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA). По сравнению с IB эти больные несколько моложе, у них с трудом достигается компенсация СД, что называется максимальных доз сахароснижающих препаратов (ССП), что требует введения больших доз инсулинотерапии. В 70-80% случаев LADA удается обнаружить повышенные титры антител к островковым клеткам.

СД II тип (MOD) - это тип СД II врожденный у молодых, протекает чаще без ожирения.

Инсулинорезистентность превращает утилизацию клетками глюкозы, что обусловлено также недостаточностью белка транспортера - GLUT-4.

Дефицит инсулина сопровождается резким уменьшением объема веществ в первую очередь углеводного обмена и других. Нарушаются процессы гликолиза, синтеза гликогена, всасывание чего резко увеличивается содержание глюкозы крови после еды. Более длительная и выраженная инсулиновая недостаточность сопровождается усилением процессов глюконеогенеза, липолиза, протеолиза. Инсулинзависимых тканей, т.е. усиливается превращение глюкозы в инсулинзависимых тканях, фруктозы, полиоловый путь гликолиза, сопровождаются обременением сорбитом, фруктозой, которые в основном накапливаются в стенках сосудов, хрусталике, в нервной ткани, что способствует в дальнейшем развитию атрофии, нефропатии. Также усиливается гликолиз белков крови, т.е. по ходу сосудов (в мелких сосудах на базальной мембране накапливается в большом количестве гликопротеиды,

НВ, альбумин). Из-за нарушения обмена белков снижается продукция защитных белков, что способствует склонности к инфекциям и гликоху задержанию раны.

Тропический СД, связанный с недостаточностью питания:

- а) с фиброзальным ожогом подкожной жировой клетчатки
- б) без фиброзальности

Чаще развивается у детей и подростков и связан с безжировой недостаточностью и избытком характера для развивающихся стран, где используют в пищу пропущенные корнеплоды (кассава, маниок, маниок и др.), содержащие пинские глюкозы (глицерин). При их гидролизе в организме конечным продуктом является глюкоза, который может кумулироваться в организме и оказывать В-цитотоксическое действие.

И тп - явное ожоговое, анамнестическое. Основные признаки - гипергликемия и гликозурия. Развивается в основном до 35 лет, течение лабильное. Склонность к кетозам, компенсация только инсулинотерапией и диетотерапией.

По степени тяжести подразделяется на среднюю и тяжелую формы

- Средней характеризуется необходимостью в заместительной инсулинотерапии (независимо от дозы) при незначительном течении СД или наличии ретинопатии I, II, нефропатии I-III стадии, периферической полинейропатии без выраженного болевого синдрома и трофических язв.

- Тяжелая форма сочетается с ретинопатией II-III, нефропатией IV-V стадия, периферической нейропатией с выраженным болевым синдромом и наличием трофических язв, энцефалопатией, тяжелых проявлениях вегетативной нейропатии, склонность к кетозам, повторные комы, лабильное течение. При наличии перечисленных проявлений микроангиопатии, потребность в инсулине и уровень гликемии не учитываются.

II тип СД - начало постепенное, без проявлений декомпенсации. Больные чаще обращаются к другим специалистам по поводу фурункулеза к дерматологу, зуду во влагалище - к гинекологу, невропатологу - боли в ногах и т.д. Худеют незначительно, иногда прибавляют в весе, диагностируется случайно. Развивается у пациентов старше 40 лет, наблюдается частое сочетание с атеросклерозом, ожирением. Иногда заболевание дебютирует гипертонической болезнью. Течение стабильное, без склонности к кетозам и гипогликемическим состояниям на фоне только диеты или в сочетании с ССП.

По степени тяжести разделяют:

- Легкая форма характеризуется возможностью компенсации только диетой, возможным сочетанием с ретинопатией I ст., нефропатией. I ст. преобладающей нейропатией.

- Средней тяжести - компенсация с помощью ССП, сочетание с ретинопатией II, нефропатией III-IV ст., преобладающей нейропатией

- Тяжелая форма - компенсация достигается с помощью ССП или периодическим введением инсулина. Сочетается ретинопатией II-III ст. и нефропатией IV-V ст., также проявления периферической и вегетативной нейропатии, энцефалопатии. Иногда, тяжелой форму диабета диагностируют у

больных, компенсирующихся диетой, при наличии вышеперечисленных проявлений микроангиопатии и нейропатии.

Состояние углеводного обмена характеризуется компенсацией, субкомпенсацией и декомпенсацией.

- Компенсация - это такое течение СД, при котором под влиянием лечения достигнута нормогликемия и гликозурия

- субкомпенсация - течение диабета, сопровождающееся умеренной гипергликемией (гликемия не более 13,9 ммоль/л, гликозурий < 50 г/сутки и отсутствием ацетонурии)

- декомпенсация - течение диабета, при котором количество глюкозы в крови > 13,9 ммоль/л, в моче > 50 г/сутки и при наличии кетоза.

Метаболический синдром (МС)

МС является предпосылкой СД II и отягчается от последней отсутствием стабильной гипергликемии, поскольку инсулинорезистентность в этой стадии может преодолеваться за счет гиперинсулинемии. Снижение массы тела за счет расширенных физических нагрузок и декарбонной диеты может уменьшить риск СД II на 50-50%, даже в этой стадии.

МС включает следующие основные компоненты:

- инсулинорезистентность
- гиперинсулинемия и высокий уровень С-пептида
- нарушения толерантности к глюкозе (НТТ)
- гипертриглицеридемия
- снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) или повышение (ЛПНП)
- абдоминальный тип ожирения
- артериальная гипертензия
- гиперацидность у женщин
- часто повышенное содержание HbA1c и фруктозамина, микроальбуминурии, нарушение турнивого обмена, гипернатриемия полицистемия.

Литература:

1. «Эндокринология» Москва 2000г.-Джован И.И., Мешинченко Г.А., Фадеев В.В.
2. «Руководство по эндокринологии» Москва 1996, 2002г.-Старкова Н.Г.
3. «Эндокринология» Москва 1999г.-Потехкин В.В.
4. «Патология эндокринной системы» Винтон, Санкт-Петербург 2001г.-Вильям М., Кеттлер, Рональд А. Арун.
5. «Диагностика болезней внутренних органов» Ожороков Н.А. Руководство, Москва 2000г. Том 2
6. «Лечение болезней внутренних органов» Ожороков Н.А. Руководство, Москва 2002г. Том 2.

ЛЕКЦИЯ №4

Тема: Сахарный диабет: острые осложнения СД
Гипогликемическая и кетоацидотическая кома. Принципы лечения сахарного диабета.

Цель:

- объяснить принципы лечения I и II типов сахарного диабета
- осложнения инсулинотерапии
- кетоацидотическая и гипогликемическая кома как острые осложнения сахарного диабета

Задачи:

- обучить основным принципам лечения больных в зависимости от типа
- осложнений инсулинотерапии и пути их устранения
- диагностировать кетоацидотическую и гипогликемическую кому и оказать первую необходимую неотложную помощь.

Ожидаемые результаты:

Студент должен знать и уметь:

- основные принципы лечения I и II типов сахарного диабета
- осложнения инсулинотерапии
- острые осложнения сахарного диабета: кетоацидотическую и гипогликемическую кому
- уметь диагностировать и оказать первую необходимую, неотложную помощь

Содержание и основные вопросы:

- принципы лечения сахарного диабета
- осложнения инсулинотерапии
- кетоацидотическая кома (этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение)
- гипогликемическая кома (этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение)

ТЕКСТ ЛЕКЦИИ

Основные принципы лечения СД заключаются в следующем:

- достижения стойкости компенсации СД
- восстановление или сохранение трудоспособности
- нормализация массы тела
- профилактика осложнений (острых и хронических)

Основные звенья лечения СД:

- диета
- индивидуальное физическое нагрузки

- ССП + инсулин
- обучение больных

Диета может быть самостоятельным видом терапии больных с легкими и латентными формами болезни, лиц с предиабетом. При разработке диеты необходимо учитывать следующие моменты:

- полноценный физиологический состав пищевых ингредиентов;
- расчет суточного рациона с учетом массы тела, возраста, пола, профессии;
- исключение легкоусвояемых рафинированных углеводов;
- ограничение животных жиров в пользу растительных и с дополнительным включением продуктов, богатых липофильными веществами растительной клетчатки;
- строгий режим приема пищи в течение дня с постоянным одинаковым количеством углеводов (особенно при инсулинотерапии);
- ограничение или исключение алкоголя.

Диета по Пензенеру – стол №9

9-стол	9 «А» стол (с ожирением)	9 «Б» стол (с неалкогольной)
↓	↓	↓
100 гр. белка	90 г. - белок	120 г. - белок
300 гр. жиров	200 гр. - жиров	400 г. - жиров
70-80 гр. жир.	70 г. - жир	80 г. - жир

Питание 5-6 раз в сутки

I вариант	II вариант
I - 25%	I - 30%
II - 10-15%	II - 10-15%
III - 25%	III - 30%
IV - 10-15%	
V - 25%	
VI - 10-15%	

Соотношение углеводов/жир/белок – 60:24:14%

Iг белок выделяет - 4 ккал тепловой энергии

Iг жир - 9 ккал

Iг углеводов - 4 ккал

Например: Суточная потребность в энергии 2250 ккал, углеводов – 60%,

т.е.

2250 : 60 = 3750 ккал

100

1350 ккал : 4 ккал = 337г. углеводов.

Соль до 6г/сутки

Сахарная непереносимость пищи - углеводы + 50% введенный белок в граммах. Диета СД I типа преимущественно расчитывает количества хлебных единиц (ХЕ), который необходим для определения инсулина, вводимого перед каждым приемом пищи.

Больным II типом называют ССД при отсутствии эффекта диетотерапии и режима физической активности.

Существуют 2 группы препаратов: сульфаниламиды и бигуаниды, разноточность по механизму действия, строением и клинической эффективности.

Режим дозированных физических нагрузок. Дозированные физические нагрузки (ДФХ), ходьба, бег, езда на велосипеде) оказывают благоприятное влияние на общее самочувствие и на состояние углеводного обмена.

Показаниями для физических нагрузок являются:

- 1) уровень гликемии в течение суток в пределах компенсации;
- 2) АД в пределах возрастных норм;
- 3) отсутствие хронической коронарной недостаточности;
- 4) отсутствие геморагий на глазном дне.

Алгоритм лечения II типа СД.

- 1) Строгая низкокалорийная диета.
 - 2) Средства ингибирующие всасывание глюкозы (акарбоза, Гурема).
 - 3) Физические нагрузки, при неэффективности - пероральные ССД.
- Показания к назначению сульфаниламидных препаратов
- ИНСД с н.м.т. легкой и средней тяжести формы
 - ИНСД в возрасте > 35-40 лет
 - ИНСД с несомненно избыточной массой тела, средней тяжести форма

Механизм действия

- стимуляция секреции эндогенного инсулина
- уменьшает образование глюкозы печеночной тканью, также уменьшает выработку глюкогена

- повышает чувствительность инсулиновых рецепторов в инсулин-зависимых тканях на рецепторном и пострецепторном уровне.

Почта вес ССД метаболизируется в печени и выводится через почки

- гликазиды - ССД + антипрогестор (динабест) начало действия - через 30 мин.

пик - 2-3 ч, продолжительность - 12ч.

- гликазид (глюкозид) - 95% выводится кишечником, 5% почками
- начало действия 45 мин. пик - 2ч, продолжительность - 6-8ч.
- глипизид (инглизид) - полностью метаболизируется и выводится почками
- начало - 10-30 мин. пик - 1,5ч, продолжительность - 8-10ч. Назначают 2-4 раза в день

- глимерид (акарбоза) - понижает панкреатический эффект, задерживает в стимуляции В-клеток, оказывает инсулинотропное действие. Увеличивает

транспортировку глюкозы в мышечной, жировой ткани, акарбоза уменьшает инсулинорезистентность. Важным преимуществом является прием 1 раз в сутки в дозе от 1 мг до 6 мг/сутки

- репатиния (новонорм) - быстро всасывающийся и оказывающий действие в течение 1-1,5 ч, желательно назначать на прием пищи, уменьшает пострадиальную гликемию.

- глибенкламид (маннит и др.) - начало через 40 мин, пик - 2ч, продолжительность - 10 ч, начинают с 1/2 таб. последовательно увеличивают до 1,5 мг/сутки, также существуют микроинсулиновые формы в дозировке 1,75 и 3,75.

Побочные действия: аллергические реакции, (сух, крапивница, отек Квинке, лейкоцитопения, гипохромная анемия, тошнота, рвота, иктеричность кожи).

Противопоказания:

Кома, беременность, лактация, аллергия к ним, почечная и печеночная недостаточность, гипотония.

Витрумин. В настоящее время широко распространение получили диетитибигуаниды - метформин (глюкофак, синфор), при применении метформина - лактат-ацидоз развивается исключительно редко (2,4 случая на 1 млн. больных в год).

- снижение инсулин резистентности, путем повышения чувствительных тканей к инсулину, увеличение числа инсулиновых рецепторов;

- подавление печеночного глюконеогенеза, усиление гликолиза и гликолиза

- замедление резорбции глюкозы в кишечнике
- подавление аппетита

- нормализация липидного спектра (уровень триглицеридов падает на 20-50%, холестерин - 10%, СЖК-17%, содержание ЛПВП увеличивается на 28%, липолиз замедляется на 25%)

- улучшение фибринолиза и снижение агрегационных свойств тромбоцитов (подавляет ингибитора активатора тканевого плазминогена-1).

Показания. СД II тип с ожирением III-IV ст.

Действует 6-8 ч. Репар-форма - 10-12 ч. Начинают с 250-500 мг до 4-х 2-3 раза в сутки, 850 мг. 2 раза в день. Контроль уровня сахара 2 раза в год, но немедленно при появлении мышечных болей. Иногда нарушается всасывание Витамин В12 в желудочно - кишечном тракте.

При лечении I типа СД применяется инсулинотерапия.

Показания к инсулинотерапии:

- СД I типа;
- Панкреатэктомия;
- Невозможность добиться компенсации СД с помощью диетотерапии при беременности и при ее планировании;
- СД 2 типа - гипертоническая кома и прекома;

- явные признаки дефицита инсулина, такие как прогрессирующее снижение массы тела и кетонаурия;

- хирургические вмешательства, острые макроваскулярные осложнения (инсульт, инфаркт миокарда, гангрена и пр.), инфекционные заболевания;

- уровень С-пептида в плазме крови ниже 0,2 нмоль/л на фоне внутривенной пробы с глюкагоном;

- уровень гликемии натощак более 15 ммоль/л у лиц преддиабетическим ИНСД;

- отсутствие стойкой компенсации, несмотря на назначение максимальных суточных доз ССП;

- быстрое прогрессирование поздних осложнений СД.

Препараты инсулина различают на свиные, говяжьи, смешанные человеческие, предпочтительно отдают инсулином человека. В ряде европейских странах почти 100% больных с 1 типом получают человеческие инсулины, а в Канаде и США около 80-90%. Последние не обладают антигенными свойствами и не вызывают выработку антител. Свойой отплевается одной аминокислотой, бачин - 3 аминокислотами, что и обуславливает высокую иммуногенность активного. По этой причине во многих странах отказались от применения говяжьих инсулинов.

По степени очистки инсулины подразделяют на препараты, полученные по обычным технологиям, в которых примесь проинсулина составляет 10000 молекул на 1 млн. молекул инсулина, монокомпонентные (500-1000 молекул), улучшенные монокомпонентные (около 50 молекул) и монокомпонентные (менее 10 молекул). Практически все зарубежные фирмы (Ново-Нордиск, Эли Лилли, Хекст Ливинг) производят только монокомпонентные инсулины. По длительности сахароснижающего действия выделяют инсулины короткого, среднего продолжительности и длительного действия.

В последние годы широкое клиническое применение получили препараты комбинированного действия, которые представляют собой смесь инсулинов короткой и средней продолжительности действия. Таких препаратов относят к человеческим инсулинам фирмы «Хекст» (Терманна): а) Комб-и-инсулин (50% короткого и 50% базального инсулина); б) депо-и-инсулин (25% и 75%); в) депо-15-инсулин (15% и 85%). Фирма «Ново-Нордиск» (Дания): а) актрафид (содержит 30% актрапида и 70% протогена), «Эли Лилли» США: (от 10 до 40% короткого) и НТХ инсулин (от 80% до 60%).

Расчет дозы исходит из следующих данных:

- уровень гликемии;
 - время суток;
 - предпологаемое количество углеводов (ХЕ), содержащихся в пище, которую будет принята после следующей инъекции, и их форма;
 - физическая активность до и после еды.
- В форме подкалорийного желя (ПЖЖ) взрослого человека секретрует 35-40 ЕД/сутки, что составляет 0,6-1,2 ЕД/кг/сут. Эта секреция подражает на пищу и базальную. Пищевая секреция инсулина соответствует потребности пользу уровня глюкозы. Количество

постбазального инсулина примерно соответствует количеству принятых углеводов - около 1-1,5 ЕД на 10-12 г углеводов (1 ХЕ).

Базальная секреция инсулина обеспечивает оптимальный уровень гликемии и анболизма в интервалах между едой и во время сна. Базальный инсулин секретруется со скоростью примерно 1 ЕД/ч, при длительной физической нагрузке и голодании она уменьшается до 0,5 ЕД/ч. На пищевой инсулин приходится не менее 50-60% суточной инсулинопродукции, на базальный 40-50%.

Лечение больных с вновь выявленным СД начинают с пробного введения короткого действия инсулина. С этой целью производится расчет дозы инсулина, которая осуществляется различными способами. Суточная доза инсулина для каждого больного индивидуальна. Исследования с помощью глюкометра показали, что у больных с вновь выявленным диабетом суточная доза составляет 0,5 ед/кг, в течение «медового месяца» - 0,3-0,4 ед/кг, а у длительно больных - 0,6-0,7 ед/кг. Если суточная доза равняется 1 ед/кг и более, ее необходимо уменьшить на 20-30%. Игнорирование этого правила приводит к хронической передозировке инсулина.

При определении по уровню гликемии необходимо производить расчет инсулина: 1 ед. инсулина утилизирует 0,28 ммоль/л сахара в крови при гликемии > 8,3 ммоль/л.

В клинической практике применяется интенсивная и традиционная инсулинотерапия. Интенсивная инсулинотерапия наиболее приближена к физиологической секреции инсулина, которая осуществляется частыми подкожными введениями инсулина короткого действия перед каждым приемом пищи и применением инсулина средней продолжительности действия (утром и вечером), которая обеспечивает базальную секрецию инсулина и не должна превышать половины всей вводной дозы за сутки.

Особенностью традиционной инсулинотерапии является отсутствие быстрого приспособления дозы инсулина к уровню гликемии, наблюдающемуся в течении дня в зависимости от приема пищи, а также физических нагрузок. Наиболее приемлема для традиционной инсулинотерапии использовать стандартные смеси инсулина короткого действия (ИКД) и инсулина среднего действия (ИСД).

При введении перечисленных препаратов наблюдается два пика сахароснижающего эффекта. Первый (за счет короткого действия) через 2-3 часа и второй (за счет пролонгированного инсулина) через 6-7 ч.

Комбинированный вводит 2 раза в день. В последние годы широкое распространение получили интенсивная инсулинотерапия, осуществляющаяся с использованием шприц-ручек, имеющих длину 0,36-0,4 мм, инъекции почти безболезненны.

Отдельно следует рассмотреть вопросы применения инсулина у больных 2 типом СД. Так называемая «вторичная» резистентность к поровальным ССП у больных ИНЗСД связана с уменьшением количества В-клеток при длительном течении более 10-15 лет. При этом базальный уровень инсулина

находиться в пределах нормы, однако в ответ на стимуляцию (глюкагон, пробный завтрак, глюкоза) отмечается гипонатриемия, которая и является причиной контролируемой гипергликемии. Многочисленные исследования показали, что если пероральная терапия не позволяет компенсировать углеводного обмена, необходимо назначить комбинированную терапию. Предпочтительно применять препараты средней продолжительности действия, которые вводятся на ночь в (22-23%), инсулинотерапия начинается с малых доз (не более 6-8 ЕД), увеличивая на 2 ЕД через каждые 2-3 дня до тех пор, пока индивидуальное по уровню глюкозы. Доза ССП подбирается.

Осложнения инсулинотерапии:

- гипогликемия;
- аллергические реакции;
- инсулинозависимость;
- постоянные инъекции инсулина;
- постоянные инъекции инсулина;

Значение самоконтроля в лечении СД. Система самоконтроля больных СД предусматривает их ознакомление с основными клиническими синдромами, признаками лечения заболевания, предельного врача, показателями гликемии, глюкозы, ацетонургии, определяемыми с помощью простых полуколичественных и количественных методов. Больные должны контролировать массу тела и знать пределы ее допустимых колебаний.

Коматозные состояния при СД.

Кетоацидотическая кома — грозное осложнение СД, которая является следствием резко выраженной инсулиновой недостаточности и снижением утилизации глюкозы тканями, что приводит к тяжелому кетоацидозу, нарушению всех видов обмена веществ, расстройству функции всех органов и систем, в первую очередь нервной системы и потере сознания.

Этиология.

- Несвоевременное распознавание СД и отсутствие инсулинотерапии;
- недостаточное введение инсулина;
- ошибка препарата инсулина, использование малоэффективного инсулина;
- временное прекращение инсулинотерапии;
- увеличение потребности в инсулине, обусловленное беременностью, интеркуррентными инфекциями, отравлением, хирургическими вмешательствами, травмой, длительным назначением глюкокортикоидов, дуретиков;
- нервно-эмоциональное и физическое перенапряжение;
- губное нарушение диеты.

Патогенез. В условиях выраженного дефицита инсулина снижается поступление глюкозы в клетки, т.е. ткани испытывают энергетический голод.

В связи с этим включаются механизмы, приводящие компенсаторному увеличению гликемии: наблюдается гиперсекреция контринсулярных гормонов: СГТ, глюкагон, кортизол, адреналин, которые способствуют:

- гиперсекреции глюкагона, глюкагонотоксическая липолиз. Эти процессы способствуют гипергликемии, но в связи с дефицитом инсулина глюкоза не может проникнуть в клетки тканей и включается в процесс образования энергии, клетки продолжают испытывать энергетический голод. Для обеспечения клеток энергией и под влиянием контринсулярных гормонов активируется процесс липолиза, что способствует образованию свободных жирных кислот (СЖК), которые становятся источником энергии для мышц, кетонные тела также образуются из СЖК и в определенной степени становятся источником энергии для головного мозга. Однако, в условиях дефицита инсулина отмечается чрезмерное образование кетонных тел из СЖК и развивается кетоацидоз.

-преждевременное накопление кетонных тел в крови, развитие кетоацидоза.

В норме кетонные тела не превышают 100 ммоль/л, в моче обнаруживаются лишь следы. При развитии гиперкетонемической комы в пеницилинотерапии требуется острое количество кетонных тел (до 1000 ммоль/л в сутки), что превращает возможность их утилизации и выведения почками. В связи с анурией резко уменьшается экскреция кетонных тел, что способствует кетоацидозу.

-тяжелые электролитные нарушения и нарушения водного баланса.

Происходит дефицит K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , P^{3-} , развития обезвоживания, дефицит жидкости может составлять 4-8 литров.

-тяжелые нарушения функции всех органов и систем.

Вышеизложенные патогенетические факторы приводят к дальнейшему к нарушению функции сердечно-сосудистой системы, нервной системы, печени, почек и развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) и в конечном итоге потере сознания.

В заключение следует подчеркнуть, что недостаточность инсулина и повышенная секреция контринсулярных гормонов являются основной причиной следующих метаболических нарушений при гиперкетонемической коме:

- гипергликемия
- кетонная ацидозация и внутрисосудистая гипоксия
- гипокальциемия с осмотическим диурезом и дефицитом ионов K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , P^{3-} , Mg^{2+}
- липолиз и гиперлипидемия
- метаболический ацидоз.

Клиника. Кома развивается медленно, в течении 1,5-2 дней и более.

Иногда при острых состояниях может развиваться относительно быстро.

1. Стадия умеренного кетоацидоза
2. Стадия гиперкетонемической прекомы
3. Стадия гиперкетонемической комы.

В первой стадии наблюдаются следующие клинические синдромы: вялость, сонливость, общая слабость, утомляемость, снижение аппетита, тошноту,

неопределенные боли в животе, жажду, сухость во рту, учащение мочеиспускания, шум в ушах, головная боль. При осмотре кожа сухая, язык сухой, запах ацетона во выдыхаемом воздухе, мышца гипотонична, пульс частый, тоны сердца приглушены, иногда аритмичны. Лабораторные данные: гипергликемия до 18-20 ммоль/л, кетонемия до 5,2 ммоль/л, кетонурия, незначительная гиперкальциемия, КЩР почти не нарушено, $pH < 7,3$.

Вторая стадия характеризуется состоянием нарастающего кетоацидоза и резкого обострения всех симптомов СД. Наблюдается спутанная клиническая симптоматика, заторможенность, резкая сонливость, на вопросы отвечает не совсем по существу. Усиливается тошнота, рвота, иногда «кислой» рвотой, полное отсутствие аппетита, боли в животе различного характера («исподполитонит», одышка, частое мочеиспускание. При осмотре: кожа сухая, черты лица заострены, глаза запавшие, губы и язык сухие, в ушах рта заедки, тонус мышц резко снижен, дыхание глубокое и шумное, с резким запахом ацетона в выдыхаемом воздухе (дыхание Куссмауля), пульс частый, малого заполнения, тоны сердца глухие, живот втянут, в дыхании участвует отграничено, сухожильные рефлексы снижены. Лабораторные данные: лейкоцитоз, уменьшения $СО_2$ в моче альбуминурия, цилиндурия, микрогематурия, кетонурия, глюкозурия. Гипергликемия достигает 20-30 ммоль/л, осмолярность плазмы >320 Мосм/л, гипонатриемия (<120 ммоль/л), гипокальциемия (<4 ммоль/л), увеличивается мочевины, креатинин (за счет каталонизма белков), pH колеблется 7,35 - 7,1. При $pH < 7,1$ появляется дыхание Куссмауля.

Если в этой стадии больному не оказывается экстренная помощь, то в течение 1-2 ч. развивается кома.

Третья стадия самая тяжелая степень диабетического кетоацидоза, проявляющаяся полной потерей сознания. Клиника: сознание полностью утрачено, шумное дыхание Куссмауля, резкий запах ацетона изо рта, кожа сухая, холодная, температура снижена, зрачки сужены, сухожильные и периостальные рефлексы почти отсутствуют, пульс учащен, нитевидный, АД резко снижено, иногда не определяется, тоны сердца глухие, неровно ритм («галоп»), живот вдут, брошенная стенка напряжена, печень плотная, увеличена при пальпации. Мочеиспускание непроизвольное, может быть олигурия или анурия. Лабораторные данные: лейкоцитоз, увеличение $СО_2$, изменения в моче такие, как в прекоме, гликемия более 30 ммоль/л, увеличение мочевины, креатинина, выраженная гипокальциемия и гиперкальциемия, pH до 7,1 и ниже, метаболический ацидоз.

Показатель pH меньше 6,8 несовместим с жизнью, при котором подпадается сердечнолегочный центр, что приводит к коллапсу.

Лечение.

Стабилизация жизненно важных функций	При необходимости ИВЛ
Регидратация	За 1-й час 1 литр изотонический раствор, за 2-й и 3-й час 500 мл изотонического раствора, после чего по 300 мл в час. При гликемии <14 ммоль/л, переходят на переливание 10% раствора глюкозы.
Катетеризация мочевого пузыря	Для контроля за ретирационной терапией и состоянием почек.
Анализ крови	Определяют уровень электролитов, гликемии, креатинина, показатели КЩР, печеночных ферментов, $СО_2$, аммиака и липазы, серповидную систему крови. Уровни гликемии, K^+ , Na^+ исследуются каждые 30-60 мин, показатели КЩР каждые 2-3 часа.
Инсулинотерапия	Начальная доза 10 ЕД ИКД в/в или 16 ЕД ИКД глубоко в/м. В дальнейшем вводится по 6 ЕД ИКД в час в/в через инфузор или в/м глубоко.
Восполнение дефицита K^+	Зависит от исходного уровня K^+ в функционального состояния почек, при уровне $K^+ < 3$ ммоль/л перебивается 3-4% 4% раствора KCl , при концентрации 3-4 ммоль/л 2% в/в, при 4-5 ммоль/л - 1,5% в/в.
Выводит Na	Противопоказан при $pH > 7,1$.
Желудочный зонд	При гиперолае существует опасность аспирации
Центральное венозное давление (ЦВД)	Определение ЦВД позволяет оценивать сердечную функцию и эффективность проводимой ретираляции
Антибиотики	При кетоацидозе локоракта свидетельствует о наличии инфекции
Выяснение причин декомпенсации СД	Инфекция, острая хирургическая патология, инфаркт миокарда, прекращение введения инсулина и т.д.

Летальность при диабетическом кетоацидозе - кроме ранее составленной 25%. С развитием инсулинотерапии этот показатель снизился до 5-15%. В 10% случаев летальность связана с инфарктом миокарда в 33% - инсульта. Другими причинами могут стать шок, аспирационная пневмония. С закупоркой дыхательных путей, шоковые легкие, леточные моты, который наиболее часто развивается у детей эмболии и отек

Пиногликемическая кома. Кома развивается вследствие резкого снижения содержания глюкозы в крови и выраженного энергетического дефицита в головном мозге. Этиология. Причиной могут быть:

- Передозировка инсулина или ССП, ов, несвоевременный прием пищи после инъекции инсулина или недостаточности содержания углеводов в пище;
- повышение чувствительности к инсулину у больного СД (при диабетической нефропатии, употреблении алкоголя, снижение функции надпочечников, снижение инсулиновой ингибирующей функции печени);
- компенсаторный гиперинсулинизм на ранних стадиях СД;
- интенсивная физическая нагрузка;
- применение саллицилатов, блокаторов на фоне инсулинотерапии или лечения ССП.

Патогенез. В основе гипогликемической комы лежит снижение утилизации глюкозы клетками ЦНС и выраженный энергетический дефицит. Недостаток глюкозы сопровождается снижением потребления кислорода клетками ЦНС и даже при достаточном насыщении крови кислородом. В первую очередь страдает кора, затем подкорковые структуры, в последующем мозжечок и что приводит к выбросу в кровь катехоламинов и вызывает соответствующую вегетативную симптоматику. Для компенсаторного усиления глюкозы происходит выброс контринсулярных гормонов: СТГ, глюкагон и кортизол. Длительная гипогликемия может сопровождаться не только функциональными, но и морфологическими изменениями вплоть до отека и некроза отдельных участков мозга.

Клиника. Развивается быстро, в течение нескольких минут, однако, в развитии можно выделить прекоматозный период.

Прекома характеризуется следующими симптомами: появление резкой слабости, чувство голода, потливости, головокружение, сердцебиение, утомляемость, дрожание рук, онемение губ и языка, дрожание пальцев по типу алкогольного опьянения или психоза с галлюцинациями, бредом, дезориентацией во времени, возможно, появление судорог.

Ком. При коме сознание утрачено, кожа влажная, появление судорог и суживание зрачков, рефлексы повышены, зрачки расширены, дыхание обычное, пульс и АД особо не меняется, живот безболезненный, не напряжен. По мере прогрессирования комы наблюдается арефлексия, прекращается потоотделение, нарушается дыхание (дыхание Чейн - Стокса), АД снижается, нарушается ритм сердца, что способствует остановке дыхания. Опасным для жизни состоянием при гипогликемии является отек головного мозга, который проявляется менингеальными симптомами, рвотой, повышением температуры тела, нарушением дыхания и сердечными аритмиями.

- Последствия гипогликемической комы:**
- близкие - гемипарезы, гемиплегия, афазия, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения;
 - отдаленные - через несколько дней, месяцев развивается энцефалопатия, эпилепсия, паркинсонизм.

Лабораторные данные: гипогликемия $< 3 \text{ ммоль/л}$, в моче нет глюкозы и ацетона.

Лечение 1) Введение 40% раствора глюкозы в/в в количестве 50 мл, введение глюкозы необходимо продолжать, вплоть до купирования комы и нормализации гликемии, хотя не требуется более 100 мл.

2) Введение глюкагона в количестве 1 мг в/м или п/к. Через несколько минут гликемия нормализуется

Литература

1. «Эндокринология» Москва 2000г.-Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.
2. «Руководство по эндокринологии» Москва 1996, 2002г.-Старкова Н.Г.
3. «Патогенетология эндокринной системы» Вино, Санкт-Петербург 2001г.-Видаль М., Китайли, Рональд А. Аруи
4. «Диагностика болезней внутренних органов» - Ожороков Н.А. Руководство, Москва 2000г. Том 2.

Тема: Заболевания надпочечников

Цель:

- хроническую недостаточность коры надпочечников (этиология, патогенез, клинические проявления, диагностические и лечебные)

Задачи:

- обучить роли гормонов коры надпочечников в процессах адаптации и метаболизме
- этиопатогенетических факторов, клиника, диагностика и лечение хронической недостаточности коры надпочечников

Ожидаемые результаты:

Требования к студентам.

- О биологических эффектах гормонов коры надпочечников в норме и при патологии
- Этиологию, патогенез, клинических проявлений, диагностику и лечебные мероприятия при хронической недостаточности коры надпочечников

Содержание и основные вопросы:

- Метаболизм и биологическое действие гормонов коры надпочечников
- Хроническая недостаточность коры надпочечников: этиология, патогенез, клиника, диагностика и принципы лечения

ТЕКСТ ЛЕКЦИИ

Надпочечники сложная парная железа внутренней секреции, которая участвует в адаптации организма, т.е. реагирует на любое стрессовое состояние (перехождение, инфекция, травма, инсоляция и т.д.), особенно ее корковая часть. Полное удаление корковой части приводит к смерти. Надпочечники располагаются над верхними полюсами почек, в забрюшинной клетчатке. На уровне Т-ХI и L-I позвонков. Масса надпочечников примерно по 4 г (независимо от пола и возраста).

Каждая железа кровоснабжается тремя артериями, которые являются ветвями дорсальной артерии. Такое кровоснабжение увеличивает риск развития инфаркта надпочечников.

Интерстиция осуществляется за счет парасимпатической и симпатической нервных волокон, которые в медиальной части образуют сеть, распространяющуюся в сторону (начиная с корковой части) мозгового слоя, где регулируют секреторную деятельность клеток.

Правая надпочечниковая вена впадает в нижнюю полую вену, левая в левую почечную вену.

Надпочечники состоят из двух частей: коркового и мозгового вещества. 90% - составляет корковая часть и состоит из 3 физиологических зон: наружная - клубочковая зона (15%), центральная - пучковая зона (75%), внутренняя - сетчатая (10%).

В коре вырабатывается около 50 различных стероидных соединений и только небольшая часть является биологически активной. Так из глюкокортикоидов - кортизол, кортикостерон. Из минералокортикоидов - альдостерон и дезоксикортикостерон, глюкокортикоиды выделяются в пучковой, минералокортикоиды в клубочковой зоне. А сетчатой зоне выделяются мужские гормоны (андростендион, андростендион, тестостерон) и женские половые гормоны (эстрадиол, эстрон, прогестерон).

В некоторых случаях надпочечники располагаются атипично: в почечной паренхиме, селезенке, ретроперитонеальной зоне, по ходу аорты, в тазовой кости, в семенном канатике, в широкой связке матки и в др.).

Корковая часть свойственно - процесс регенерации.

Гормоны корковой части имеют стероидную структуру и образованы из 17C (углерод) атомов (циклопентанотригидрофентиненовое ядро). До настоящего времени выявлено около 8 активных гормонов, но самые активные это - кортизол (гидрокортизон), кортикостерон, альдостерон. Кортикостерон является предшественником альдостерона, поэтому частично синтезируется в клубочковой зоне. Кортикостероиды в основном синтезируются из уксусной кислоты и холестерина с участием аскорбиновой кислоты. Холестерин накапливается в липидных каплях. В ответ на стероидотенные стимулы холестерин доставляется к митохондриальной мембране, с помощью специального белка «STAR».

В митохондриях происходит превращение холестерина в претенолон, являющийся предшественником всех стероидных гормонов. Его синтез многоступенчатый процесс. В разных зонах коры надпочечника претенолон подвергается различным превращениям. В клубочковой зоне он преобразуется в основном в прогестерон и далее в 11-дезоксикортикостерон (ДОК), а в пучковой - в 17α-оксипрогестерон, служащий предшественником кортизола, андростена, эстрогена. На пути синтеза кортизола и 17α-оксипрогестерона образуются 17α-оксипрогестерон, который последовательно гидроксилируется 21 и 11β гидроксигруппами в 11-дезоксикортизол, а затем (в митохондриях) в кортизол (гидрокортизон, или соединение F).

Основным продуктом клубочковой зоны является альдостерон, путь синтеза включает промежуточные этапы образования прогестерона, ДОК, кортикостерона (соединение В) и 18-оксикортикостерона, 18-оксикортикостерон под воздействием митохондриальной 18-оксистероидальдегидогеназы приобретает альдегидную группировку. Этот фермент присутствует только в клубочковой зоне, с другой стороны в ней отсутствует 17α-гидроксигеназа, что препятствует образованию кортизола.

Главными андрогенами надпочечников являются ДГЭА (дегидроэпиандростерон) и ДГЭА-С (дегидроэпиандростерон-сульфат), андростендион и тестостерон. Главными андрогенами являются ДГЭА и

ДЭА-С, которые синтезируются с участием фермента 17 α -гидроксикала, которая отсутствует в клубочковой зоне. Все альдостероны превращаются в тестостерон. Однако надпочечниковые альдостероны могут служить источником эстрогенов, образуемых в подочечной жировой клетчатке, волосных фолликулах, молочной железе.

Секрета и синтез глюкокортикоидов и альдостерона регулируется непосредственно АКТГ, секрет которого регулирует кортикотропин рилин-гипоталамуса. Альдостерон регулируется юкстагломерулярным аппаратом почек, т.е. ренином, между ренином и альдостероном существует обратная связь. Альдостерон также стимулируется тироксинами, тиреоидином и частично АКТГ.

Стероидные гормоны из надпочечников попадают в кровь и связываются с транскортином — белками крови.

- 1) специфические: — транскортин (кортизол 80% связанный с транскортином) — кортикостероиды, связывающий белок глобулин (КСГ), сывороточный глобулин — связывает половые гормоны (тестостерон, эстроген и т.д.)
- 2) неспецифические: — альбумины, эритроциты, ферменты, антитела крови, сывороточный альбумин — 10% (13% кортизол и 47% альдостерон). С лимфоцитами — 2,4%, с тромбоцитами — 2%, с эритроцитами — липидная часть мембран.

Метаболизм кортикостероидов

Метаболизм кортикостероидов в основном происходит в печени, и они являются гидрофильными соединениями, фильтруются почкой. Происходит конъюгация с глюкуроном или сульфатом. Около 70% конъюгированных стероидов экскретируется с мочой (в виде 17-ОКС), 20% — с калом, а остатки выводятся через кожу. Небольшая часть выводится в свободной форме. Несмотря на то, что в свободной форме определяется 1% от всей суточной продукции гормонов, объем этой фракции отражает последнее наиболее актуально. Первый полуэлиминационный период 70-120 мин.

Альдостерон в основном 90% метаболизируется в печени, и очень быстро удаляется из крови почками (первый полуэлиминационный период до 15 мин), где превращается в глюкуроны и экскретируется с мочой.

Андрогены выделяются с мочой в виде метаболитов — 17-КС. У женщин 17-КС образуется только за счет андрогенов надпочечников.

У мужчин 2/3 — за счет надпочечников. 17-КС состоит из α и β фракций, α фракция образуется за счет надпочечников и андрогенов надпочечников, β — только за счет надпочечных фракций. В норме α -фракция составляет 85-95%, β -фракция — 5-15%.

Биологическое действие гормонов надпочечников.

Минералокортикоиды — действуют на реабсорбцию и абсорбцию ионов Na^+ и выделение ионов K^+ и H^+ эпителиальных клетках собирательных канальцев

почек, спонгиоза и потовых желез, слизистой оболочки клеток, мочевого пузыря и кожи. В результате действия альдостерона происходит выделение K^+ из клеток и захват Na^+ скелетными мышцами, миокардом, почками и др. стимулирует транспорт ионов Na^+ через клеточную мембрану и повышает уровень клубочковой фильтрации почек.

Биологическое действие глюкокортикоидов на углеводный обмен. Активирует процесс глюконеогенеза (образование глюкозы из аминокислот), препятствует усвоению глюкозы в некоторых тканях (лимфоцитах-жировая). В результате может развиться стероидный диабет. Усиливает действие адреналина на гликогенолиз в печени и в мышцах, вызывает резистентность к инсулину на пострецепторном уровне инсулинчувствительных тканей.

В печени глюкокортикоиды усиливают синтез белка с образованием ряда трансминаз, стимулируя синтез ДНК и белка.

Свои непосредственные влияния на клетки организма глюкокортикоиды, подобно другим стероидным гормонам оказывают путем первоначального взаимодействия с цитоплазматическими рецепторами.

На жировой обмен усиливает содержание СЖК, особенно ненасыщенных жирных кислот и повышают уровень липопротеидов очень низкой плотности (триглицериды, холестерин), что может привести к ускоренно развитию атеросклеротических сосудистых изменений. Влияние глюкокортикоидов на липиды опосредуется торможением поглощения и метаболизма глюкозы жировой тканью. В результате уменьшается количество циркулирующей липидной фракции, необходимой для ресинтеза жирных кислот и в кровь поступает большее количество СЖК. Глюкокортикоиды при гиперсекреции способствуют ожирению и задерживают мобилизацию жира из депо.

Влияние на минеральный обмен. Глюкокортикоиды при гиперсекреции обладают минеральными свойствами, т.е. способствуют задержке Na^+ и выделению K^+ , увеличивая объем внеклеточной жидкости и уменьшая её внутриклеточное содержание, также увеличивают выделение Ca^{++} с мочой, в результате повышения фильтрации почками при длительном гиперсекреции угнетают включение Ca^{++} в костную ткань, способствуют деминерализации костей.

На белковый обмен — усиливают катаболизм белков на аминокислоты. В печени, почках и кишечнике способствует синтезу белков. В лимфоцитах, тканях, хрящах, костях, легких, соединительных тканях, мышцах ингибируют синтез белка.

На кровь — способствуют лизису лимфоцитов, эозинофилов, стимулируют костно-мозговое кроветворение, в особенности продуцируют нейтрофилов, в меньшей степени эритроцитов и тромбоцитов.

Кортизол — поддерживает АД, сенсибилизируя сосуды к прессорному действию норадреналина, кроме того, благодаря минералогортикоидным свойствам.

Глюкокортикоиды — обладают иммунодепрессивными свойствами, способствуя подавлению антигенобразования.

Кора надпочечника является жизненно необходимым органом, что определяется двумя основными функциями:

♦ **Задержка в организме Na^+ и поддержание физиологической осмолярности внутренней среды** обеспечения минералокортикоидами, основным из которых является альдостерон.

♦ **Адаптация организма к стрессовым факторам внешней среды** (вся комплекс воздействия на организм: от инфекционных и травмирующих агентов до эмоциональных стрессов) обеспечивается глюкокортикоидами, основным представителем которых является кортизол.

17-кетостероиды – **сетчатой зоны** то же обладать анаболическим эффектом, особенно в мышечной ткани (усиливают образование белка), также способствуют развитию вторичных половых признаков. Количество андротенов увеличивается в пубертатном периоде (задержка).

Матовый слой надпочечников (адренекс).

Адреналин и норадреналин. Основным местом синтеза норадреналина является симпатическое парганглия, поскольку в них отсутствуют фермент превращающий норадреналин в адреналин. Адреналин и норадреналин происходят из аминокислоты фенилаланина. В последствии ряда превращений (окисление, декарбоксилирование) фенилаланин → тирозин → доксифенилаланин → дофамин → норадреналин → адреналин.

Секреция катехоламинов регулируется симпатической нервной системой и высшими центрами, расположенными в коре головного мозга, ретикулярной формации и гипоталамусом. После поступления в кровь связывается с альбумином, меньшая часть находится в свободном состоянии. Период полураспада – 3 мин. Адреналин усиливает сердечное сокращение, ускоряет пульс, повышает АД, в основном за счет систолического и повышением пульсового АД. Адреналин расширяет гладкую мускулатуру бронхов кишечника. Расширяет сосуды мышц и сердца и суживает сосуды кожи, снижает обоняние и органов брюшной полости.

Адреналин способствует сокращению мышц матки и сфинктера. Повышает чувствительность шиповидной железы к ГТТ. Играет большую роль в реакции организма на стрессовые ситуации. Усиливает распад гликогена и липидов в печени.

В отличие от адреналина норадреналин не влияет на углеводный обмен и гладкую мускулатуру. Он повышает АД за счет диастолического АД, что обусловлено главным образом за счет сужения артерий мышц, также биологическим эффектом обладает дофамин.

Хроническая недостаточность коры надпочечников

Хроническая недостаточность коры надпочечников связана с первичным повреждением коркового вещества надпочечников и снижением в результате этого их гормональной активности или вторичным её повреждением.

Этиология

- аутоиммунная деструкция коры надпочечников (80-85%)

♦ туберкулез надпочечников (5-10%)

♦ аденоидекодистрофия (5%)

♦ метастатическое поражение надпочечников

♦ поражение надпочечников при диссеминированных грибковых инфекциях

♦ ВИЧ ассоциированный комплекс

♦ атрофичный первичный гипокортицизм (после двусторонней адреналэктомии) и др. редкие причины

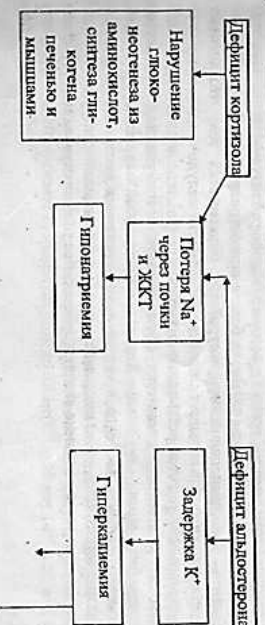
Выворотное больших хронической надпочечниковой недостаточностью (ХНП) аутоиммунного генеза определяется органоцифические аутоантитела к коре надпочечников. Специфическими аутоиммунными маркерами являются аутоантитела к ферментам надпочечникового стероидогенеза Р-450 с 21, Р-450 с 17 и Р-450 сс.

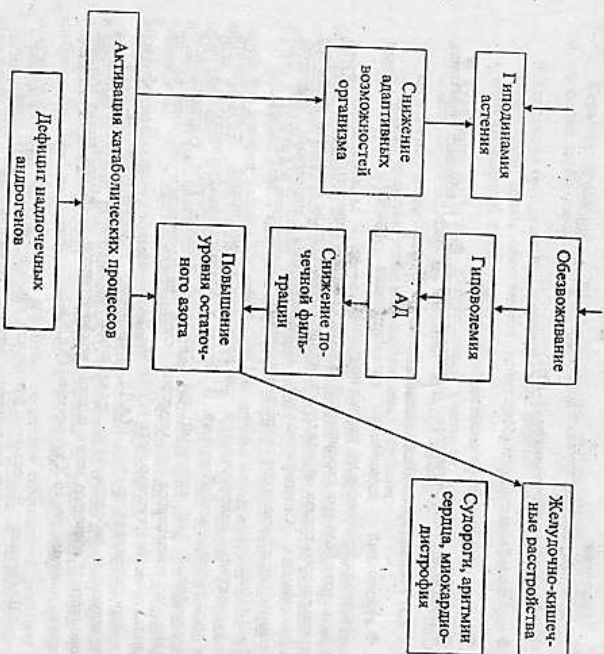
туберкулез надпочечников развивается в результате гематогенного распространения микобактерий. В лёгких у больных обнаруживаются следы перенесённых или активный туберкулезный процесс. При туберкулезном процессе вовлекается и мозговой слой надпочечников в отличие от надпочечникового аутоиммунного процесса

аденоидекодистрофия (АДП) является х-сцепленным рецессивно наследуемым заболеванием, проявляющимся повреждением белого вещества головного и спинного мозга и коры надпочечников. В основе лежит мутация гена на длинном плече Х-хромосомы (Xq28).

Патогенез. В основе патогенеза любой формы надпочечниковой недостаточности лежит недостаточная секреция гормонов корой надпочечников, в первую очередь кортизола и альдостерона, что приводит к нарушению всех видов обмена веществ. Выпадение секреции катехоламинов (туберкулез, метастатическое поражение) патогенетического значения практически не имеет.

Схема патогенеза надпочечниковой недостаточности





Клиника: Характерными жалобами является общая слабость, быстрая утомляемость, тошнота, которая может перейти в неукротимую рвоту, анорексия. Эти диспепсические расстройства обусловлены тем, что низкое содержание хлорида вызывает снижение кислотности желудочного сока вплоть до ахилии. Нарушается всасывание в кишечнике Na^+ и хлоридов H_2O , что приводит к поносам, отмечается обезвоживание и похудание, отмечается гипотрофия мышц и кожи. Характерной жалобой является усиление пигментации кожи, особенно в местах подвергавшихся постоянною трению (шея под воротником, талия под ремнем, под бюстгалетом, пигментируются соски молочных желез и ладонные складки, появляются пигментированные пятна на

кайме губ, щеки, сгибательных, локтевых и твердом бедре, локте, локтях). Пигментация напоминает по цвету старую неосветленную бронзу. Усиление образования пигмента меланина связано с меланистимулирующим эффектом АКТГ. Из-за расстройства водно-солевого обмена возможны судороги, парестезии, повышенное нервное возбуждение, возможна депрессивное состояние, иногда психозы.

При небольшой физической нагрузке усиливается сердцебиение и при нарастании клима в крови возможно брадикардия.

У мужчин снижение потенции, у женщин - дисфункция.

По течению хроническая надпочечниковая недостаточность делится на легкую, среднюю, тяжелую формы.

При легкой форме требуется соблюдение только диеты, при средней - заместительная гормональная стероидная терапия в виде подерживающих доз.

Тяжелая - постоянно высокая доза стероидов и в случае их отмены или снижения дозы возможно аддисонический криз.

Диагностика:

Включает три этапа

1. клинический этап
2. гормональные исследования
3. тоническая диагностика

Ключевую роль играют анамнестические данные, характерны: гиперкалиемия, высокий гематокрит, гипогликемия, гипонатриемия, озоинофилия, лимфоцитоз, гиперкальциемия и метаболический ацидоз.

В диагностике определенное значение имеет жалоба, анамнез и объективные данные. В лабораторной диагностике имеет значение определение экскреции уровня свободного кортизола в суточной моче. На фоне развращенной клинической картины аддисоновой болезни низкий уровень экскреции свободного кортизола подтверждает диагноз. Дополнительно можно исследовать экскрецию крови - Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , ионов H^+ . Также проводится функциональные пробы с АКТГ, с инсулиновой гипотензивной и оростатической проба. Проба с АКТГ является «золотым стандартом» в диагностике первичной надпочечниковой недостаточности. После забора крови вводят АКТГ 250мг, через 60 мин производят повторный забор крови.

Интерпретация: Максимальный выброс у здоровых происходит после введения всего 10 мг. Повышение уровня кортизола через 60 мин после инъекции менее чем до 20 мкг (550нмоль/л) свидетельствует о недостаточности коры надпочечников.

По необходимости используют в диагностике КТ и МРТ, рентгенография органов грудной клетки, специфические туберкулиновые пробы.

Лечение. При впервые выявленной надпочечниковой недостаточности, а также при декомпенсации процесса лечения необходимо начинать с внутримышечного введения гидрокортизона ацетата или дексаметазона по схеме: $8^{\circ} - 75 \text{ мг}$, $13^{\circ} - 50 \text{ мг}$, $17^{\circ} - 25 \text{ мг}$ в течение 3-7 дней. Затем убавляют вечернюю дозу, постепенно в течение 3-5 дней снижают суммарную дозу до 75 мг ($8^{\circ} - 50 \text{ мг}$, $14^{\circ} - 25 \text{ мг}$), а

затем, если позволяет состояние больного, переводят на таблетированные препараты.

Существует несколько схем заместителей терапии:

- с использованием препаратов короткого действия.

гидрокортизон - 20 мг утром 10 мг после обеда в сочетании с 0,05-0,2 мг кортизола утром

- с использованием препаратов средней продолжительности действия преднизолон - 5-7,5 мг утром

2,5 мг после обеда

в сочетании с 0,05-0,2 мг кортизола утром

- с использованием препаратов длительного ночного действия

дексаметазон 0,5 мг на ночь в сочетании 0,005-0,2 мг кортизола утром - различные комбинации ГК в сочетании с 9-α-фторгидрокортизоном

Так, при отсутствующих заболеваниях (простуды) и тяжелых стрессах дозу глюкокортикоидов необходимо увеличивать в 1,5-2 раза. Перед малыми операциями вымешиваются (гастроскопия, удаление зубов) больному необходимо внутримышечно ввести 25-50 мг гидрокортизона, при тяжелых соматических заболеваниях (туберкулез) пациент переводится на терапевтикокортизон.

При больших хирургических операциях и родах лечение проводится по следующей схеме: накануне операции (начало родовой деятельности) внутримышечно вводится 75 мг гидрокортизона, во время операции (родов) внутримышечно капельно вводится 75-100 мг гидрокортизона гемисукцината на 5-10% растворе глюкозы. Первые 3 дня после операции внутримышечно 100-150 мг/сут, затем по 75-100 мг/сут, затем переводят на таблетированные препараты по обычной схеме.

Адринергический криз.

Острая надпочечниковая недостаточность - ургентный клинический синдром, обусловленный висцеральными или значительными, снижением функциональных резервов коры надпочечников

Классификация острой надпочечниковой недостаточности

- Декомпенсация различных форм хронической надпочечниковой недостаточности
- Синдром отмены глюкокортикоидов

- Первичная острая надпочечниковая недостаточность;

- двустороннее кровоизлияние в надпочечники

- адреналэктомия

- Острая гипотензивная недостаточность

- Декомпенсация врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН)

Чаще всего острая надпочечниковая недостаточность развивается у больных с уже имеющейся первичной или вторичной патологией надпочечников.

Как правило, речь идет и выраженной декомпенсации хронической надпочечниковой недостаточности чаще первичной.

Синдромом Уотерхауса - Фриериксена обозначается острая надпочечниковая недостаточность, развившаяся в результате двустороннего надпочечникового инфаркта надпочечников на фоне септических состояний, геморрагического инсульта надпочечников, на фоне септических состояний. Классически он описывается при менингококкемии, но может развиваться при любом другом виде сепсиса, стрептококковым, пневмококковым или др.

Клиника. По течению острая надпочечниковая недостаточность целесообразно разделить на две формы:

- первично острая надпочечниковая недостаточность.

- декомпенсацию хронической надпочечниковой недостаточности.

В первом случае клиническая картина развивается довольно внезапно, иногда без каких-либо предшествовавших изменений, позволяющих диагностировать надпочечниковую недостаточность. Такая ситуация характерна для двустороннего кровоизлияния в надпочечники. Острая надпочечниковая недостаточность в результате декомпенсации хронической надпочечниковой недостаточности развивается медленно, в течение нескольких дней, недель. За недостаточности развивается нарушение, успевают развиваться это время, помимо сердечно-сосудистых нарушений, так для адринергического желудочно-кишечной и нервно-психической симптоматики. Так для адринергической болевой характерно усиление пигментации кожных покровов, общая слабость, потеря аппетита, тошнота, рвота, боли в животе. Постепенно развивается анемия, депрессия, прострация, и больной впадает в кому с явными нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности. При сопутствующей инфекции наблюдается лихорадка. Выделяют несколько клинических форм:

- Сердечно-сосудистая форма (бледность лица, похолодание конечностей, снижение АД, тахикардия, нитевидный пульс, анурия, коллапс)

- Желудочно-кишечная форма (ли ч чем не отличается от состояния острого живота) преобладают боли в животе, постоянная тошнота, неустранимая рвота, иногда с примесью крови, жидкий стул, метеоризм.

- Нервно-психическая (головная боль, менингеальные синдромы, судороги, острая симптоматика, заторможенность, ступор).

В чистом виде эти формы не встречаются, всегда сочетаются.

Диагностика. Ключевую роль в диагностике играет анализ крови. Данные о наличии у больного заболеваний надпочечников или гипоплазии, большую помощь оказывают исследования уровня электролитов, биохимических и гематологических показателей, но только с учетом клинической картины: характерны гипернатриемия, гипокалиемия, гипонатриемия, высокий гемоглобин. Определяются эозинофилия, лимфоцитоз, гиперкальциемия, а также гиперурикемия и метаболический ацидоз.

Принципы лечения:

· массовая заместительная терапия кортикостероидами

· коррекция эндокринных расстройств

· лечение заболеваний, вызывающего декомпенсацию.

· вводится 100 мг гидрокортизона, затем устанавливается капельница, первые 2-4 часа вводится еще 200 мг гидрокортизона на изотоническом растворе. Суточная доза 800-1000 мг.

На 3-4-е сутки после стабилизации состояния переходят на в/м инъекции в дозе 150 мг/сут, т.е. при АД > 90-100 мм.рт.ст.

· 0,9% NaCl 2-3 л/сутки

· за сутки необходимо перейти 1 литр 10-20 % раствор глюкозы.

Переведение калий содержащих растворов категорически запрещается. Мочевые и сердечные гликозиды противопоказаны. В начале устанавливается мочевой катетер, а при тяжелом состоянии желудочный зонд.

Летальность составляет 40-50%.

Преднизолоном 15 мг/сутки → 2,5 мг в 2-3 дня.

Литература:

1. «Эндокринология» Москва 2000г - Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.
2. «Руководство по эндокринологии» Москва 1996, 2002г - Старкова Н.Г.
3. «Эндокринология» Москва 1999г - Потемкин В.В.
4. «Патофизиология эндокринной системы» Виноград, Санкт-Петербург 2001г - Вильям М., Киттайд, Рональд А. Арки
5. «Диагностика болезней внутренних органов» - Ожороков Н.А. Руководство, Москва 2000г. Том 2
6. « Лечение внутренних органов» - Ожороков Н.А. Руководство, Москва 2002г. Том 2.

Лекция №6

Тема: Заболевания щитовидной железы. Эндокринный зоб

Цели:

- объяснить биосинтез, биологические эффекты и метаболизм тиреоидных гормонов.
- Методы исследования заболеваний щитовидной железы
- Эндокринный зоб - как проявление в/м дефицитного состояния
- Этиология, классификацию и методы профилактики и лечения

Задачи:

- Обсудить значение тиреоидных гормонов в обмене веществ и изменение в развитии патологии щитовидной железы
- Методом исследования заболеваний щитовидной железы, распространенности, классификации, этиологии и методов профилактики и лечения эндокринного зоба

Ожидаемые результаты:

Студент должен знать и уметь:

- Знать основные биологические эффекты тиреоидных гормонов, биосинтез и метаболизм
- Эндокринный зоб (этиология, распространенность, классификация)
- Методы диагностики (пальпация, определение степени увеличения до ВОЗ)
- Методы профилактики и лечения

Содержание и основные вопросы:

- Щитовидная железа, биосинтез, секретирует, биологическое действие, метаболизм тиреоидных гормонов
- Эндокринный зоб (этиология, распространенность, классификация, методы профилактики и лечения)

ТЕКСТ ЛЕКЦИИ

Анатомия и физиология щитовидной железы

Щитовидная железа является самой крупной эндокринной железой человеческого организма, имеющей только внутрисекреторную функцию. Ее масса у взрослого человека в среднем составляет 20г. Название щитовидной железы происходит от прилегающего щитовидного хряща гортани.

Спереди щитовидная железа покрыта переправадной пластинкой фасции шеи, которая образует фиброзную капсулу железы и фиксирует ее к трахее и гортани мышцами и кожей. От фиброзной капсулы внутрь железы отходят тонкие прослойки, разделяющие железу на доли. Дольки состоят из фолликулов, стенки которых выстланы кубическими эпителием. В состоянии повышенной функции фолликулярные клетки приобретают цилиндрическую форму, в условиях гипотиреоза уплощаются. Полость фолликулов заполнена

опиоидной, вязкой желтоватого цвета коллоидом - продуктом эпителиальных клеток фолликулов коллоид в основном состоит из тиреоглобулина, являющегося белково-липидным комплексом с молекулярной массой около 7000 000 Д. В состав входят гликопротеины (моно- и дидифториды), белоктринины (моно-, ди-, тридифториды и тироксин) и почти все аминокислоты, содержащиеся в организме. Установлено, что 95% коллоид обнаружен в организме находится в коллоиде.

Тиреоидная железа развивается из выстилки средней для первичной глотки. Нарушения эмбриогенеза щитовидной железы могут определять различные роды ее аномалий, встречающиеся у взрослого человека. Железа кровоснабжается двумя артериями и двумя нижними щитовидными артериями. Артерии образуют многочисленные анастомозы. Для вен также характерны анастомозы. От щитовидной железы отходит 34-38 лимфатических сосудов, по которым лимфа оттекает в глубокие и поверхностные лимфатические узлы. Щитовидная железа получает симпатическую (из шейных ганглиев) и парасимпатическую иннервацию (блуждающего нерва).

Парафолликулярно одиночно, протискиваясь в толщину интерфолликулярного островка располагаются светлые клетки, тесно прилегающие к стенкам коллоидов и называются К-клетками. Продуктом этих клеток является кальцитонин - обладающий способностью снижать уровень Ca^{2+} в крови путем включения его в костную ткань.

Продуктом внутриклеточной деятельности щитовидной железы являются йодированные гормоны (T_1 и T_2) и не йодированный гормон - кальцитонин. Структурной функциональной единицей щитовидной железы является фолликул, стенки которого состоят из тироцитов. Синтез тиреоглобулина и тиреоидных гормонов осуществляется тироцитами.

Биосинтез тиреоидных гормонов происходит в 4 этапа.

I этап - включение йода в щитовидную железу. Йод в виде органических и неорганических соединений поступает с пищей и водой в ЖКТ и всасывается в кишечнике в форме йодидов. Йодиды с кровью доставляются к щитовидной железе, которая благодаря действующей системе активного транспорта и $Na^+ - K^+$ АТФ - азы в базальной мембране тироцитов захватывает йодиды со скоростью 2 мкг в час и конденсирует их.

II этап - превращение йода в молекулярный йод. Этот этап происходит с помощью фермента пероксидазы и H_2O_2 в качестве акцептора электронов. Пероксидаза непосредственно связана с мембраной тироцита.

III этап - органификация йода. I⁻ связывается с молекулой тирозина, содержащейся в тиреоглобулине. При связывании йода с одной молекулой тирозина образуется MIT, с двумя DIT.

IV этап - окислительная конденсация под влиянием окислительных ферментов из двух молекул DIT+DIT= T_2 , DIT+MIT= T_3 . Биологически активными являются лишь L-формы (L-изомеры) гормонов щитовидной железы. Процесс образования T_4 и T_3 происходит в тироците на молекуле тиреоглобулина, затем T_4 и T_3 перемещаются в просвет фолликула, где и

накапливаются. Количество тиреоидных гормонов таково, что их хватит для поддержания состояния эутиреоза более месяца.

Секретируя тиреоидных гормонов в кровь происходит под влиянием ТТГ. При снижении уровня тиреоидных гормонов в крови усиливается выделение аденогипофизом ТТГ. Последний связывается с рецепторами щитовидной железы, активирует аденилатциклазу, в результате чего увеличивается количество цАМФ, активируется транспорт тиреоглобулина (содержащего в нем T_4 и T_3) из просвета фолликула к лизосомам тироцита, где под влиянием протеолитических ферментов осуществляется протеолиз тиреоглобулина выделения T_4 и T_3 , диффузирующих из просвета тироцита в кровь. Поступившие в кровь T_4 и T_3 связываются с белками, осуществляя тем самым транспортную функцию. ТСГ связывает 75% T_4 и 85% T_3 , причем T_4 связывается более прочно. Кроме того, гормоны связываются с тироксинсвязывающим преальбумином (он связывает 15% T_4 и менее 5% T_3) и около 10% T_4 и 10% T_3 связывается с альбумином.

Таким образом, в свободном виде в крови циркулируют лишь 0,03% T_4 и 0,3% T_3 . Именно свободная форма обуславливает биологический эффект.

T_4 - в настоящее время рассматривается как протормон биологически активного гормона T_3 . В течение суток синтезируется около 80-100 мкг T_4 .

T_3 - биологически активный гормон, за сутки его образуется около 20-30 мкг, причем около 20% из этого количества (6-4 мкг) синтезируется в самой щитовидной железе, а 80% (т.е. 16-24 мкг) образуется путем конверсии T_4 и T_3 под влиянием фермента T_4 -5' - дейоксилазы на периферии (преимущественно в печени, почках, гипоталамусе).

Функция щитовидной железы (ЩЖ) и аденогипофиза находится как под взаимным контролем, так и под контролем внешнего регулятора нейроэндокринной системы - гипоталамуса. Главным регулятором секреции ТТГ и его транспорта в гипофиз является моноаминергический нейрон гипоталамуса, и ствола мозга. Полагают, что парадоксальная система стимулирует продукцию ТТГ, а серотонинергическая - тормозит. Максимальная секреция наблюдается утром и минимальная в полночь.

Секрецию ТТГ тормозит соматостатин гипоталамуса, который отсутствует также у продуцирующего ТТГ. Оngoing равновесие между гипофизом и щитовидной железой осуществляется по принципу «плюс-минус» взаиморегуляции тропных гормонов гипофиза и эффекторных эндокринных желез. Увеличение продукции ТТГ приводит не только к усилению процесса биосинтеза йодосодержащих гормонов, но и к диффузии или уловой гиперплазии тканей щитовидной железы.

Биологическое действие тиреоидных гормонов. Тиреоидные гормоны обладают сложными многообразными влиянием на все органы и ткани, на все виды обмена веществ. Они стимулируют теплообразование, усиливают окислительные процессы, повышают потребление O_2 тканями, вызывают разобщение окислительного фосфорилирования в митохондриях.

У плода и новорожденного тиреоидные гормоны абсолютно необходимы для морфологического и функционального развития мозга и органов в целом. Их недостаточность в этот период приводит к редчайшим патологическим и неврологическим нарушениям (пилоты до развития кризиса).

Нотиронин. Матери проникают через плаценту лишь в ограниченном количестве, поэтому нормальный рост и развитие плода во внутриутробном периоде зависят главным образом от его собственных гормонов. В зрелом организме на первый план выступают метаболические эффекты тиреоидных гормонов, основными из которых являются калогенный эффект.

Основные эффекты тиреоидных гормонов.

- обеспечивают формирование нервной системы и скелета в перинатальном периоде;
- увеличение потребления O_2 во всех тканях, за исключением мозга, скелетных и янвек;
- увеличивают продукцию тепла;
- оказывают положительное хроническое и нитропное действие на миокард;
- повышает чувствительность рецепторов к катехоламинам;
- увеличивает число катехоламинных рецепторов в сердечной мышце;
- регулируют деятельность дыхательного центра;
- стимулируют эритропоэз;
- ускоряют метаболизм и клиренс гормонов и лекарственных препаратов, что ведет к компенсаторному увеличению скорости их продукции;
- стимулируют как образование, так и ресорбцию костей;
- Действие на молекулярном уровне:
- T_3 и T_4 связывается со специфическими ядерными рецепторами соединенных с хроматином
- стимулируют синтез белка
- влияют на клеточные мембраны, изменяя активность $Na-K-ATP$ -азы, что увеличивает внутриклеточный транспорт глюкозы и аминокислот.

Методы обследования больных с заболеваниями щитовидной железы

1. Физические методы исследования.

Клиническая диагностика заболеваний щитовидной железы подразумевает выделение у пациента синдрома тиреотоксикоза, гипотиреоза, а также изменения структуры щитовидной железы.

В диагностике заболеваний щитовидной железы ключевое место занимает владение техникой ее пальпации и умение интерпретировать результаты. В процессе пальпации отмечается полнота железы, ее консистенция, наличие или отсутствие в ее толще участков уплотнения (узлов), степень увеличения железы. Существуют различные классификации, позволяющие оценить степень увеличения щитовидной железы.

1 по О.В. Николаеву.

0 - Щитовидная железа не пальпируется

1 - Увеличение щитовидной железы хорошо прощупывается, особенно ее перешеек

2 - Увеличение щитовидной железы четко определяется при опухании

и хорошо заметно при осмотре во время глотания

3 - Увеличение щитовидной железы гипотизма щеза.

4 - форма шеи резко изменена, зоб ясно виден

5 - Зоб достигает очень больших размеров

Классификация зоба (ВОЗ, 1994)

0 - Зоб не

1 - Размеры доли больше величины дистальной фаланги большого пальца. Зоб пальпируется, но не виден.

2 - Зоб пальпируется и виден на глаз.

II. Лабораторные методы исследования

1. Определение уровней гормонов T_3 , T_4 и ТТГ. Целью гормонального исследования является выявление функционального состояния щитовидной железы (гипотиреоз, тиреотоксикоз, гипотиреоз), а также дифференциальная диагностика этих состояний (первичный или вторичный гипотиреоз).

Ключевыми гормональными исследованиями являются ТТГ (T_4 , T_3 , свободные формы). Для того чтобы дифференцировать состояние, гутиреоза от гипотиреоза, проводится тест T_4 -го уровня - определение ТТГ в крови чувствительными методами.

Тестом 2-го уровня, подтверждающим наличие гипотиреоза, является определение уровня свободного T_4 , а тестом 3-го уровня, необходимым для диагностики T_3 - тиреотоксикоза, является определение уровня свободного T_3 .

Синдром	Тест 1-го уровня (ТТГ)	II уровня (T_4)	III уровня (T_3)
Тиреотоксикоз	понижен	повышен	повышен
Первичный гипотиреоз	повышен	понижен	не проводится

В норме уровень ТТГ составляет от 0,5-5,0 мМЕ/л. Если концентрация ТТГ находится в пределах этих границ, то исключается диагноз гипотиреоза или гипотиреоза. При уровне ТТГ > 10 мМЕ/л - первичный гипотиреоз подтверждается. Если повышен ТТГ погранично, то целесообразно подтвердить гипотиреоз определением уровня св. T_4 в крови. А если уровень св. T_4 находится в пределах нормы - субклиническая форма гипотиреоза. В дальнейшем при подборе заместительной дозы T_4 в качестве критерия компенсации достаточно определять уровень ТТГ. При компенсированном гипотиреозе ТТГ находится в пределах нормы. При большинстве форм

тиреотоксикозе уровень ТТГ составляет $<0,5$ мМЕ/л или даже не определяется. При умеренном и при впервые выявленном снижении уровня ТТГ также целесообразно определить содержание св. Т₄ в крови, если этот показатель повышен, то диагностируется манифестная форма тиреотоксикоза.

Функциональные тесты

Наиболее известным функциональным тестом является проба с тиреотропным рилингом-оромом (ТРГ).

Показаниями к проведению теста с ТРГ являются:

- диагностика вторичного гипотиреоза
- определение адекватности медикаментозного подавления уровня ТТГ при расе щитовидной железы
- противоречивые результаты стандартного гормонального исследования
- использование низко чувствительного метода определения ТТГ, не позволяющих дифференцировать подавления и снижения уровень ТТГ.

Тест проводится следующим образом: производится забор крови для определения ТТГ, после этого в/в вводится 200 мкг ТРГ. Через 20-30 мин снова производится забор крови для определения ТТГ. Исследование противопоказано при инфекционном миелитоме, нестабильной стенокардии, эмболии и судорожной готовности, при обструктивных заболеваниях легких.

Интерпретация результатов:

- нормальным считается подъем уровня ТТГ $>$ чем на 2 мМЕ/л от исходного, но менее чем на 20-24 мМЕ/л от исходного;
 - подъем уровня ТТГ $<$ чем на 2 мМЕ/л свидетельствует о субклиническом тиреотоксикозе
 - премерный подъем уровня ТТГ $>$ чем 20-24 мМЕ/л (от исходного) свидетельствует о субклиническом первичном гипотиреозе.
 - отсутствие либо неадекватно низкий выброс ТТГ в сочетании с низким уровнем Т₄ в плазме крови свидетельствует о вторичном гипотиреозе.
- К лабораторным исследованиям, также относятся определение уровня циркулирующих антител к тиреидной железе.

Уровень экскреции йода с мочой определяется для оценки обеспеченности населения йодом в той или иной местности, т.е. в рамках эпидемиологических исследований. Если экскреция йода с мочой (медиана йодурина) в репрезентативной группе превышает 100 мкг/л, то местность не эндемична по дефициту йода. Медиана йодурина 50-99 мкг/л - легкая степень дефицита йода, медиана йодурина - 20-49 мкг/л - средней тяжести медиана йодурина $<$ 20 мкг/л - тяжелая степень йодной недостаточности.

- НДА исследование в клинической диагностике заболеваний щитовидной железы почти не применяется, хотя ДТЗ и атрофическая форма аутоиммунной тиреоидита ассоциирована с НДА - В8 и DR3; АИТ (инфитрофическая форма) с НДА - DR5 НДА - Вw 35 - маркер позднего тиреоидита.

III. Инструментальные методы исследования.

К инструментальным методам относятся: УЗИ, сцинтиграфия, пункционная биопсия, КТ и МРТ - исследования и ряд других методов.

1) УЗИ щитовидной железы считается абсолютно безопасным и используется у детей и беременных женщин. УЗИ дает возможность:

- определить объем щитовидной железы
- установить наличие диффузных и очаговых изменений в щитовидной железе и дать им характеристику;
- выявить нарушения в лимфатических коллекторах;
- создать возможность для проведения целенаправленной пункции;

Однако эхопункции не позволяют устанавливать морфологическую структуру выявленных изменений в щитовидной железе.

В современной эндокринологии забор или паллопатическим увеличением размеров щитовидной железой следует считать превышение ее объема у женщин $>$ 18 см³, у мужчин $>$ 25 см³ по данным УЗИ.

Кистозное образование эхогенитивны, а солидные образования эхогенитивны и окружены зачастую эхогенитивным ободком. Дифференциальную диагностику доброкачественной и злокачественной опухоли по данным УЗИ не возможно, но УЗИ с кистозными включениями или нечеткими границами имеют повышенную вероятность малигнизации.

2) Сцинтиграфия щитовидной железы. В основу сцинтиграфии щитовидной железы положен принцип неоднородного накопления изотопов йода или технеция в функционирующих и нефункционирующих участках щитовидной железы. Для сцинтиграфии щитовидной железы в 90% используются радиоактивных технеций (99 мТс). Это моновалентный анион, который подобно иону йода активно накапливается щитовидной железой, но в отличие от йода практически не подвергается органификации, переноса поуте жати - 64, что уменьшает дозу облучения. 99 мТс вводится в/в и сразу проводится исследование.

Также для проведения исследования щитовидной железы используются три радиоактивных изотопа йода: ^{131}I , ^{125}I , ^{123}I ; у ^{125}I - 60 дней ^{131}I - большая лучевая нагрузка.

Надщитовидными показателями обладают ^{125}I .

- тиреотоксикоз при наличии узловых образований в щитовидной железе (узловой, многоузловой, смешанный зоб), для дифференциальной диагностики функций автономных узловых образований (тиреотоксическая аденома) и ДТЗ.

- узловые образования в щитовидной железе (пальпируемые или $>$ 1 см в диаметре) у лиц $>$ 45 лет для исключения компрессивной автономии щитовидной железы;

- определение затрудненного расположения в тех случаях, когда пальпация и УЗИ затруднены;
- состояние после экстирпации щитовидной железы по поводу рака для исключения о рецидивности проведенной операции.

3) Пунктирная биопсия - (тонкоиглазная аспирационная) показана при всех пальпаторских узловых образованиях, а также по данным УЗИ образований > 1 см в диаметре. Основное назначение пунктирной биопсии - это установление доброкачественной или злокачественной природы пальпаторских узлов образований. Следует подчеркнуть, что при пунктирной биопсии невозможно дифференцировать фолликулярную аденому от высокодифференцированного фолликулярного рака щитовидной железы, так как в данном случае нужна сведения об инвазии опухоли в сосуды или в капсулу. Также сложно отличить АИТ от лимфомы, поэтому пунктирную биопсию должны рассмотреть в совокупности с другими клиническими и инструментальными данными.

4) Рентгенооресцентное исследование - используется как неинвазивный диагностический тест при дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных новообразований щитовидной железой. Уровень стабильного йода низко дифференцированных аденомах и карциномах составляет < 200 мкг/г и повышен до 400 мкг/г и более при пролиферирующем коллоидном зобе.

Сущность метода состоит в облучении органа гамма - квантами с энергией 60 кэв с последующей идентификацией, регистрацией и оценкой характерного излучения стабильного йода. Этот метод является неинвазивным, недорогим, быстрым и не требует введения пациентом радиоактивного йода.

5) КТ и МРТ исследование используется относительно редко, в основном при диагностике офтальмопатии.

6) Основной обмен в N от $- 15\% \pm 5\%$. При гипотиреозе основной обмен снижается до $- 40\%$, при $ДТЗ \geq 40\%$, чувствительность метода не высокая.

Йоддефицитные заболевания. Эндемический зоб.

Йоддефицитные заболевания являются одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний человека. В целом на земле в регионах с недостаточностью йода в окружающей среде проживают 1,5 млрд. людей, у 655 млн. из них имеется увеличение щитовидной железой (эндемический зоб по данным ВОЗ (1993), а у 40 млн. - выраженная умственная отсталость в результате йодной недостаточности.

Одним из основных заболеваний йоддефицитного состояния является эндемический зоб.

Эндемический зоб - увеличение щитовидной железой, развивается вследствие йодной недостаточности у лиц, проживающих в определенных географических районах с недостаточностью йода в окружающей среде (т.е. эндемичной по зобу местности).

Зоб, развивающийся у лиц, проживающих вне эндемичных районов по зобу называется спорадическим. Зоб встречается в горах (Альпы, Алтай, Тибет, Кавказ, Карпаты, Тянь-Шань и др.) и равнинных районах (тропическая Африка, Южная Америка, Западная Украина, Белоруссия, Средняя Азия, Забайкалье, Закавказье, Дальний Восток и т.д.), местность

считается эндемичной, если 10% населения имеют признаки зоба. Болонет чаще женщины.

Этиология. Основная причина - это недостаточное поступление йода в организм (йодная недостаточность). Йод - микроэлемент, необходимый для биосинтеза тиреоидных гормонов - T_4 и T_3 , 90% суточной потребности в йоде обеспечивается за счет продуктов питания, 4-5% - воды, около 4-5% поступает с воздухом. При уменьшении поступления в организм йода, чем суточная потребность, развивается компенсаторное увеличение щитовидной железой, т.е. зоб. Если в норме суточная потребность организма йода составляет 200-250 мкг/сутки, то в эндемичных по зобу местности в организм поступает меньше 50 мкг/сутки.

Факторы predisposing к развитию эндемического зоба:

- наследственность, отягощенная по зобу
- генетические дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов
- загрязненность воды уротроном, нитратами, высокое содержание в ней Ca^{++} , гуминовых веществ, что ухудшает всасываемость йода.
- дефицит в продуктах питания и в окружающей среде микроэлементов цинка, марганца, селена, молибдена, кобальта, меди и избыток Ca^{++} .
- Дислокация микроэлементов способствует нарушению биосинтеза тиреоидных гормонов
- лекарственные препараты, блокирующие транспорт йодидов в клетки щитовидной железой (перхлорат калия)
- применение некачественных препаратов, нарушающих организацию йода в щитовидной железе (пропиводине тиреоидными, пропиоурацила, некоторые сульфаниламиды, аминосалициловая кислота)
- наличие строматических факторов в продуктах. Строматические факторы: тиреоидиты, содержащиеся в капусте, репе, салате, хрене, крессе, ма-ниоке, спарже, картофеле, рымской фасоли и др.
- воздействие инфекционных воспалительных процессов, особенно хронических, глистных инвазий, неудовлетворительное санитарно-гигиенические условия и социальные условия.

Патогенез. В условиях дефицита йода синтеза тиреоидных гормонов снижается, что приводит к активации секреции ТТГ, также увеличивается чувствительность тиреоцитов к стимулирующему влиянию ТТГ. Под влиянием ТТГ происходит гипертрофия, а в дальнейшем и гиперплазия тиреоцитов. При стимуляции ТТГ в щитовидной железе происходит компенсаторная интенсификация поглощения йода и другие этапы интегративного метаболизма. Одним из проявлений адаптации является повышение образования T_4 , на синтез которого требуется не 4, а 3 атома йода. Итогом, в силу несовершенства механизмов компенсаторной гиперплазии отдельные тиреоциты могут приобретать свойства автономии или неоплазии (бесконтрольного их деления и роста).

Отрешением адаптационных механизмов, развивающихся в условиях йодной недостаточности, является также повышение образования T_3 из T_4 .

В развитии зоба имеет также недостаточный синтез тиреоглобулина в эндемичной местности, что приводит к недостаточному образованию T_4 . По современным представлениям, аутоиммунные факторы играют большую роль в развитии эндемического зоба.

Классификация.

1. Степень увеличения щитовидной железы (размеров зоба).
 - по ВОЗ (0, I, II)
 - по Никомазеву (0, I, II, III, IV, V)
2. По форме:
 - диффузный
 - узловой
 - смешанный
3. По функции:
 - эутиреоидный
 - гипотиреоидный
 - 4. По локализации:
 - обильно распространенный
 - частично затрудненный
 - кольцевой
 - дислоцированный зоб из эвтиреоидных складок (зоб корня языка, долобной доли щитовидной железы).

1. Гипотиреотический.
 2. Коллоидный
 3. Перенхиматозный

Классификация развития зоба по ВОЗ (1994).

- 0 - зоб нет
- I - Размеры долей больше дистальной фаланги большого пальца. Зоб пальпируется, но не виден.
- II - Зоб пальпируется и виден на гла.

Критерии тяжести зобной эндемии

С 1997г. в оценке степени тяжести зобной эндемии пользуются унифицированными критериями, рекомендованными ВОЗ и Международным комитетом по контролю за йоддефицитными нарушениями. Они представлены в таблице.

Таблица №1

Критерий	Группа	Степень тяжести йоддефицитных заболеваний		
		детства	средняя	тяжелая
Число случаев зоба % (по данным УЗИ)	Школьники	5-19	20-29,9	> 30
Число случаев зоба (пальпация)	Школьники	5-19	20-29,9	> 30

Медиана йодурии мкг/л	Школьники	50-99	20-49	< 20
Число детей с уровнем ТТГ > 40 мМЕ/л %	3-19,9	20-39,9	> 40	
Медиана уровня тиреоглобулина, нг/мл	Дети, взрослые			

Таблица №2. Нормы ежедневного потребления йода (ВОЗ, 1996).

Группы населения	Норма, ежедневного потребления
Дети грудного возраста (первые 12 месяцев)	50
Дети (от 2 до 6 лет)	90
Дети школьного возраста (7-12 лет)	120
Взрослые (12 > 4 старше)	150
Беременные и кормящие женщины	200

Клиника. Клиника эндемического зоба определяется степенью увеличения, формой и функциональным состоянием щитовидной железы. Даже при эутиреоидном состоянии больные могут жаловаться на общую слабость, утомленность, головную боль, неприятные ощущения в области сердца. Обычно эти жалобы появляются при больших степенях увеличения и отражают функциональные расстройства нервной и сердечно-сосудистой системы. По мере сдавления прилегающих органов появляются жалобы на чувство давления в области шеи, усиливается в положении лежа, на затрудненное дыхание и плотный, иногда приступы удушья, сухой кашель. Пальпаторно щитовидная железа увеличена, однородная, мелко-зластичной консистенции, иногда отмечается умеренная плотность.

Профилактика и лечение. Существуют:

- массовая
- групповая
- индивидуальная профилактика.

1. Массовая достигается путем добавления йода (йодид или йодат калия) в наиболее распространенные продукты питания: поваренную соль, хлеб, йоду. В России принят стандарт на йодированную поваренную соль - 40±15 мг йода на 1кг соли в виде йодата калия.

Между профилактикой и лечением эндемического зоба не существует принципиальных различий, таким образом, лечение эндемического зоба порождает название соответствующих доз препаратов йода.

- Противопоказания к назначению йода являются:
 - тиреотоксикоз любой этиологии;

ушной зоб (горячий узел) или при снижении базальной концентрации ТТГ менее 0,5 мМЕ/л.

II. Групповая профилактика проводится антиструмином (1 табл. – 1000 мкг йода) 0,001 г калия йодида.

Калий йодида – 100, 200 мкг – назначается по 1 таблетке ежедневно в легких коллоидных, бережливый и кормящим женщинам под контролем экскреции йода с мочой, которое достоверно отражает количество поступающего в организм йода.

III. Индивидуальная профилактика проводится лицам, перечисленным ранее по поводу эндемического зоба, большим, которым по каким-либо показаниям не могут быть подвергнуты лечению, лицам временно проживающим в районах зобной эндемии.

В тропических странах значимого шара профилактики проводится введением йодированного масла. Применяют линдолол – препарат йодированного масла в капсулах для приема per os или в капсулах в/в. В 1 мл йодированного масла (капсула) содержится 0,3 г йода, что обеспечивает потребность организма в течение года.

Лечение. Для лечения эутиреоидного зоба используется (у детей и подростков) препараты йода в физиологических дозах, 100-200 мкг/сутки. у взрослых существуют 3 метода:

- монотерапия L-тироксеном в дозе 75-150 мкг/сутки
- монотерапия йодом (калий йодида в дозе 200 мкг/сутки)
- комбинированное лечение L-тироксина с йодом (йодпирокс содержит 100 мкг T₄ и 100 мкг йода – 1 таб. в день).

Длительность курса лечения составляет от 6 месяцев до 2 лет. Уменьшение размера зоба происходит через 6-9 месяцев от начала лечения. В дальнейшем для профилактики назначают препараты йода 100-200 мкг. Контрольные осмотры проводятся с интервалом 3-6 месяцев (измерение окружности шеи, УЗИ, пальпация). При узловом зобе, большом его размерах и при симптомах сдавления окружающих тканей показано хирургическое лечение.

Литература:

1. «Эндокринология» Москва 2000.- Девос И.И., Мельниченко Г.А., Фалеев В.В.
2. «Учебное пособие по эндокринологии» Москва 1996, 2002.- Старкова Н.Г.
3. «Патология эндокринной системы» Вином, Санкт-Петербург 2001 г.- Виланс М., Кайтала, Рондаль А. Арки
4. «Сервис эндокринологии» Матки МакДермотт Москва «Винком» 1998г.
5. «Эндокринология» Москва 1998г.- Виланс М.И.
6. Thyroid International-материала 73-го ежегодного съезда американской Тиреоидологической Ассоциации 7-10 ноября 2001 гел

Лекция №7 Тема: Диффузный токсический зоб (ДТЗ). Гипотиреоз

Цель:

- Объяснить этиопатогенез, классификацию, клиническую симптоматику ДТЗ
- Диагностику, принципы лечения
- Этиопатогенез, классификация, клиника, диагностика, лечения гипотиреоза

Задачи:

- Обучить этиологию, патогенезу, клинической симптоматике гипотиреоза
- Диагностику критериями степени тяжести тиреоиднозоза и гипотиреоза
- Принципы лечения ДТЗ и гипотиреоза

Ожидаемые результаты:

Студент должен знать и уметь:

- Должен знать этиопатогенез, классификацию
- Клинические проявления
- Диагностические критерии и принципы лечения ДТЗ и гипотиреоза.

Содержание и основные вопросы:

- Этиология, патогенез, классификация, клиника, диагностика и лечение ДТЗ
- Этиопатогенез, клиника, классификация, диагностика и лечение гипотиреоза

ТЕКСТ ЛЕКЦИИ

Диффузно-токсический зоб (ДТЗ) – органоспецифическое аутоиммунное заболевание, обусловленное повышенной секрецией щитовидной железой гормонов T₄ и T₃ и характеризуется преимущественно изменением сердечно-сосудистой и нервной систем. Наиболее часто встречается в возрасте 20-50 лет, чаще у женщин, чем у мужчин. Соотношение числа больных женщины/мужчины составляет 10:1.

Этиология. Предположительным моментом является наследственность. Установлено, что ДТЗ наблюдается в ряде поколений у нескольких членов семьи, выявляются тиреоидные агитела в крови родственников больных, отмечается высокая частота аутоиммунных заболеваний среди членов семьи (СД I типа, Аддисонова болезнь, пернициозная анемия, муфта гравис) и наличие специфических HLA – антигенов (В₈, DR). Женский пол определяет предрасположенность организма (беременность, плаценту, менструальный цикл, климакс) и делает его подверженным этому заболеванию.

Предположительными факторами считают, пубертатный период, а также нервно-сосудистую конституцию, т.е. НЦД. Заболеванию способствуют психическая травма, острые и хронические инфекции (грипп, анне, ревматизм, туберкулез и др.), черепно-мозговая травма, перерывание организма, беременность, прием больших доз йода (йод базисов).

Патогенез. В Европейской литературе наиболее часто развитие ДТЗ связывают с носительством генов комплиса гипотиреозности Н-А-В, или DR-3 (слабая ассоциация). Изучается ассоциация с аллелем HLA-OQ4-0501, а также возможные мутации генов регуляторных деятельности иммунной системы: гена регулятора интерлейкина, гена регулятора Т-клеток, в частности гена CTLA-4. В настоящее время ДТЗ рассматривается как аутоиммунное генетическое заболевание. Предполагается, что оно возникает в результате врожденного дефекта иммунного контроля. Вследствие дефекта Т-супрессора (подтип Т-лимфоцитов), подавляющих в нормальных условиях «агрессивные клоны Т-лимфоцитов», происходит их выживание и пролиферацию. Загрязненные клоны Т-лимфоцитов взаимодействуют с организмогенетическими антигенами штировой железы. В результате этого взаимодействия в иммунорегуляторный процесс вовлекаются В-лимфоциты, отвечающие за образование антител. С помощью Т-хелперов В-лимфоциты и плазматические клетки синтезируют тиреоидстимулирующие иммуноглобулины (антигены) класса G. Эти иммуноглобулины взаимодействуют с рецепторами фолликулярного эпителия. Это взаимодействие оказывает ТТГ-подобное действие, в результате чего усиливается функция щитовидной железы.

В развитии клинической картины тиреотоксикоза играют определенное значение увеличено чувствительности адренорецепторов к катехоламинам. Клинические проявления обусловлены биологическим эффектом тиреоидных гормонов и катехоламинов.

Классификация. ДТЗ разделяется по степени тяжести и степени увеличения зоба (по Николасу 5 степеней и по ВОЗ 2 степени).

Существует 2 варианта оценки степени тяжести тиреотоксикоза:

I Вариант не использовался до недавнего времени

-Легкая степень - ЧСС 80-100 уд в 1 мин, нет мерцательной аритмии, резкого похудания, работоспособность снижена незначительно, слабый тремор рук.

- Средняя степень - ЧСС от 100-120 уд в мин., увеличение пульсового давления, нет мерцательной аритмии, похудание до 10 кг, работоспособность снижена.

- Тяжелая степень - ЧСС от 120 уд в мин и больше, мерцательная аритмия, тиреотоксический психоз, дистрофические изменения периферических органов, масса тела резко снижена, трудоспособность утрачена.

II Вариант

- Субклинический (легкого течения) устанавливается преимущественно

на основании данных гормонального исследования при стертой клинической картине. При исследовании определяется сниженный уровень ТТГ при нормальных уровнях тиреоидных гормонов (T₄ и T₃). Минимальный (средней тяжести) имеет развинута клиническая картина заболевания. При гормональном исследовании определяется сниженный или полностью подавленный уровень ТТГ в сочетании с повышенным уровнем T₄ и T₃.

- Осложненный (тяжелого течения). Осложнения (мерцательная аритмия, сердечная недостаточность, тиреотоксическая относительная надпочечниковая недостаточность, дистрофические изменения периферических органов, лейкоз, резкий дефицит массы тела).

Клиника. Основным клиническим проявлением ДТЗ является синдром тиреотоксикоза, избыток тиреоидных гормонов обуславливает нарушение функционирования большинства органов и систем организма.

Эндокринная офтальмопатия не является симптомом ДТЗ, как полагали ранее. При ДТЗ часто встречается фиброзно-кистозная мастопатия и гинекомастия у мужчин. Иногда вне зависимости от тяжести заболевания у ряда пациентов выражены симптомы относительной недостаточности коры надпочечников (тиреогеной).

Главные симптомы тиреотоксикоза

Симптом	Проявление
Грефе	Оставание верхнего века от радужки при взгляде вниз
Кохера	Оставание нижнего века от радужки при взгляде вверх
Мёбиуса	Потеря способности фиксировать взгляд на близком расстоянии
Жофруа	Отсутствие наморщивания века при взгляде вверх
Штельвага	Резкое моргание
Дельриаша	Расширение глазной щели с появлением белой полоски склеры между радужной оболочкой и верхним веком
Розембоха	Мелкий тремор закрытых глаз

Клинические проявления тиреотоксикоза	
Сердечно-сосудистая система	Постоянная синусовая тахикардия, экстрасистолия, пароксизмальная, реже постоянная мерцательная аритмия, преимущественно систолическая артериальная гипертензия, миксодидиография, сердечная недостаточность.
Каталогический синдром	Похудание, субфебрилитет, потливость, повышенный аппетит, мышечная слабость, остроконечия
Центральная нервная система	Повышенная возбудимость, суэтливость, синдром Мира (тремор пальцев вытянутых рук), тремор всего тела
Эктодермальные нарушения	Ломота ногтевой, выпадение волос
Система пищеварения	Боли в животе, неустойчивый стул, тиреотоксический гепатоз
Эндокринные нарушения	Дисфункция яичников, вплоть до аменореи, фиброзно-кистозная мастопатия, гинекомастия, нарушение толерантности к углеводам, тиреотоксическая надпочечниковая недостаточность (меланодермия, артериальная гипотензия)
Заболевания, сопутствующие ДТЗ	Эндокринная офтальмопатия (50-60%), претибальная микседема (1-4% отечность, уплотнение и гиперпрофилия кожи передней поверхности голени), акропатия (перифокальная остеопатия стоп и кистей), вывихи лопатки (до 30%)
Тиреотоксический криз	Ургентный клинический синдром, представляющий собой сочетание тяжелого тиреотоксикоза с тиреотоксической надпочечниковой недостаточностью

Претибальная микседема: наблюдается в 2-3% больных с ДТЗ, обычно сочетается с офтальмопатией.

Иногда встречается атипичные клинические варианты тиреотоксикоза. У лиц, проживающих в йоддефицитных районах ДТЗ часто проявляется T_3 -тиреотоксикозом, клинически проявляется приступами тахикардии или мерцательной аритмии при нормальном T_4 в крови. Этот вариант чаще бывает у пожилых лиц. У них как правило, не бывает зоба, зоб увеличивается незначительно, аппетит понижен, нет типичных изменений кожи и глаз, у 13% эмоциональная лабильность, у 5,2% - депрессия, чаще кардинальные поражения.

Диагностика и дифференциальная диагностика. При достаточной выраженности клинических признаков диагноза не вызывает сомнений. Диагностике помогают гормональные исследования. Для ДТЗ характерно снижение T_4 и повышенное содержание тиреоидных гормонов (T_4 и T_3). В сомнительных случаях рекомендуется функциональный тест с ТРГ. Отсутствие повышения ТТГ при введении ТРГ подтверждает диагноз ДТЗ. Когда имеется повышение ТТГ и T_4 , T_3 можно заподозрить о ТТГ продуцирующей аденоме гипофиза.

Как показали исследования, в 80-90% случаев у больных с ДТЗ обнаруживается в крови ТСИ (тироксин - стимулирующие иммуноглобулины). Прекращение лечения при уровне ТСИ выше, чем на 35% ведет к рецидиву заболевания. Больным, получающим тиреостатическую терапию, следует определять ТСИ в начале терапии и перед предоперативной отменой поддерживающей дозы препарата. При длительно повышенном уровне ТСИ следует направить на оперативное лечение.

Радионуклонное исследование щитовидной железы в последние годы используется значительно реже в связи возможностью определения гормонов в крови. Метод основан на способности щитовидной железы избирательно накапливать йод, и оценка проводится по скорости поглощения ^{131}I . Максимального его накопления и скорости сила активности. У здоровых людей максимальный захват ^{131}I наступает к 24-72ч, и составляет 20-40% от индикаторной дозы. При гипертиреозе свыше 40% через 24ч, при гипотиреозе не превышает 15% от индикаторной дозы.

Радионуклонное сканирование (сцинтиграфия) позволяет выявить наличие частичного или полного заградного зоба, наличие узлов с целью дифференциальной диагностики ДТЗ и функциональной автономии щитовидной железы. Сканирование проводится через 24ч, после приема 1-5 мкКи ^{131}I или 2-3 мкКи ^{125}I . Для ДТЗ характерным является увеличение поглощения щитовидной железой с повышенным захватом йода.

УЗИ - характерно диффузное снижение эхогенности и определяется объем щитовидной железы. Объем щитовидной железы > 45 мл (см³) является показанием к оперативному лечению.

Дифференцировать приходится с НД, с ревматическими заболеваниями (микробидидами, пороками сердца, туберкулезом). Диагноз подтверждается ростом содержания тиреоидных гормонов, повышенное потовыделение¹²¹, увеличением размеров щитовидной железы.

При тяжелых случаях необходимо дифференцировать с органическими поражениями печени, почек, сердечно-сосудистой системы, муфта гравит.

Также дифференцируется с зобом Хашимото, подострым тиреоидитом и токсической аденомой.

Лечение. Основные методы лечения ДТЗ состоят:

- консервативное лечение антигипертензивными препаратами
- хирургическое лечение с предшествующей подготовкой тиреостатиками
- терапия радиоактивным йодом.

В различных странах доминируют различные методы лечения. Например, в Европе предпочтению отдается консервативному методу лечения, т.е. имеющийся легкий дефицит йода повышает чувствительность к тиреостатикам. В США, где потребление йода велико, преобладает лечение радиоактивным йодом. В нашей стране больше в основном получают лечение тиреостатиками, преимущественно меркаптомидазолом (мерказол, тиазол, карбимазол), реже пропилтиоурином (пропилит). Они тормозят организацию йода и конденсацию йодтирозидов, что приводит к блокаде синтеза тиреоидных гормонов. Также влияют на иммунные показатели в частности на клеточный иммунитет. Пропилтиоурал также влияет на периферическую конверсию T_4 в T_3 . При лечении этими препаратами эутиреоидное состояние достигается в 50-75% случаев. Показанием к назначению этих препаратов является ДТЗ при любой тяжести, независимо от возраста. В настоящее время широко используются в практике мерказолит. Оптимальная суточная доза при легкой форме 15-20 мг/сут, средней 20-30 мг, тяжелой - 30-40 мг/сут, и более. По мере ликвидации основных проявлений ДТЗ, достижения эутиреоидного состояния дозу постепенно убавляют. Критериями снижения дозы является частота пульса и масса больного. Поддерживающие дозы (15-15 мг/сут и 2,5-10 мг/сут, в течение 6-12 месяцев до 1,5 года). Или переходят на режим «блокады и замещения» (использование относительно высоких доз тиреостатиков вместе с тироксидом для достижения состояния эутиреоза) дает у 40-50% длительную ремиссию.

В комплексе с тиреостатиками применяют β -блокаторы (атенолол-50-100 мг/сут, анаприлин - 80-120 мг/сут), которые купируют тахикардию и вегетативную симптоматику, также активируют превращение T_4 в T_3 . Фенобарбитал и его препараты (корвалол, валокордин) могут уменьшить гипотиреозическую, увеличивая ТСТ. Примерно через 2-4 недели β -адреноблокаторы начинают медленно отменять. К этому времени состояние больного стабилизируется. К 3-4 недели при средней тяжести наступает состояние эутиреоза (нормализация уровня тиреоидных гормонов). С этого

момента уменьшают дозу мерказолила до поддерживающей параллельно назначая L-тироксин в дозе 50-75 мг/сут, что предупреждает зоботворный эффект мерказолила. Лечение поддерживающими дозами мерказолила и L-тироксин продолжается 1,5-2 года, после чего препараты отменяют, а пациент находится под наблюдением, поскольку возможно рецидивирование зоба.

Самым грозным осложнением в процессе лечения мерказолилом (тиамзол) является агранулоцитоз. Обычно с целью раннего выявления тенденции к лейкоцитопении рекомендуют в первые 3 месяца лечения контролировать количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу крови 1 раз в 7-10 дней, в последующем - каждые 3-4 недели.

Назначение глюкокортикоидов при ДТЗ показано только при развитии тиреоидного надпочечниковой недостаточности, а также при лейкопенических реакциях на тиреостатики.

Хирургический метод лечения показал при

- больших размерах зоба
- непереносимости тиреостатиков
- рецидивах заболевания после консервативной терапии
- затрудненным зобом
- наличием узла в толще железы.

Операция производится по методу О.В. Николаева, т.е. субфасциальная, суботопилная резекция щитовидной железы и оставляется 5-8 гр. железы, а при рецидивах 2-3 гр.

Высокоэффективным и безопасным методом лечения ДТЗ является терапия радиоактивным йодом-131. Радиоактивный йод назначается в суммарной дозе 10-15 мКи. Период полураспада ^{131}I - 8 суток.

Показания к терапии ^{131}I :

- после 40 лет
- тяжелая сердечная недостаточность, противопоказанная для хирургического метода лечения
- ДТЗ и туберкулез
- ДТЗ и ТБ (тяжелая форма)
- перенесенный инфаркт миокарда
- нейроэндокринные расстройства
- отказ от оперативного вмешательства.

Противопоказаниями являются:

- беременность
- лактация
- детский, юношеский и молодой возраст
- большой или затрудненный зоб
- заболевания крови, почек и язвенная болезнь.

Полная ремиссия после лечения наступает в 90-95% случаев. Решить возможно в 2-3% случаев, чаще у больных со смешанным зобом, а при ДТЗ не более 1% больных. Перед лечением радиоактивным I_{131} проводится предварительное лечение тиреостатиками, β -блокаторами в зависимости от тяжести тиреотоксикоза. Перед введением радиоактивного I_{131} лечение тиреостатиками прекращается за 5-7 дней. После терапии I_{131} по необходимости также продолжается лечение тиреостатиками в течение 2-4 недель.

Тиреотоксический криз - тяжелое осложнение inadekvatно леченого ДТЗ - представляет серьезную угрозу для жизни больных.

Этиопатогенез. Длительное время считалось, что тиреотоксический криз является следствием резкого увеличения тиреоидных гормонов в крови при оперативном лечении или при лечении I_{131} у недостаточно подготовленных больных, либо присоединения интеркуррентных заболеваний, либо при отсутствии лечения ДТЗ. Вместе с тем, уровень тиреоидных гормонов в крови при кризе не отличается от уровня гормонов у больных вне криза. При кризе уменьшается связывание тиреоидных гормонов и увеличивается количество свободных форм T_3 и T_4 . В настоящее время большинство считает, что в возникновении криза играют роль несколько факторов: катехоламины под влиянием триггерного механизма (инфекция, хирургический стресс, острое заболевание). Клиническая картина развивается остро, она выражается в резкой декомпенсации всех проявлений токсического зоба, особенно в нарастающей расстройств нервной и сердечно-сосудистой и нарушений обмена веществ. Развивается двигательное и психическое возбуждение вплоть до психоза и комы, резко учащенное ритм сердечных сокращений достигавшее 150-200 ударов в минуту, мерцательная аритмия, повышение t_{core} тела и основного обмена, высокое пульсовое давление вначале с последующим падением.

Лечение. Необходимо проведение ряда неотложных мероприятий.

Традиционно рекомендуются следующие препараты: тиреостатики, β -блокаторы, глюкокортикоиды, дезинтоксикационная терапия. В первую очередь необходимо ввести β -адреноблокаторы (пропранолол 50-100 мг каждые 4 часа, Мерказолил 100-120 мг/сут, или пропилтиоурацил 1200-1500 мг/сут) который не только тормозит биосинтез тиреоидных гормонов, но и препятствует конверсии T_4 в T_3 . Раствор Люголя 1% - 5,0-10,0 мл в/в в 300-800 мл 5% раствора глюкозы (К) заменяется на NaI). β -адреноблокаторы (пропранолол 1-2 мг в/в медленно или 40-60 мг перорально каждые 6ч; Фенобарбитал в качестве седативного препарата, непрерывно проводится дезинтоксикационная терапия 0,9% $NaCl$ и 5% раствором глюкозы, которые составляют около 3л в сутки.

Дополнительным методом лечения может быть применение плазмафереза.

Эндокринная офтальмопатия - (ЭОП).

- поражение периорбитальных тканей аутоиммунного генеза. в 95% случаев сочетается с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, клинически проявляется дисморфическими изменениями глазодвигательных мышц и других структур глаза. ЭОП - самостоятельное аутоиммунное заболевание. В 90% случаев ЭОП сочетается с ДТЗ, в 5% с АДТ, в 5-10% без патологии щитовидной железы.

С учетом морфологических изменений в клетчатке выделяют 3 стадии эндокринной офтальмопатии:

- 1) клеточная инфильтрация
- 2) переход в фиброз
- 3) фиброз.

По классификации клинически различают 3 стадии.

I стадия: припухлость век, ощущение песка в глазу, слезотечение, отсутствие диплопии

II стадия: диплопия, ограничение отведения глазных яблок, парез взора кверху.

III стадия: неполное закрытие глазной щели, изъязвление роговицы, стойкая диплопия, атрофия зрительного нерва.

При сдвигении зрительного нерва возникает нечеткость изображения, нарушение восприятия цвета, изменения поля зрения, отек диска зрительного нерва.

Важная роль в диагностике принадлежит специальным методам исследования: КТ, ДМР, УЗИ, позиционный тонометрия, с помощью которых определяют пружинистость ретробульбарного пространства, толщину глазодвигательных мышц и их плотность.

Лечение. В легких случаях ЭОП ограничивается ношением светозащитных очков, глазными каплями с дексаметазоном.

Начиная с II стадии назначают глюкокортикоиды (50-100 мг/сут) на протяжении 2 недель, далее дозу снижают вдвое, затем постепенно уменьшают в течение 3 месяцев до 5 мг (поддерживающая доза), которую принимают еще 2-3 месяца. При неэффективности глюкокортикоидов назначается R-терапия на глазницу.

В крайне тяжелых случаях проводится деконпрессия глазницы (удаление жира и дегидратация стенки глазницы), что позволяет уменьшить экзофтальм на 5-7 мм.

Прогноз. Прогноз благоприятный. Патогенез схоже с ЭОП в 2-3%, ассоциирована с ДТЗ. Когда передней поверхности голени становится отечной, уплотненной, нудуруно-красного цвета (кальциноз кожи) сопровождается эритемой и зудом. В лечении применяют глюкокортикоиды.

Гипотиреоз

Гипотиреоз — клинический синдром, вызванный длительным, стойким недостатком гормонов щитовидной железы в организме или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне. Манифестный гипотиреоз в общей популяции встречается в 0,2-1% случаев, субклинический — первый гипотиреоз — в 7-10% среди женщин и в 2-3% среди мужчин.

Этиология и патогенез. Причинами врожденного гипотиреоза являются:

- алалия и дисплазия щитовидной железы
- энзимический зоб, врожденный дефицит ТТГ
- синдром периферического резистентности к тиреоидным гормонам.

В большинстве случаев гипотиреоз является первичным, который развивается в исходе:

- аутоиммунного тиреоидита
- резекции щитовидной железы
- терапии ¹³¹I
- позднего фиброзного тиреоидита или специфических тиреоидитов.
- атрофического гипотиреоза (лечение тиреостатиками ДТЗ)
- идиопатический гипотиреоз.

В основе патогенеза гипотиреоза лежит снижение окислительных процессов, т.е. снижение ряда ферментов (кислородных) вследствие дефицита тиреоидных гормонов. Нарушение обмена тироксина приводит к инфилтративным изменениям оболочек, кожи, подкожно-жировой клетчатки, мышц, миокарда. Нарушение водно-солевого обмена обуславливает действия избытка вазопрессина и недостатком предсердного натрийуретического фактора.

Клиника. Клиническое проявление весьма разнообразно. Необходимо тщательный целенаправленный сбор анамнеза для выявления жалоб, связанных с гипотиреозом.

Больных беспокоит постепенная прибавка в весе, сухость, утолщение кожи, изменение цвета кожи (восковатая, персиковая, желтушная), отечность черт лица, увеличение размеров обоев, нечеткость речи. Периодически, возникают боли в правом подреберье, запоры, боли в грудной клетке, одышка при ходьбе. У женщин нередко нарушена менструальная функция, при этом спектр нарушений колеблется от полименореи и менометроррагии до аменореи. Снижается интеллект, они с трудом анализируют происходящие события и прогрессивно снижается память.

Условно можно выделить следующие синдромы при гипотиреозе:

- 1. Тиреоидический — обменный синдром: ожирение, понижение T_4 тела.
- 2. Тиреоидальная дерматопатия: микседематозный отек и периорбитальный отек, одутловатое лицо, большие губы, язык с отеками, зубов по краям, желтушность кожных покровов (гиперкаротинемия), нарушение слуха, охриплый голос.

Синдром поражения центральной и периферической нервной системы: сонливость, заторможенность, снижение памяти, брадикардия, боли в мышцах, парестезии, снижение сухожильных рефлексов.

Синдром поражения сердечно-сосудистой системы: микседематозное сердце (брадикардия, низкий волтаж, (-) зубец Т на ЭКГ, недостаточность кровообращения). АД снижено, полисерозит, негипертонические варианты (с гипертензией, с тахикардией при НК).

Синдром поражения ЖКТ: гастростазия, дискинезия желчевыводящих путей, толстой кишки, запоры, снижение аппетита, тошнота, рвота.

Анемический синдром: нормохромная, нормоцитарная, гипохромная железодифицитная макроцитария, B_{12} — дефицитная анемия.

Синдром гиперпролактинемического гипоталамизма. Гиперпродукция ТТГ усиливает выброс не только ТТГ, но и пролактина, что способствует уменьшению ДТ (лобберина), т.е. развивается клинический синдром — Ван-Бика-Хеннеса-Роса, проявляется аменореей, галактореей, вторичным поликистозом яичников.

Синдром экстрадермальных нарушений: волосы тусклые, ломкие, выпадают на голове, бровях, конечностях, медленно растут.

Синдром «пустого тазового сидла». Длительная стимуляция гипоталамуса в связи с низким уровнем тиреоидных гормонов приводит к аденоме гипофиза. На фоне заместительной терапии тиреоидными препаратами происходит уменьшение размеров тазового сидла и развивается «Синдром пустого тазового сидла».

Синдром алопеции во сне — развивается вследствие микседематозной инфилтративной слияющей оболочки и нарушения чувствительности двигательного центра.

Несмотря на достаточно яркую клиническую картину часто, ошибочно диагностируются заболевания «маски» первичного гипотиреоза.

При вторичном гипотиреозе, как правило, имеются синдромы недостаточности других тропных гормонов гипофиза. Особенности течения вторичного гипотиреоза:

- 1) обменно — тиреоидический момент протекает без ожирения, даже отмечается истощение;
- 2) дерматопатия выражена не резко, нет грубой отечности, кожа тоньше, бледнее и более морщинистая;
- 3) не бывает недостаточности кровообращения, гипотиреоидного полисерозита, гипоталамизма, Вн, дефицита анемии.

Наиболее тяжелым и достаточно редко встречающимся осложнением гипотиреоза является гипотиреоидная кома, как правило, чаще развивается у пожилых лиц, с длительно не диагностированным гипотиреозом, тяжелыми сопутствующими заболеваниями при отсутствии ухода, чаще в холодных регионах.

Проводяруют – охлаждение, лечение барбитуратами, нейролептики, интеркуррентные заболевания. В основе генеза лежат угнетение тканевого дыхания и функции коры надпочечников вследствие длительного гипотироза, гипоперфузии почек и развития синдрома неадекватной продукции вазопрессина (гипертензия и вазопрессин является антагонистами).

Клинически проявляются – гипотермией, гиповентиляцией с гиперкапнией, гиповолемией, гипонатриемией, брадикардией, снижением АД, задержкой мочи (острой), динамической кишечной непроходимостью, гипогликемией, сердечной недостаточностью, прогрессирующей торжественностью ЦНС (супор, кома). Летальность достигает 80%.

Диагностика. При нормальном исследовании для субклинического гипотироза характерно – высокий уровень ТТГ и нормальное содержание Т₄.

При вторичном гипотирозе – ТТГ и Т₄ снижены.

Скрининг врожденного гипотироза подразумевают исследование плазменного уровня ТТГ не ранее чем на 4-5-й день после рождения.

При нормальном или сниженном ТТГ проводят пробу с ТРГ для дифференциальной диагностики первичного от вторичного гипотироза.

Исследуется исходный уровень ТТГ и через 30 минут после внутривенного введения 200 мкг ТРГ при первичном гипотирозе уровень ТТГ увеличивается до 25 мМЕ/л и более, при вторичном уровень ТТГ не меняется.

Классификация гипотироза с учётом патогенеза:

- ◆ первичный (тиреотенный)
- ◆ вторичный (гипофизарный)
- ◆ третичный (гипоталамический)
- ◆ тканевой (транспортируемый, периферический)
- ◆ классификация с учётом степени тяжести
- ◆ латентный (субклинический): повышенный уровень ТТГ при нормальном Т₄
- ◆ манифестный: гипотиреоз при сниженном Т₄, клинические проявления:
 - компенсированный
 - декомпенсированный
- ◆ тяжёлое течение (осложнённое): тяжёлые осложнения, такие как кретинизм, сердечная недостаточность, выток в серозные полости, вторичная анемия гипотироза

Лечение. При всех формах показана заместительная терапия L-тироксина. Лечение начинается с небольшой дозы: у пожилых 12,5 мкг/сут. При наличии сердечной патологии с 6,25 мкг/сут. Утром за 30 мин до еды. Доза

постепенно увеличивается до поддерживающей: у молодых в течение 3-4 недель, у пожилых – 2-3 мес., при сопутствующей сердечной патологии – 4-6 мес. Полная поддерживающая доза L-тироксина определяется из расчёта 1,6 мкг/кг (для женщин около 100 мкг/сут., для мужчин 150 мкг/сут) при тяжёлой сопутствующей патологии 0,9 мкг/кг, при значительном ожирении расчёт ведётся на 1 кг идеальной массы тела.

У новорождённых потребность 10-15 мкг/кг массы тела и детей 2 мкг/кг. Во время беременности потребность увеличивается до 45%, при этом уровень ТТГ и Т₄ необходимо контролировать не реже 1 раза в 2 месяца при сочетании с надпочечниковой недостаточностью (синдром Шмидта) лечение необходимо начинать с глюкокортикоидов и для достижения компенсации добавляется L-тироксин.

Если уровень ТТГ не нормализовался через 4 месяца, тогда дозу увеличивают ещё на 25 мкг. После нормализации ТТГ, контрольные исследования проводятся 1 раз в 6 месяцев, затем 1 раз в год. С возрастом потребность в тиреоидных гормонах снижается.

Лечение комы. В течение первых суток тироксин вводится внутривенно в дозе 250 мкг каждые 6 часов, после чего переходят на обычные заместительные дозы препарата. Т₄ 100 мкг через желудочный зонд, затем по 25-50 мкг каждые 12 часов. Одновременно каждые 2-3 ввода 10-15 мкг преднизолона или 50-75 гидрокортизона, а внутримышечно – 50 мг гидрокортизона 3-4 раза в сутки через 2-4 дня дозу в зависимости от динамики уменьшают объём переливаемой жидкости не должны превышать <1 литра.

Рекомендуется пассивное согревание тела (обертывание одеялом).

Врожденный гипотироз – одно из часто встречающихся заболеваний

шляховой железы у детей.

Диагностика. Кровь забирается (чаще из пятки) на 4-5-й день после рождения. У недоношенных детей оптимальный срок – 7-14-е сутки жизни

Литература:

1. «Эндокринология» Москва 2000- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.
2. «Руководство по эндокринологии» Москва 1996, 2002- Старкова Н.Г.
3. «Патология эндокринной системы» Вино, Санкт-Петербург 2001-Г.
4. Вилкин М., Кеттелл, Рональд А. Арки
5. «Секреты эндокринологии» - Майк Мак Дермотт Москва «Винья» 1998г.
6. «Эндокринология» Москва 1998г. - Бабалович М.И.
7. «The Endocrinology» - Ассоциация 7-10 ноября 2001, №1

Получено в печать
формат 60X84/16. Объем 6,0 и. л. Тираж 100
Заказ № 437

Типография «ТашТосАИИ»
700048, Ташкент, ул. Мухоморова, 103.