

МИНИСТЕРСТВО РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ
«НИКОЛАЕ ТЕСТЕМИЦАНУ»

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ
ЭНДОКРИННЫХ ДИСГОМЕОСТАЗИЙ

Теоретический курс

Профессор Василе Лутан

Кишинёв, 2022

Патофизиология эндокринных дисгомеостазий. Теоретический курс.

Публикация апробирована Советом по менеджменту качества Государственного Университета Медицины и Фармации «Николае Тестемицану» (Протокол от 28 октября 2021).

Рецензенты: Стела Тодираш, доктор медицинских наук, доцент, Елеонора Борш, доктор медицинских наук, доцент.

Рекомендуется в качестве учебного пособия для всех специальностей высшего медицинского образования.

Автор: Василе Лутан, доктор хабилитат биологических наук, профессор;

профессор кафедры Патологической физиологии Государственного Университета Медицины и Фармации «Николае Тестемицану»

Аннотация. Настоящий теоретический курс содержит информации относительно этиологии и патогенеза нарушений гормонального гомеостаза при эндокринных заболеваниях.

Патофизиология эндокринных дисгомеостазий

Содержание

I. Патофизиология гиперкортизолизма	3
II. Патофизиология гипокортизолизма	19
III. Патофизиология гипертиреоза	27
IV. Патофизиология гипотиреоза	44
V. Патофизиология гипоинсулинизма	58
VI. Патофизиология метаболического синдрома	72

I. Патофизиология гиперкортизолизма

Гиперкортизолизм – патофизиологический синдром, увеличение секреции и чрезмерное содержание глюкокортикостероидных гормонов в организме либо гиперреактивность структур организма к нормальному содержанию гормонов.

Клинически гиперкортизолизм проявляется синдромом Кушинга - группа симптомокомплексов постоянной негомеостатической гиперсекреции глюкокортикостероидов независимо от экзогенных условий или от состояния организма. В зависимости от *триггера*, который запускает гиперкортизолизм, различают следующие формы синдрома Кушинга: гипоталамическая (третичный гиперкортизолизм), гипофизарная (вторичный гиперкортизолизм), надпочечниковая (первичный гиперкортизолизм), эктопическая, периферическая и экзогенная (йатрогенная) формы гиперкортизолизма.

Этиология и патогенез гиперкортизолизма.

1. Гипоталамический (третичный) гиперкортизолизм – первичная гиперсекреция нейро-секреторным гипоталамусом кортиколиберина (*corticotropin-releasing hormon, CRH*), который впоследствии стимулирует секрецию аденогипофизом кортикотропина (АКТГ, адrenокортикотропный гормон), который вызывает в сетчатом слое коры надпочечников гиперсекрецию глюкокортикостероидов (у человека кортизол). Конечные клинические проявления этой формы гиперкортизолизма зависят от гиперсекреции кортизола.

Физиологическая базальная секреция CRH подвержена циркадным (суточным) ритмам в зависимости от режима активности организма: у человека с дневным образом жизни максимум секреции наблюдается в утренние и дневные часы, минимум – в вечерние и ночные часы. (У животных с ночным образом жизни – наоборот).

Физиологическая гиперсекреция CRH и активация всей гормональной оси гипоталамус - гипофиз-кора надпочечников возникает в стрессовых ситуациях либо при интенсивной активности.

Причинами патологической гиперсекреции гипоталамического CRH являются черепно-мозговая травма, первичные опухоли (краниофарингиомы) или метастатические опухоли, энцефалит, арахноидит, вирусные инфекции, гранулематозное воспаление, нейродегенеративные заболевания, у женщин – послеродовые осложнения. Патологические процессы в гипоталамусе стимулируют секрецию кортиколиберина независимо от физиологических потребностей, нарушают суточный секреторный гормональный ритм, устраняют отрицательную обратную регуляцию секреции кортиколиберина со стороны АКТГ и кортизола. Гиперсекреция кортиколиберина приводит к стойкой и неконтролируемой гиперсекреции гипофизом АКТГ и последовательно кортизола - устанавливается третичный гиперкортизолизм.

2. Гипофизарный (вторичный) гиперкортизолизм (около 60% клинических случаев) связан с первичной гиперсекрецией АКТГ аденогипофизом. Патогенетическая цепь вторичного гиперкортизолизма включает в себя первичную гиперсекрецию АКТГ и последующую гиперсекрецию кортизола с его специфическими биологическими эффектами. Секреция

кортиколиберина уменьшается повышенной секрецией кортизола посредством отрицательной обратной связи.

Непосредственный физиологический эффект АКТГ на надпочечники является стимуляция секреции кортизола. Более поздний и длительный эффект АКТГ заключается в стимулировании митоза с гиперплазией надпочечников.

В большинстве случаев гипофизарный гиперкортизолизм вызывается гормонсекретирующей аденомой гипофиза (кортикотропинома). При этом секреторная функция опухолевых клеток является автономной и неконтролируемой положительно кортиколиберином (клетки опухоли гипофиза не нуждаются в кортиколиберине); кортизол также не подавляет секрецию опухолевых клеток посредством отрицательной обратной связи (клетки опухоли гипофиза рефрактерны к кортизолу). Таким образом, устанавливается непрерывная гиперсекреция АКТГ и кортизола – гипофизарный гиперкортизолизм (вторичный).

3. Первичный (надпочечниковый) гиперкортизолизм - около 25% клинических случаев - это первичная гиперсекреция кортизола сетчатой зоной надпочечников. Основным патологическим процессом, связанным с гормональной гиперсекрецией, являются гормонсекретирующие опухоли (аденома, карцинома надпочечников). Опухолевые клетки не требуют кортикотропина, поэтому гиперсекреция кортизола является автономной, неконтролируемой гипофизом (АКТГ), негомеостатической, приводящей к вредным последствиям избытком кортизола.

4. Эктопический гиперкортизолизм связан с секрецией АКТГ экстрагипофизарными структурами и последующей гиперсекрецией кортизола (примерно 15% клинических случаев). Эта форма гиперкортизолизма обнаруживается при различных опухолях: бронхокарциноме, раке тимуса, раке щитовидной железы, поджелудочной железы, желудка, печени, желчного пузыря, матки и др. Окончательный эффект зависит от гиперсекреции кортизола.

5. Экзогенный (йатрогенный) гиперкортизолизм – передозировка глюкокортикостероидов при гормонотерапии аллергических, аутоиммунных заболеваний. Клинической формой экзогенного гиперкортизолизма является кушинингоидный синдром. Йатрогенный гиперкортизолизм

проявляется эффектами избыточных экзогенных кортикостероидов. Второй патологический эффект гиперкортизолизма заключается в том, что экзогенные гормоны через отрицательную обратную связь подавляют гипоталамо-гипофизарную гормональную ось, а отсутствие АКТГ приводит к апоптозу и необратимой атрофии коры надпочечников. Из-за этого гормонотерапия требует соблюдения тщательного терапевтического режима, который будет оказывать терапевтический эффект, но не приведет к ингибированию секреции АКТГ в той степени, что приведет к необратимой атрофии надпочечников - это сделает пациента на всю жизнь зависимым от экзогенного гормона.

6. Периферический гиперкортизолизм. Периферические биологические эффекты кортизола зависят от многих факторов, которые модулируют - уменьшают или увеличивают - реактивность структур и, соответственно, изменяют конечный эффект. Эти факторы включают плазматические транспортные белки синтезируемые печенью, рецепторные процессы - плотность и сродство рецепторов к кортизолу.

Патогенез клинических проявлений гиперкортизолизма.

Клинические проявления гиперкортизолизма любого уровня и патогенеза обусловлены совокупностью эффектов кортизола на структуры организма - морфогенетических, метаболических, функциональных, поведенческих.

1. Синдром «постоянного стресса»

Физиологическим прототипом гиперкортизолизма является общий адаптационный синдром (стрессовая реакция). Кортизол является одним из основных гормонов стресса (наряду с катехоламинами, глюкагоном, соматотропином), который приспособливает и защищает организм от неблагоприятных факторов, приводя обмен веществ и функции организма в соответствие с новыми условиям существования.

Стрессовый синдром является общей неспецифической реакцией организма на все экзогенные (травма, боль, гипоксия, кровопотеря, экстремальные состояния, инфекции и др.) или эндогенные (циркуляторная, дыхательная, почечная, печеночная недостаточность, воспаление и др.). Стрессовая

реакция реализуется активацией гормональной оси гипоталамус - гипофиз – кора надпочечников (кортизол) и симпатoadренальной системы (катехоламины). Кортизол и катехоламины являются основными гормонами стресса, которые мобилизуют все резервы организма для выживания. Стрессовая реакция является срочной, энергозатратной и может обеспечить выживание организма в экстремальных условиях в течение короткого периода времени. В случае, когда действие стрессоров длится длительное время (хронический стресс), может произойти истощение надпочечников, истощение пластических и энергетических резервов организма с осложнениями в виде стрессовых заболеваний: миокардиодистрофия, гипертония, хронические воспалительные заболевания, бессонница, депрессия, тревога, диспептические явления, язвы желудка, ожирение, диабет II типа.

Патологический гиперкортизолизм представляет собой неоправданную гиперсекрецию кортизола при отсутствии стрессовых факторов, нефизиологический хронический стресс в отсутствии экзогенных и эндогенных стрессовых стимулов. В отличие от преходящего физиологического стресса, гиперкортизолизм является постоянным, так как опухоль является неисчерпаемым источником гормонов с постоянной активацией всех функций организма – ЦНС, сердечно-сосудистой системы, катаболизма с истощением пластических и нутритивных веществ, что и приводит к вредным последствиям, истощению организма и даже смерти.

2. Дисметаболический синдром

Дисметаболический синдром проявляется гиперкатаболизмом всех пластических и нутритивных веществ вызванным кортизолом.

- а) Углеводные дисметаболизмы. Типичным проявлением нарушения обмена углеводов при гиперкортизолизме является стероидный сахарный диабет с гипергликемией, стойкой гиперсекрецией и последующим истощением инсулина, снижением толерантности к глюкозе, сахарным диабетом.

Гипергликемия при стероидном диабете является результатом нескольких эффектов кортизола:

- стимуляция желудочной секреции, аппетита и чрезмерного потребления пищи, повышенное усвоение углеводов в кишечнике - алиментарная гипергликемия;
- стимуляция синтеза гликогенолитических ферментов (глюкозо-6-фосфоорилазы), гликогенолиз с гипергликемией; постоянный гликогенолиз истощает гликоген в печени, что приводит к жировой инфильтрации и кетоацидозу;
- антиинсулиновый эффект кортизола путем ингибирования инсулиновых рецепторов и инсулинозависимых транспортеров GLUT-4 (в полосатых мышцах, жировой ткани, лимфоидной и соединительной ткани) с снижением периферического использования глюкозы этими органами и последующей гипергликемии. Этот эффект можно назвать селективной резистентностью к инсулину. Считается, что этим физиологическим эффектом в стрессовых условиях глюкокортикоиды защищают глюкозозависимый мозг от голода, резервируя это питательное вещество только для того органа;
- стимуляция глюконеогенеза - кортизол вызывает катаболизм функциональных белков (в мышечной, соединительной ткани, лимфоидной ткани) с высвобождением глюконеогенетических аминокислот, активизирует липазу с липолизом в жировой ткани и высвобождение глицерола - еще одного источника глюконеогенеза; соответственно на уровне генома кортизол активизирует синтез ферментов, необходимых для глюконеогенеза (фосфоэнолпируваткарбоксикиназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, фруктозо-2,6-дифосфатазы) с интенсификацией глюконеогенеза из аминокислот и глицерола.

Суммарные последствия диабетических эффектов кортизола: резистентность к инсулину, низкая толерантность к глюкозе, гипергликемия с гиперосмолярностью плазмы крови, глюкозурия, полиурия, обезвоживание, гликирование белков с микроангиопатией, стимуляция секреции инсулина стойкой гипергликемией с возможным истощением бета-клеток поджелудочной железы и панкреатическим сахарным диабетом.

б) Липидные дисметаболизмы.

Типичным проявлением гиперкортизолизма является избирательное (селективное) ожирение. Влияние кортизола на метаболизм липидов является двунарпавленным и обусловлено различной чувствительностью рецепторов инсулина в различных органах к кортизолу. Так, благодаря селективной инактивации кортизолом рецепторов инсулина на подкожных адипоцитах конечностей в них стимулируется внутриклеточная липаза с липидным истощением - при отсутствии подкожного жирового слоя конечности выглядят тонкими. Напротив - адипоциты в области лица, туловища, живота и абдоминальных органов сохраняют свое сродство к инсулину даже при наличии кортизола - в этих регионах преобладают липогенез из глюкозы с чрезмерным накоплением липидов – наступает селективное ожирение с региональным перераспределением жировой ткани - лицевое ожирение ("лунообразное лицо"), ожирение туловища («бизоний горб»), органов брюшной полости. Следует отметить, что внутриабдоминальное ожирение при гиперкортизолизме является патогенетическим фактором в последующем развитии метаболического синдрома.

Жировая дистрофия печени является следствием липолиза и гиперлипидемии неэстерифицированными жирными кислотами, которые из крови захватываются гепатоцитами и преобразуются в нейтральные липиды с отложением в гепатоцитах.

Гиперхолестеродемия. Одновременно с жировой инфильтрацией увеличивается процесс высвобождения лишних липидов из гепатоцитов путем синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП, пре-бета) и их секрции в кровь – наступает гиперлипидемия; частичный распад ЛОНП под воздействием липопротеинлипазы образует липопротеины низкой плотности (ЛНП), которые также циркулируют в крови. Впоследствии из-за ингибирования инсулинозависимых рецепторов на гепатоцитах не происходит захват из крови ЛПНП и ЛНП – устанавливается ретенционная гиперлипидемия с гиперхолестеринемией и, в конечном итоге, запускается атероматоз и атеросклероз.

Кетогенез и кетоацидоз являются следствием интенсивного липидного катаболизма - жирные кислоты, высвобождаемые в процессе липолиза в гепатоцитах подвергаются бета-окислению с

избыточным образованием ацетил-КоА, который конденсируется с образованием кетоновых тел – ацетоуксусной кислоты, бета-гидроксимасляной кислоты и ацетона.

с. Белковый дисметаболизм.

Кортизол подавляет синтез РНК и синтез функциональных белков мышц, кожи, костей, лимфоидной ткани, соединительной ткани. В то же время кортизол стимулирует белковый катаболизм с двумя последовательными эффектами: высвобождение аминокислот, используемых для глюконеогенеза и атрофия скелетных мышц (стероидная миопатия с миастенией), костей (остеопороз), атрофия кожи, в том числе дермальной соединительной ткани, что снижает механическую прочность, приводит к разрывам - появляются красные полосы на коже живота («полосы беременности»). (Исключением является отсутствие катаболического эффекта кортизола в головном мозге, миокарде и печени). Суммарными последствиями белкового катаболизма является повышенная концентрация аминокислот в крови (гипераминоацидемия) и отрицательный азотистый баланс.

d. Стероидные дисминералозы. Кортизол в высокой нефизиологической концентрации оказывает также и минералокортикоидный эффект – интенсивная реабсорбция Na и воды с гипернатриемией и гиперволемией, гиперфункцией сердца объемом, гипертонией, а интенсивная секреция калия сопровождается гипокалиемией, миастенией, судорогами, ЭКГ-расстройствами, метаболическим алкалозом.

3. Дисморфогенетический синдром

Изменение структуры и формы органов при гиперкортизолемии определяется антипролиферативным, катаболическим или апоптогенным действием кортизола на все структуры организма.

а) Атрофия кожи – кортизол подавляет регенерацию эпидермиса и вызывает атрофию дермы путем деградации и ингибирования фибробластов и синтеза коллагена и основного вещества (глюкозаминогликанов) – кожа истончается, задерживается регенерация ран, снижается

механическое сопротивление, обрываются пучки коллагена – образуются полосы на коже живота, трофические язвы. В то же время страдают и производные кожи - волосяные фолликулы с черепной алопецией.

- b. Стероидная остеопатия. Под действием кортизола происходит ингибирование остеобластов и остеогенеза с одновременной активацией остеокластов и остеолиза – происходит атрофия органической и минеральной матрицы костей. Кроме того, в условиях метаболического кетоацидоза, вызванном кортизолом, происходит поглощение из крови ионов водорода в обмен на ионы кальция – возникает гиперкальциемия, деминерализация костей с остеопенией, остеопороз и снижение механической резистентности костей с компрессионными переломами позвонков, переломами ребер, костей таза, асептическим некрозом головки бедренной кости.
- c. Стероидная миопатия является следствием протеолитического эффекта кортизола и ингибирования протеосинтеза, что приводит к гипотрофии скелетных мышц, включая мышцы конечностей, дыхательных мышц, дегенерация нервно-мышечных синапсов, миастения. (Пациент имеет массивный, ожиревший живот и туловище и тонкие ноги - образ "колосса на глиняных ногах").
- d. Стероидная миокардиопатия – это суммарное действие кортизола: активация симпатoadренальной системы с избытком катехоламинов, активация симпатической интракардиальной системы, активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РАА) с избытком ангиотензина II и альдостерона, удержание натрия и воды, гиперволемия, гипертензия, смешанная гиперфункция сердца - объемом и сопротивлением, гипертрофия миокарда, миокардиосклероз.
- e. Язва желудка и двенадцатиперстной кишки. Под действием кортизола происходит стимуляция пищеварительных функций, повышается секреция желудка и поджелудочной железы, усиливается действие ulcerогенных факторов (гиперплазия основных и париетальных клеток с повышенной секреции пепсина и соляной кислоты) и уменьшаются антиulcerогенные защитные факторы (уменьшается локальный синтез простагландинов (ПГ) с сосудорасширяющим действием в стенке желудка, уменьшается синтез защитной слизи, которая

покрывают слизистую оболочку желудка, подавляется секреция бикарбоната с буферным эффектом, подавляется регенерация эпителия желудка). Преобладание ulcerогенных факторов над защитными приводит к язвообразованию. Благодаря катаболическому и антирегенеративному эффекту кортизола происходит рассасывание уже существующих рубцов с рецидивом язвенной болезни и даже с перфорацией стенки желудка и пенетрацией в окружающие органы. Гиперацидность желудка также является причиной язвы двенадцатиперстной кишки при стероидной гормональной терапии (до 10% случаев с перфорацией и кровотечением).

- f. Стероидный панкреатит связан со стимуляцией секреции поджелудочной железы, сопутствующей гиперлипидемией, инфильтрацией поджелудочной железы липидами, закупоркой протоков поджелудочной железы, интрагландулярной аутоактивацией ферментов в поджелудочной железе, аутолизом железы, ферментемией, панкреатогенным шоком.
 - g. Офтальмические эффекты – стероидная катаракта в результате апоптогенного эффекта кортизола, глаукома, экзофтальмия.
- 4. Стероидогенные гематологические изменения.** Кортизол вызывает апоптоз лимфоцитов (лимфоцитопения), эозинофилов (эозинопения), одновременно вызывает нейтрофилию, ингибируя транссосудистую миграцию и удерживая их в сосудистом русле. Кортизол повышает свертываемость крови с тромбофилией.

5. Неврологический и поведенческий синдром

Стероидная симпатикоотония. Кортизол стимулирует симпатическую вегетативную нервную систему путем экспрессии генов бета-адренергических рецепторов в миокарде с усилением положительных кардиотропных эффектов (ино-, батмо-, хроно- и дромотропных) - в результате увеличивается сила сокращения, учащается пульс, увеличивается минутный объем кровообращения, возникает гиперфункция объемом, систолическая гипертензия. В то же время кортизол стимулирует

альфа-адренорецепторы кровеносных сосудов, что приводит к вазоспазму и диастолической гипертензии.

Кортизол потенцирует симпатотропные эффекты путем ингибирования синтеза ферментов, которые деградируют катехоламины (катехол-О-метилтрансфераза - КОМТ, моноаминоксидаза - МАО), подавляет обратный захват катехоламинов пресинаптической мембраной - в результате увеличивается концентрация катехоламинов в синаптической щели и усиливается реакция структур на адренергические стимулы. Одновременно кортизол также потенцирует метаболические эффекты катехоламинов - гликогенолиз, липолиз.

Поведенческие эффекты. Кортизол стимулирует познавательные (когнитивные) процессы, повышает возбудимость нервной системы, а при длительном действии вызывает бессонницу, эйфорию, беспокойство, депрессию, психоз.

6. Стероидные эндокринопатии

Первичный, эктопический и экзогенный гиперкортизолизм (но не гипоталамический и гипофизарный) посредством отрицательной обратной связи подавляет секрецию проопиомеланокортина аденогипофизом, а отсутствие одного из компонентов проопиомеланокортина – мелоцитстимулирующего гормона - нарушает синтез меланина меланоцитами, что вызывает обесцвечивание (депигментацию) кожи.

Во всех случаях гиперкортизолизма (в том числе экзогенного) происходит ингибирование секреции гипоталамического гонадолиберина и гипофизарных гонадотропинов (фолликулостимулирующего гормона - ФСГ и лютеинизирующего гормона - ЛГ) с соответствующими расстройствами: у мужчин - гипогонадизм, снижение либидо, эректильная дисфункция, олигозооспермия; у женщин увеличивается синтез андрогенов в яичниках, возникает гирсутизм и маскулинизация (за счет увеличения 17-КС), менструальные расстройства, ановуляция, бесплодие.

Гормональная терапия глюкокортикостероидами. Специфическая клиническая картина возникает при приеме экзогенных гормонов (гормональная терапия). Повышенная концентрация экзогенных кортикостероидов посредством отрицательной обратной связи подавляет секрецию

АКТГ, а отсутствие АКТГ подавляет секрецию эндогенного кортизола и вызывает апоптоз и атрофию коры надпочечников. Степень ингибирования надпочечников в гормональной терапии зависит от режима введения экзогенного гормона: при ежедневном введении в утренние часы 10-20 мг преднизолона признаки ингибирования надпочечников возникают на 4-7 день, а при введении в вечерние часы - уже со второго дня. После такого подавления для восстановления нормальной секреции надпочечников необходимы 6-9 месяцев, а для адекватной реакции на стресс – 1-2 года.

7. Иммуносупрессивный и противоаллергический синдром

В физиологических дозах кортизол проявляет иммуностимулирующие эффекты; при избыточной секреции и в фармакологических дозах проявляет иммуносупрессивный эффект. Кортизол подавляет все процессы специфического иммуногенеза: распознавание, процессинг и представление антигена иммунокомпетентным клеткам, активация, пролиферация и дифференциация иммунокомпетентных клеток. Кортизол также подавляет механизмы неспецифического естественного иммунитета.

Иммуносупрессивные эффекты кортизола обусловлены следующими механизмами:

- а) ингибирование ИЛ-1,2,4, кодирующих гены, участвующие в иммуногенезе;
- б) ингибирование активности и апоптоз макрофагов и дендритных клеток (подавляет функцию фагоцитоза, обработку и представление антигена, апоптоз Т-хелперов);
- в) ингибирование бласт-трансформации и пролиферации Т-хелперов, Т-супрессоров (регуляторов) и Т-цитотоксических лимфоцитов;
- г) стимуляция синтеза и активация эндонуклеаз в клетках, что вызывает апоптоз наивных Т- и В-лимфоцитов, базофилов и мастоцитов (ингибируют острую воспалительную реакцию и аллергические реакции типа I), эозинофилов (подавляют естественный антипаразитарный иммунитет);
- е) ингибирование системы комплемента и его эффектов: опсонизация и фагоцитоз ксенобионтов, комплемент-зависимый цитолиз, образование мембран-атакующего комплекса, инициация острой воспалительной реакции, вызванной активными фрагментами комплемента C3a, C5a;

f) блокирование эмиграции нейтрофилов из сосудистого русла в воспалительные очаги и фагоцитоза.

Поскольку иммунитет и аллергия имеют одинаковые клеточные и молекулярные механизмы, кортизол одновременно оказывает иммуносупрессивный и противоаллергический эффект. В результате при гиперкортизолизме устанавливается естественный и специфический гуморальный и клеточный иммунодефицит.

Окончательный эффект стероидной иммуносупрессии – размывание клинической картины инфекционных заболеваний, рецидив хронических инфекционных заболеваний (например, туберкулеза), ассоциация вторичных инфекций, предрасположенность к микозу, тенденция к генерализации инфекций.

8. Антифлогогенный (противовоспалительный) синдром

Кортизол в нефизиологически высоких дозах подавляет всю патогенетическую цепочку воспаления: распознавание и восприятие флогогенных сигналов, предотвращает активацию генетической провоспалительной программы, синтез провоспалительных цитокинов, реакцию клеток-эффекторов на провоспалительные цитокины, высвобождение и синтез воспалительных медиаторов, образование воспалительного очага, разрешение воспаления.

Противовоспалительные механизмы кортизола опосредованы следующими эффектами кортизола:

- ингибирует распознавание молекул повреждения собственных тканей (DAMP) и молекул ассоциированных с патогенными микроорганизмами (PAMP) путем подавления синтеза и уменьшения количества распознающих рецепторов PRR (*pattern recognition receptors*) и TLR (*tool like receptores*) на мембране мезенхимальных клеток и, таким образом, блокирует старт воспалительной реакции;

- подавляет реакцию мезенхимальных клеток на флогогенные сигналы, блокируя активацию ядерного фактора NF- κ B – в результате нет активации провоспалительного генома, транскрипции, трансляции и синтеза провоспалительных цитокинов;
- подавляет реакцию клеток-эффекторов на провоспалительные цитокины путем подавления гена AP-1 (*Activator protein 1*) - транскрипционного фактора, который контролирует реакцию на цитокины;
- тормозит развитие воспалительных очагов, стимулируя синтез липокортина -1 (анексин 1) - белок, который связан с мембраной лейкоцитов, подавляет адгезию и эмиграцию лейкоцитов из сосуда в интерстиций, подавляет хемотаксизм и фагоцитоз; ингибирует высвобождение из нейтрофилов, макрофагов, мастоцитов лизосомных ферментов, цитокинов, активатора тканевого плазминогена;
- подавляет синтез провоспалительных медиаторов путем супрессии генов кодирующих фосфолипазу A2 и высвобождение из фосфолипидов арахидоновой кислоты (предшественник эйкозаноидов) и ген циклооксигеназы II и синтез PGE2 и PGI2, лейкотриенов и тромбоцит-активирующего фактора;
- ингибирует NO-синтазу и, таким образом, уменьшает артериальную гиперемию и эволюцию сосудистых реакций в очаге воспаления;
- подавляет пролиферацию и созревание мастоцитов, что уменьшает эффект мастоцитарных провоспалительных медиаторов; стабилизирует мембрану мастоцитов и подавляет дегрануляцию и секрецию медиаторов;
- восстанавливает адренергическую реактивность микрососудов и уменьшает артериальную гиперемию, поддерживает проницаемость микрососудов и уменьшает экссудацию, подавляет эмиграцию лейкоцитов и уменьшает клеточную инфильтрацию воспалительных очагов;
- стимулирует синтез противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10);
- в начальной фазе воспаления кортизол уменьшает количество провоспалительных макрофагов с фенотипом M1; при разрешении воспаления кортизол ингибирует

транс-дифференциацию провоспалительных макрофагов M1 в противовоспалительные макрофаги M2 с репаративным генотипом – таким образом кортизол тормозит репарацию поврежденных структур в воспалительном очаге, подавляет рост соединительной ткани.

Дифференциация различных форм гиперкортизолизма

Для дифференциации различных патогенетических форм гиперкортизолизма проводится определение гормонов трех уровней гормональной оси гипоталамус-аденогипофиз-надпочечники: кортиколиберина, кортикотропина и кортизола. Следует отметить, что в обычных медицинских лабораториях невозможно определение кортиколиберина – оно применяется только в исключительных случаях и осуществляется путем сбора крови из черепных сосудистых синусов.

Гормональный паттерн демонстрирует следующие варианты:

Патогенетическая форма	Кортизол	АКТГ	Кортиколиберин
III гиперкортизолизм	повышен	повышен	повышен
II гиперкортиционизм	повышен	повышен	низкий
I гиперкортизолизм	повышен	низкий	низкий

Риски и осложнения гиперкортизолизма

Гиперкортизолизм генерирует несколько рисков и приводит к осложнениям, которые снижают качество и даже продолжительность жизни пациента:

1. диабетические осложнения: микроангиопатии (ретинопатия– слепота, нефропатия - почечная недостаточность);
2. атеросклероз коронарных артерий, головного мозга, почек, нижних конечностей (ишемический инсульт, инфаркт миокарда, почек, гангрена ног);
3. метаболический ацидоз с кетоацидотической комой;
4. гипертония и кардиомиопатия – гипертрофия миокарда, миокардиодистрофия, миокардиосклероз, кардиогенная недостаточность кровообращения;
5. предрасположенность к микробным и микотическим инфекциям, рецидивы хронических инфекций, генерализация местных инфекций;
6. жировая дистрофия печени;
7. остеопороз, миопатия;
8. язва желудка и двенадцатиперстной кишки с серьезными осложнениями - кровотечением, пенетрацией, перфорацией;
9. репродуктивные расстройства;
10. полицитемия, тромбофилии.

Этиотропная терапия: ликвидация первичных процессов в гипоталамусе, гипофизе и надпочечниках.

II. Патопфизиология гипокортизолизма

Гипокортизолизм является патофизиологическим и клиническим понятием, которое заключается в снижении концентрации глюкокортикостероидов (кортизола) в организме или снижении реактивности структур организма к нормальной концентрации гормона.

Клинические формы гипокортизолизма – это различные патологические процессы, локализованные на уровне гипоталамуса, гипофиза или надпочечников. Общим клиническим выражением гипокортизолизма является болезнь Аддисона - полная кортикоадреналовая недостаточность.

В соответствии с функциональной организацией гормональной оси гипоталамус - гипофиз – кора надпочечников гипокортизолизм может быть следствием патологических процессов, локализованных первично в гипоталамусе с нарушением секреции *кортикотропин-рилизинг гормона (кортиколиберина)* - третичный, гипоталамический гипокортизолизм; следствием первичных патологических процессов локализованных в гипофизе с гипосекрецией кортикотропина (АКТГ) – вторичный гипофизарный гипокортизолизм; следствием патологических процессов, локализованных в надпочечниках с гипосекрецией кортизола - первичный гипокортизолизм.

Этиология и патогенез гипокортизолизма

1. Третичный гипокортизолизм вызывается патологическими процессами в гипоталамусе (инфекции, опухоли), которые уменьшают секрецию кортиколиберина и последовательно снижет секрецию АКТГ и кортизола. Гормональный паттерн третичной формы гипокортизолизма состоит из уменьшения концентрации в крови кортиколиберина, кортикотропина и кортизола.
2. Вторичный гипокортизолизм вызывается патологическими процессами в аденогипофизе, которые нарушают секрецию АКТГ и в последующем и кортизола: врожденный дисгенез гипофиза, хирургическая резекция и лучевая терапия опухолей гипофиза. Серьезный случай полной недостаточности гипофиза - пангипопитуитаризм –

устанавливается при массивных кровоизлияниях с геморрагическим шоком (например, послеродовые кровопотери), что приводит к ишемии и некрозу гипофиза – синдрому Шихана.

При глюкокортикостероидной гормональной терапии экзогенные гормоны через отрицательную обратную связь ингибируют гипофизарную секрецию АКТГ, а в отсутствие АКТГ наступает апоптоз клеток и атрофия надпочечников – йатрогенный гипокортизолизм.

Парадоксальная ситуация с мозаичной секрецией гормонов гипофиза создается при опухолях гипофиза – например, соматотропная аденома гипофиза сдавливает остальную часть гипофиза - в результате секреция СТГ растет, а секреция других гормонов (например, кортикотропина) - падает.

Причиной гипопитуитаризма может быть краниофарингеома (доброкачественная опухоль гипофиза из кармана Ратке).

Другими причинами гипофизарного гипокортизолизма могут быть апоплексия гипофиза (кровоизлияние из уже существующей аденомы), апоплексия при серповидноклеточной анемии, лимфоцитарный гипофиз – аутоиммунное разрушение гипофиза.

При травме или сдавлении ножки гипофиза, через которую аденогипофиз сообщается с нейросекреторным гипоталамусом блокируется портальная гемоциркуляция и доставка гипоталамических либеринов к гипофизу - наступает атрофия тропных клеток гипофиза и дефицит тропных гормонов (за исключением лактотропного гормона, секреция которого увеличивается, так как гипоталамус секретирует только ингибирующий фактор - допамин).

Гормональный паттерн вторичного гипокортизолизма: уменьшение секреции кортикотропина и кортизола, с одновременным увеличением секреции кортиколиберина.

3. Первичный гипокортизолизм

Первичный гипокортизолизм вызывается патологическими процессами в надпочечниках, которые непосредственно уменьшают секрецию кортизола: генетические дефекты (дисморфогенетические и дисметаболические); ферментные дефекты, которые нарушают синтез глюкокортикостероидов; цитолитические аутоиммунные процессы, которые приводят к разрушению секреторных клеток, уменьшают массу железы и уменьшают гормональную секрецию; хронические

инфекции - милиарный туберкулез железы; ишемия надпочечников; двусторонний геморрагический инфаркт надпочечников; кровоизлияние в железу при антикоагулянтной терапии.

Гормональная картина в первичном гипокортизолизме состоит из уменьшения первичной секреции кортизола одновременно с *увеличением* через отрицательную обратную связь секреции кортиколиберина и кортикотропина. Гиперсекреция кортикотропина вносит в клиническую картину первичного гипокортизолизма специфический признак – гиперпигментацию кожи (болезнь Аддисона, «бронзовая болезнь»), благодаря стимуляции адренокортикотропным гормоном меланоцитов кожи.

Особым случаем является гипокортизолизм при глюкокортикостероидной гормональной терапии – долгосрочная терапия высокими дозами глюкокортикостероидов вызывает ингибирование секреции кортиколиберина и АКТГ с последующим апоптозом и атрофией (вплоть до полного исчезновения) клеток коры надпочечников, секретирующих кортизол. В этих условиях внезапное прекращение гормональной терапии приводит к острой надпочечниковой недостаточности - отсутствие глюкокортикостероидов и адаптативных и компенсаторных эффектов этого гормона, что делает организм незащищенным от любых экзогенных вредностей (инфекция, травма, кровопотеря, физические нагрузки, гипоксия) или эндогенных (сердечная, дыхательная, почечная недостаточность), которые могут оказаться смертельными.

4. Периферический гипокортизолизм связан с патологическими процессами в органах - мишенях - устойчивость к гормонам, отсутствие/нечувствительность рецепторов, нарушение пострецепторных процессов.

Следует отметить, что в отличие от третичных и вторичных процессов, которые избирательно нарушают секрецию кортизола, патологические процессы в надпочечниках интересуют все три зоны коркового слоя и приводят к дефициту глюкокортикостероидов, минералокортикостероидов (альдостерона) и андрогенов – устанавливается тотальный гипокортицизм.

Проявления гипокортизолизма

Проявления гипокортизолизма любой иерархии стереотипны и определяются отсутствием кортизола и его адаптивных и компенсаторных эффектов. В общих чертах гипокортизолизм проявляется гипореактивностью и непереносимостью стрессовых факторов, гипометаболизмом, переохлаждением, но с преувеличенной реакцией на инфекции, с гиперпиретической лихорадкой.

Проявления гипокортизолизма могут быть сгруппированы в синдромы.

1. Синдром ареактивности к стрессорным факторам. Непереносимость стресса.

Глюкокортикостероиды совместно с катехоламинами являются основными гормонами стресса – они обеспечивают адаптацию метаболизма, гемодинамики, иммунитета, поведения организма в тяжелых, опасных для жизни ситуациях и способствуют выживанию организма в экстремальных экзогенных и эндогенных условиях. Дефицит этих гормонов делает организм крайне уязвимым в критических ситуациях – при гипоксии, физических и психических нагрузках, низкой температуре окружающей среды, травме, кровопотери, инфекции, эндогенных дисгомеостазах. При гипокортизолизме организм не может адаптироваться к экстремальным условиям, что может привести даже к смерти. По этой причине пациенты с гипокортизолизмом и заместительной терапией стероидными препаратами в стрессовых ситуациях (инфекции, лихорадка, травма, хирургические вмешательства, кровотечения и т.д.) нуждаются в увеличении обычной терапевтической дозы экзогенного гормона в 2-3 раза. В противном случае наступает острая недостаточность глюкокортикоидов со всеми проявлениями, включая артериальный коллапс и смерть.

Особый случай острой недостаточности глюкокортикостероидов наступает послеоперационно после удаления односторонней опухоли надпочечников, секретирующей кортизол. Чрезмерная секреция кортизола опухолью подавляет секрецию АКТГ гипофизом, а это вызывает апоптоз и атрофию здорового контралатерального надпочечника. Удаление гормональной опухоли оставляет организм без гормона – наступает острый дефицит кортизола. Поэтому, для реабилитации гипофиза и атрофированного надпочечника необходимо длительное послеоперационное введение экзогенного

гормона в медленно убывающих дозах (несколько месяцев) до восстановления секреции гипофиза и надпочечника непораженного опухолью.

2. Синдром флюогенной и аллергической гиперреактивности

Глюкокортикостероиды являются основным элементом естественной противовоспалительной системы, которая поддерживает реактивность и интенсивность воспалительной реакции на уровне, соответствующем фактору флогогена, обеспечивая нормоэнергическое воспаление. При отсутствии кортизола реактивность провоспалительных систем организма становится несбалансированной, избыточной, что приводит к гиперергическим воспалительным реакциям. Гиперэкспрессия воспалительных реакций приводит к вторичным поражениям (воспаление становится альтеративным).

Аллергическая гиперреактивность при гипокортизолизме проистекает из отсутствия модулирующего влияния кортизола на иммунную реактивность – в норме иммуносупрессивные эффекты кортизола уменьшают экспрессию аллергических реакций. При отсутствии кортизола аллергические реакции выходят из-под модулирующего контроля глюкокортикостероидов – организм становится склонным к различным аллергическим реакциям чрезмерной интенсивности и к аутоаллергическим реакциям с патогенными эффектами.

3. Гипометаболический синдром

При отсутствии глюкокортикоидов нарушается метаболизм всех питательных веществ.

Углеводный и липидный обмен. Кортизол стимулирует липолиз, гликогенолиз, глюконеогенез и протеолиз и обеспечивает организм эндогенными питательными веществами в экстремальных условиях. При отсутствии кортизола организм становится зависимым от экзогенных углеводов, которые становятся дефицитными из-за гипорексии. Кроме того, при отсутствии кортизола увеличивается периферическое использование глюкозы предназначенной для мозга. Результатом является стойкая гипогликемия и гипонутриция мозга. Клиническими эффектами гипогликемии являются потеря веса, общая астения, неврологические симптомы – неврастения, головокружение,

синкопы (обмороки). Критической является гипогликемия около 2,5 ммоль/л, которая приводит к гипогликемической коме и, возможно, к смерти.

Белковый обмен. Гипокортизолизм косвенно через гипогликемию подавляет секрецию инсулина и усиливает секрецию глюкагона, а это, в свою очередь, подавляет синтез белка и вызывает атрофию органов - скелетных мышц, костей (остеопороз). В то же время глюкагон вызывает протеолиз. При этом неиспользованные для синтеза белков аминокислоты вызывают гипераминоацидемию и теряются с мочой (аминоацидурия) - возникает отрицательный баланс азота. Деградация мышц и протеолиз вызывают азотемию с мочевиной и креатинином.

Минеральный метаболизм. Селективное отсутствие глюкокортикостероидов не влияет на минеральный обмен веществ. При тотальной недостаточности надпочечников (дефицит кортизола и альдостерона) уменьшается реабсорбция натрия и задержка ионов калия и водорода - устанавливается гипонатриемия, гиперкалиемия и экскреторный ацидоз. Усиленный натриурез вызывает осмотический диурез и потерю воды, что приводит к гипотоническому обезвоживанию и гиповолемии. Магний также задерживается в крови. Эффектами гипонатриемии, гиперкалиемии и гипермагниемии являются нарушения возбудимости и проводимости в миокарде, снижение возбудимости мышц – миастения.

4. Эндокринный синдром

Первичный гипокортизолизм посредством отрицательной обратной связи стимулирует секрецию гипофизом проопиомеланокортина (ПОМК) - комплексного полипептида, из которого посредством протеолиза высвобождаются биологически активные пептиды, в том числе АКТГ и меланоцитстимулирующий гормон, который активизирует меланоциты кожи, синтез меланина и вызывает гиперпигментацию кожи. Избыток АКТГ стимулирует секрецию надпочечниками андрогенов – возникает гиперандрогения, которая у женщин проявляется маскулинизацией, гирсутизмом, менструальными расстройствами. Напротив, при тотальной надпочечниковой недостаточности (чаще всего встречается) уменьшается также и секреция андрогенов, что у мужчин проявляется ослаблением вторичных половых признаков, снижением белкового анаболизма,

мышечной атрофией, снижением либидо, а у женщин – уменьшением лобковой волосистости, снижением либидо, аноргазмией, уменьшением андрогенных анаболических эффектов.

4. Сердечно-сосудистый синдром. Недостаточность кровообращения.

При отсутствии кортизола исчезает перmissive эффект этого гормона для катехоламинов, что приводит к симпатикоплегии. Наблюдается снижение всех положительных кардиотропных адренергических эффектов: инотропного, батмотропного, дромотропного, хронотропного (уменьшается автоматизм, падает сила сердечных сокращений, уменьшается возбудимость и проводимость миокарда), уменьшается систолический объем, сердечный выброс и минутный объем кровообращения, падает артериальное давление, что, наряду с сосудистым гипотонусом, вызывает сердечно-сосудистую недостаточность кровообращения.

Специфическим сердечно-сосудистым проявлением для гипокортизолизма является ортостатический коллапс – острая гипотония при переходе тела из клиностатического (лежачего положения) в ортостатическое положение (положение стоя). Патогенез ортостатического коллапса заключается в симпатическом гипотонусе в отсутствие кортизола, который не обеспечивает быструю адаптацию к ортостатике, поэтому при внезапном подъеме в вертикальное положение возникает недостаточность перфузии головного мозга с синкопой, иногда коллапсом и смертельным исходом.

6. Нейро-психический синдром

При отсутствии стимулирующего воздействия кортизола на нервные процессы возникает апатия, депрессия, раздражительность, снижение когнитивной активности.

7. Пищеварительный синдром

При отсутствии кортизола возникает желудочная ахилия, анорексия, тяга к соленой пище, тошнота, рвота, диарея, желудочно-кишечные инфекции.

8. Гематологический синдром

Гематологический синдром при гипокортизолизме проявляется анемией и гипоксией, эозинофилией, лимфоцитозом, нейтропенией и снижением естественного иммунитета, тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом.

Дифференциация патогенетических форм гипокортизолизма осуществляется путем определения в крови гормонов - кортиколиберина, кортикотропина, кортизола. Гормональный паттерн при гипокортизолизме:

Патогенетическая форма гипокортизолизма	Кортизол	АКТГ	Кортиколиберин	Лечение гипокортизолизма
III гипокортизолизм	снижен	снижен	снижен	
II гипокортизолизм	повышен	повышен	снижен	
I гипокортизолизм	повышен	снижен	снижен	

гипокортизолизма – заместительная терапия стероидными препаратами пожизненно.

Доза экзогенного гормона не является фиксированной, а меняется в соответствии с образом жизни: таким образом, суточная поддерживающая доза в состоянии относительного покоя соответствует физиологической секреции кортизола, а в случае легкого стресса (холод, удаление зуба) доза может быть увеличена в 2 раза, в случае умеренного стресса (грипп, легкая хирургия) - в три раза, при сильном стрессе (травма, серьезная операция) - даже в 10 раз.

Риски и осложнения гипокортизолизма

1. Острая надпочечниковая недостаточность (адиссоновый криз) – встречается при серьезных инфекциях, гриппе, травмах, операциях у пациентов с хронической надпочечниковой недостаточностью; проявляется гиперпиретической лихорадкой, обезвоживанием, рвотой,

артериальным коллапсом, синкопой, гипонатриемией, гиперкалиемией, гиповолемией, гемоконцентрацией, критической гипогликемией, ацидозом, гиперазотемией.

2. Гиперергические воспалительные инфекции; сепсис.
3. Гиперпигментация кожи (косметический дефект при тотальном первичном гипокортизолизме).
4. Нервная депрессия.
5. Гипотензия, артериальный коллапс.
6. Критическая гипогликемия, гипогликемическая кома.
7. Аритмии сердца.
8. Анорексия, потеря веса.

III. Патопфизиология гипертиреоза

Гипертиреоз является патопфизиологическим понятием, характеризующимся повышенной концентрацией гормонов щитовидной железы в организме, чрезмерной реактивностью структур организма к нормальной концентрации гормонов или избытком экзогенных гормонов. Крайняя форма гипертиреоза с токсическими тиреоидогенными проявлениями клинически обозначается как тиреотоксикоз.

Клиническими формами гипертиреоза, проявлявшимися тиреотоксикозом, являются аденома щитовидной железы, токсический диффузный зоб (болезнь Грейвса), узловой зоб, подострый тиреоидит, экзогенный тиреотоксикоз, секреторные опухоли гипофиза (тиротропиномы).

Этиология и патогенез гипертиреоза

Соответственно с организацией гормональной оси гипоталамус-аденогипофиз-щитовидная железа гиперсекреция тиреоидных гормонов может быть в трех вариантах: третичная, вторичная и первичная.

1. Третичный гипертиреоз. Причинами третичного гипертиреоза являются патологические процессы на уровне гипоталамуса (нейроинфекции, опухоли головного мозга), сопровождающиеся неконтролируемым чрезмерным производством тиролиберина (*thyrotropin releasing hormone, TRH*) нейросекреторными клетками гипоталамуса; TRH через портальную сосудистую систему достигает аденогипофиза, где воспринимается специфическими рецепторами тиротропных аденоцитов, а эффектом является стимуляция синтеза тиреотропного гормона (*thyroid-stimulating hormone, TSH*).

2. Вторичный гипертиреоз. Наиболее распространенной причиной вторичного гипертиреоза является тиротропинома – опухоль из гипофизарных тиротропных клеток с избыточной автономной секрецией тиреотропного гормона не требующей тиролиберина и не подавляемой тиреоидными гормонами. Тиреотропный гормон является специфическим фактором роста вызывающим пролиферацию щитовидной железы («зоб»), а его отсутствие вызывает апоптоз тиреоцитов и атрофию щитовидной. Другим процессом, стимулируемым тиреотропным гормоном в щитовидной железе, является гормоногенез – все процессы в гормональной цепочке от улавливания йода из крови и до секреции гормонов зависят от тиреотропного гормона.

Третичный и вторичный гипертиреоз занимает незначительное место в клинической патологии щитовидной железы. Наиболее распространенными в клинике являются гормональные нарушения, вызванные патологическими процессами в самой щитовидной железе – первичные гипертиреозы.

3. Первичный гипертиреоз. Первичная гиперсекреция гормонов щитовидной железы вызвана патологическими процессами в самой железе; первичные гипертиреозы представляет собой большинство нозологических единиц, встречающиеся в клинике.

Морфо-функциональной структурой щитовидной железы является тиреоидный фолликул, состоящий из слоя эпителиоцитов, базальный полюс которых ориентирован в сторону капилляров, а апикальный – в сторону полости фолликула щитовидной железы, наполненной коллоидом.

Эпителиоциты выполняют все функции синтеза и секреции гормонов:

- 1) активное улавливание и внутриклеточное включение пищевого ионизированного йода (например, KI) из крови через йодный насос I/Na , расположенный на базальной мембране тироцита;
- 2) окисление иона йода в нейтральный атом с участием йодоксидазы (йодтиропероксидазы, ТПО);
- 3) улавливание из крови тирозина, который имеет два локуса для йода, соответственно образуя моноиодтирозин (МИТ) и диiodтирозин (ДИТ);
- 4) соединение МИТ и ДИТ с образованием трийодтиронина, а также соединение двух молекул ДИТ с образованием тетраiodтиронина (тироксина);
- 5) синтез тиреоглобулина из иодированного тирозина, транслокация тиреоглобулина через апиакальную мембрану в полость фолликула щитовидной железы хранения внутри фолликула в виде коллоида. Все процессы гормоногенеза активируются ТТГ.

Секреция гормонов щитовидной железы также стимулируется ТТГ и проходит следующие процессы:

- 1) при действии ТТГ на эпителиоциты щитовидной железы происходит эндоцитоз тиреоглобулина из коллоида через апикулярную мембрану;
- 2) эндоцитированный тиреоглобулин внедряется в лизосомы, где под действием протеаз расщепляются на две гормональные последовательности – трийодтиронин (T_3) и тетраiodтиронин (T_4 , тироксин);
- 3) молекулы T_3 и T_4 через базальную мембрану выводятся в интерстиций и далее в кровь.

В крови жирорастворимые гормоны щитовидной железы - T_3 и T_4 - связаны с белками-транспортёрами - около 75% с глобулином, остальное - с транстиретином и альбумином. Важно отметить, что лишь около 0,04% всех гормонов щитовидной железы циркулируют в свободной форме в плазме не связанные с белками, но именно эта фракция является активной формой, которая проникает в клетки-мишени. Это количество свободного гормона постоянно поддерживается в процессе диссоциации гормонов, закрепленных на белках. Хотя соотношение T_4/T_3 в крови составляет примерно 3/1, но именно T_3 является активным гормоном, в то время как T_4 имеет роль прогормона - гормональный резерв. На периферии T_4 дейодинируется дейодиназами крови и тканей

(мозг, плацента) и преобразуется в ТЗ, а отщепленный йод повторно используется щитовидной железой. Свободный ТЗ крови проникает через клеточную цитоплазмическую мембрану, достигая ядра, на котором находятся специфические гормональные рецепторы. Эффектом является активация транскрипции/трансляции специфических белков, проявляющие эффекты тиреоидных гормонов.

Этиология и патогенез первичного гипертиреоза

Причины и клинические формы первичного гипертиреоза - обильная первичная секреция гормонов щитовидной железы - многочисленны.

1. Болезнь Хашимото на начальной стадии. Заболевание Хашимото является аутоиммунным разрушением щитовидной железы аутоантителами против тиреоглобулина. В начале заболевания разрушение фолликулов приводит к высвобождению пресинтезированных гормонов (хранящихся в коллоиде) с кратковременным преходящим гипертиреозом; впоследствии, когда тиреоглобулин, хранящийся в железе исчерпан, устанавливается стойкий гипотиреоз.
2. Болезнь Грейвса. Аутоиммунный процесс с выработкой стимулирующих аутоантител против рецепторов ТТГ на тиреоците - IgG-TSH. (Эти аутоантитела также называются стимуляторами щитовидной железы человека - HTS – *human thyroid stimulator*), TSAb - *thyroid-stimulating antibody* или LATS - *long action thyroid stimulator*). Аутоантитела имеют ту же конформацию, что и ТТГ, и, взаимодействуя с рецепторами на тиреоцитах, вызывают те же пострецепторные процессы, которые заканчиваются гормональной стимуляцией. (Следует отметить, что существуют также и аутоантитела, которые блокируют рецепторы и вызывают разрушение железы с гипотиреозом). IgG-TSH проникают в плаценту и вызывает гипертиреоз у плода.

Стареем заболевания являются инфекции, отмена стероидной терапии, избыток йода, послеродовое состояние.

3. Гормонпродуцирующие опухоли щитовидной железы - аденома, карцинома. Важно отметить, что мутантные опухолевые клетки непрерывно синтезируют гормоны щитовидной железы, не требующие регулирующих влияний ТТГ гипофиза; также избыток

гормонов щитовидной железы путем отрицательной обратной связи на уровне аденогипофиза подавляет секрецию ТТГ до полного его отсутствия. Таким образом, гормональная секреция приобретает автономный и неограниченный характер, неадекватный внешним условиям и состоянию организма.

4. Экзогенный гипертиреоз (йатрогенный) - передозировка экзогенных гормонов при заместительном лечении L-тироксинами или несанкционированное использование, без рекомендации врача, L-тироксина с целью снижения массы тела.

Патология клинических проявлений гипертиреоза

Будучи запущенным на разных уровнях гормональной оси (гипоталамус, гипофиз, щитовидная железа) клинические проявления гипертиреоза обусловлены избытком гормонов щитовидной железы и имеют стереотипный характер в третичной, вторичной или первичной форме. Остается только дифференцировать уровень локализации патологического процесса для проведения соответствующего лечения.

Одной из основных функций гормонов щитовидной железы является адаптация организма к низким температурам, и только в таких ситуациях оправдана чрезмерная (сверхбазальная) секреция щитовидной железы. Патофизиологическая дилемма гипертиреоза заключается в том, что при этой патологии возникает чрезмерная секреция гормонов щитовидной железы в условиях теплового комфорта. Таким образом, даже в условиях теплового комфорта под влиянием тиреоидных гормонов режим активности организма идентичен адаптивным реакциям на низкие температуры окружающей среды: постоянный, но неадекватный термогенетический гиперметаболизм, гиперфункция органов, участвующих в адаптации к низким температурам, что приводит к истощению пластических, энергетических и функциональных запасов организма плюс токсическое воздействие избыточных гормонов щитовидной железы.

При гипертиреозе можно выделить множественные патофизиологических синдромов с специфическими клиническими проявлениями.

1. Гипертермический синдром. Стойкий синдром «холодового стресса».

Физиологическим прототипом адаптации к холоду является стимуляция термогенеза и ограничение теплоотдачи, которые запускаются секрецией катехоламинов и гормонов щитовидной железы – возникает холодовой стресс. При тиреотоксикозе неадекватная гиперсекреция гормонов щитовидной железы вызывает холодовой стресс при температуре физиологического комфорта – программа холодовой адаптации запускается в условиях теплового комфорта.

Программа адаптации к холоду вызванная гипертиреозом инициирует повышение теплопродукции посредством миогенного, метаболического и функционального термогенеза.

Миогенный термогенез осуществляется скелетными мышцами посредством мышечного тремора. Мышечный тремор в скелетных мышцах вызван гормонами щитовидной железы и является ранним симптомом тиреотоксикоза.

Патогенез мышечного тремора состоит из двух механизмов. Первым механизмом мышечного тремора является мышечный терморегуляторный тонус – микроконтракции внутриклеточных миофибрилл без сокращения мышц целиком (потребление кислорода при этом увеличивается на 150%). Вторым механизмом является собственно мышечный тремор с сокращением мышц – клинически явный тремор (потребление кислорода увеличивается на 300 – 400%). При гипертиреозе тремор возникает в состоянии покоя и при движении, а эмоции усиливают тремор. Тремор наблюдается в руках, пальцах, языке, иногда по всему телу (симптом "телеграфного столба"). В результате возникает усталость, мышечная атрофия, мышечная астения («синдром табуретки» – человек не может встать со стула без помощи рук). Исходом этого синдрома является тиреотоксическая миопатия.

Метаболический термогенез индуцируется гормонами щитовидной железы путем увеличения базального метаболизма и представляет собой важный источник чрезмерного тепла при тиреотоксикозе.

Базальный метаболизм – это количество энергии, необходимое для поддержания жизненно важных процессов при физическом и умственном покое. Энергоемкими процессами являются поддержание потенциала покоя возбудимых клеток, все анаболические биохимические реакции, регенерация тканей, поддержание температуры тела, гемодинамика, внешнее дыхание и т.д.).

Базальный обмен веществ составляет для взрослого человека около 1 ккал/г/час (1680 ккал/24 часа) и распределяется следующим образом: печень потребляет 27% от общей энергии, мозг - 19%; мышцы в покое - 18%; почки - 10%; сердце - 7%; остальные органы - 19%.

При гипертиреозе под действием избыточных количеств гормонов щитовидной железы существенно увеличивается (более чем в два раза) выработка метаболического тепла, измеряемого непосредственно по калорийности или потреблению кислорода организмом.

Механизмы повышения базального метаболизма под воздействием гормонов щитовидной железы сложны.

1. Прямое воздействие гормонов щитовидной железы на бурые адипоциты (бурая жировая ткань). Бурые адипоциты были впервые описаны у зимне спящих млекопитающих и детей и служат для поддержания постоянной температуры тела в условиях низкой температуры окружающей среды. Впоследствии бурые адипоциты были также обнаружены у взрослых людей (примерно 0,1% массы тела) в подкожной жировой ткани в надключичной области, в области шеи, груди, живота. В отличие от белых адипоцитов, в которых хранятся липиды предназначенные только для поставки энергетических жирных кислот во все органы, в бурых адипоцитах хранятся липиды, которые катаболизируются на месте в многочисленных митохондриях до конечных продуктов с выделением энергии в виде тепла – прямой термогенез. Уникальным свойством бурых адипоцитов является большое количество митохондрий, содержащих белок, называемый *термогенин (thermogenin)* или разобщающий белок UCP1 (*uncoupling - protein 1*), который разобщает окисление и фосфорилирование, и таким образом преобразует химическую энергию непосредственно в тепло без АТФ-образного хранения. Физиологическая активация бурого адипоцита осуществляется в холодных условиях норадреналином, который стимулирует внутриклеточную дейодиназу с чрезмерным образованием Т3; при гипертиреозе изначальный избыток Т3 активизирует транскрипцию гена бурого адипоцита, кодирующей термогенин, что увеличивает скорость высвобождения энергии в виде тепла. Выяснилось, что транскрипция гена кодирующего термогенин активируется в течение нескольких минут после действия холода и действия Т3, а эффект пропорционален количеству термогенина. Таким образом, щитовидная железа имеет возможность

разобщения окисления и фосфорилирования с снижением эффективности

окисления/фосфорилирования и увеличением выработки тепла.

2. Гормоны щитовидной железы имеют прямое влияние на процессы энергогенеза в митохондриях не только липоцитов. Так, щитовидная железа активирует АТФ-АДФ - митохондриальную транслоказу с массовым выходом АТФ из митохондрий в цитоплазму, расщеплением АТФ с высвобождением тепла и возвращением ADP в митохондриальную матрицу. Выход из митохондрий АТФ и реинкорпорация АДФ уменьшает соотношение АТФ/АДФ + АМФ в митохондриальной матрице, что активизирует окислительные процессы, потребление кислорода и выработку тепла. Одновременно гормоны щитовидной железы активируют Na,K-зависимую АТФ-азу с выделением тепла. Конечным результатом является увеличение термогенеза, усиление окислительных процессов и увеличение потребления кислорода.

3. Функциональный термогенез – это количество тепла, высвобождаемого во время деятельности органа в зависимости от энергоэффективности (КПД- коэффициента полезного действия) . Гормоны щитовидной железы увеличивают функциональный термогенез стимулируя функцию органов – ЦНС (увеличивает возбудимость), сердце (тахикардия, увеличивает силу сокращения), дыхательных мышц (тахипнея), сосудистый спазм и др. Пропорционально интенсификации функции органа увеличивается и термогенез.

Клинически чрезмерное производство тепла проявляется гипертермией - температура тела поднимается выше нормы до 1°C – субфебрильная температура. Из гипертермии вытекают и другие клинические проявления: постоянное ощущение тепла, непереносимость высоких температур.

Проявлением тиреотоксической гипертермии также является повышенная теплоотдача. В ответ на увеличение термогенеза, вызванного гормонами щитовидной железы, вегетативная нервная система стремится поддерживать гомеотермию организма, стимулируя теплоотдачу путем проводимости, излучения и испарения. Эти клинические реакции проявляются расширением периферических кровеносных сосудов – гиперемией и влажностью кожи, легочной

гипервентиляцией, постоянным чувством жара, непереносимостью высоких температур. Снижение периферического сосудистого сопротивления уменьшает диастолическое артериальное давление. Одним из способов отдачи избыточного тепла является гипервентиляция легких, которая может привести к дыхательному (газовому) алкалозу.

Негативными последствиями тиреотоксической гипертермии являются истощение источников энергии в организме (гликоген, жировая ткань, функциональные белки), чрезмерное потребление кислорода и гиперфункциональная гипоксия, легочная гипервентиляция и дыхательный алкалоз, гиперфункция сердца с миокардиодистрофией.

2. Гиперметаболический синдром

Общим эффектом гормонов щитовидной железы является гиперметаболизм – парадоксальная совместная активация анаболизма и катаболизма питательных веществ, что проявляется ускорением оборота (*turnover*) питательных веществ. Так, образуются бесполезные (паразитические) теплопродуцирующие метаболические циклы: гликогеногенез – гликогенолиз – гликогеногенез; липогенез - липолиз - липогенез. (Влияние гормонов щитовидной железы на белковый метаболизм дозозависимо - в физиологических дозах проявляется анаболический эффект, в токсичных дозах - катаболический). Чередующаяся непрерывная реверберация антагонистических метаболических процессов имеет два кардинальных эффекта: интенсивный обмен веществ (гиперметаболизм) с чрезмерным производством тепла и истощением питательных ресурсов.

Тиреотоксический гиперметаболизм затрагивает все питательные вещества.

- а) Углеводный гиперметаболизм клинически проявляется в виде тиреоидного сахарного диабета. Под действием тиреоидных гормонов увеличивается синтез, деградация и оборот углеводов посредством следующих механизмов:
 - стимуляция аппетита, чрезмерное потребление и усвоение глюкозы из кишечника с алиментарной гипергликемией; параллельно из-за интенсификации катаболизма углеводов устанавливается парадоксальный бином - повышенный аппетит параллельно потеря массы тела;

- гипергликемия стимулирует секрецию инсулина и использование глюкозы адипоцитами для синтеза липидов; тиреоидные гормоны одновременно стимулируют липолиз, что приводит к истощению жировой массы – таким образом устанавливается паразитический метаболический цикл липогенез-липолиз с производством тепла;
- гормоны щитовидной железы стимулируют глюконеогенез в печени из аминокислот, высвобождающихся при протеолизе и из глицерола, произшедшего из липолиза;
- гипергликемия вызывает секрецию инсулина и гликогеногенез в печени; тиреоидные гормоны стимулируют гликогенолиз в гепатоцитах – таким образом устанавливается метаболический цикл гликогеногенез-гликогенолиз с истощением запасов гликогена, гипергликемией и чрезмерным производством тепла.

Неблагоприятными конечными эффектами гиперметаболизма углеводов являются гипергликемия, стойкая гиперсекреция инсулина с относительным дефицитом, что приводит к скрытому сахарному диабету, снижению толерантности к глюкозе, что требует увеличения дозы гормона у пациентов принимающих инсулин.

б) Липидный гиперметаболизм клинически проявляется гиперлипидемией. Гормоны щитовидной железы увеличивают синтез липидов, деградацию и оборот липидов через следующие механизмы:

- стимулирует липолиз в жировой ткани с транспортной гиперлипидемией неэстерифицированными жирными кислотами;
- стимулирует поглощение гепатоцитами жирных кислот и ресинтез триглицеридов – возникает жировая инфильтрация печени; из избытка триглицеридов гепатоцит синтезирует VLDL - возникает гиперлипидемия с VLDL и LDL. Примечательно, что одновременно с стимуляцией синтеза VLDL тиреоидные гормоны стимулируют синтез мембранных рецепторов гепатоцитов, которые захватывают из крови VLDL и LDL, соответственно концентрация холестерина в крови уменьшается, что снижает риск развития атеросклероза. Кроме того, щитовидная железа стимулирует синтез желчных кислот из холестерина, что также снижает уровень холестерина и риск атерогенеза;

- гормоны щитовидной железы усиливают бета-окисление жирных кислот в гепатоцитах, что приводит к чрезмерному накоплению ацетил-КоА, который впоследствии конденсируется с образованием кетоновых тел – устанавливается гиперкетонемия и метаболический кетоацидоз.

в) Белковый гиперметаболизм при гипертиреозе клинически проявляется отрицательным азотистым балансом - белковое голодание. Гормоны щитовидной железы в токсичных дозах усиливают белковый катаболизм посредством следующих механизмов:

- гормоны щитовидной железы в физиологических концентрациях оказывают анаболический эффект – стимулируют протеосинтез и подавляют протеолиз с положительным азотистым балансом (синергетическое или перmissive действие для соматотропина); в токсичных дозах гормоны щитовидной железы оказывают катаболизирующий эффект – активируют протеолитические ферменты и протеолиз во всех органах.

Неблагоприятными последствиями белкового гиперкатаболизма являются атрофия скелетных мышц и тиреотоксическая миопатия, остеолит и остеопороз с гиперкальциемией и образованием почечных камней, гипераминоацидезией и аминоацидурией, отрицательный азотистый баланс, потеря массы тела.

3. Нейро-психический синдром

Тиреоидные гормоны оказывают стимулирующее воздействие на ЦНС. В онтогенезе гормоны щитовидной железы способствуют пролиферации и дифференциации нервных структур, нормальному морфогенезу головного мозга. Физиологическое воздействие гормонов щитовидной железы на ЦНС взрослых заключается в стимулировании бодрствования, обладают психоэнергетизирующим эффектом, стимулируют ассоциативные когнитивные процессы, двигательную активность. В токсичных дозах (при гипертиреозе) гормоны щитовидной железы снижают внутриклеточную концентрацию K^+ , что снижает порог возбуждения нейронов. Клинически это проявляется чрезмерной возбудимостью, аффективными расстройствами, дисфорией,

эмоциональной лабильностью, раздражительностью, фобиями, депрессией, маниакальными проявлениями, тиреотоксическим психозом.

4. Синдром тиреоидной симпатикотонии

Катехоламины и гормоны щитовидной железы обладают структурной идентичностью – общим их предшественником является тирозин. Синергизм катехоламинов и гормонов щитовидной железы проявляется уже в нейронах центров норадренергической системы (*синее пятно*), где обнаруживается самая высокая концентрация Т3; из тела адренергических нейронов Т3 вместе с норадреналином транспортируются трансаксонально в симпатические нервные окончания, из которых Т3 и норадреналин высвобождаются одновременно в синаптическую щель – таким образом, нервная передача двойная – норадренергическая и тиреоидергическая. Впоследствии происходит совместное действие норадреналина и Т3 на постсинаптические рецепторы с активацией генов-мишеней. Таким образом, синергетическое действие катехоламинов и гормонов щитовидной железы осуществляется на уровне постсинаптических механизмов эффектора. Тиреоидные гормоны стимулируют синтез адренорецепторов, повышают их сродство к адренергическим агонистам – таким образом происходит функциональная и метаболическая ко-стимуляция (и потенцирование) адренергических эффектов в миокарде, кровеносных сосудах, гладкой мускулатуре и метаболических процессов - гликогенолиз, липолиз.

Гормоны щитовидной железы повышают чувствительность и реактивность адренореактивных структур к адренергическим стимулам двумя способами:

- а) индуцируют синтез бета-адренергических рецепторов в миокарде с положительным кардиотропным действием (ино-, батмо-, кроно- и дромотропный); на кровеносные сосуды оказывают сосудорасширяющее действие; в печени оказывают гликогенолитический и гипергликемический эффект; в адипоцитах – липолитический эффект с транспортной гиперлипидемией;

- б) продлевают адренергические постсинаптические эффекты путем ингибирования ферментов деградирующих катехоламины (моноаминоксидаза, MAO и катехол-О-метилтрансфераза, КОМТ) и, кроме того, путем ингибирования обратного захвата норадреналина из синаптической щели.

5. Сердечно-сосудистый синдром

Результатом воздействия гормонов щитовидной железы на сердце является синдром тиреотоксической кардиомиопатии.

T₃ проникает в миокардиоцит и связывается со специфическим ядерным рецептором; затем комплекс T₃+рецептор связывается с ядерными реактивными структурами и инициирует транскрипцию специфических генов и синтез функциональных белков, синтез потенциал-зависимых каналов K, происходит активация Na,K-зависимой АТФ-азы, увеличивается синтез тяжелых альфа-цепей миозина и уменьшается синтез тяжелых бета- цепей миозина.

Гормоны щитовидной железы активируют транскрипцию гена, который кодирует Са-зависимую АТФ-азу мембраны саркоплазмической ретикулумы (SERCA2 - – *sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca²⁺*), которая регулирует обратное поглощение кальция из гиалоплазмы и тем самым уменьшает время изоволюметрической релаксации желудочков. Активность SERCA2 подавляется фосфоламбаном. Гормоны щитовидной железы (также как и другие инотропные агенты) фосфорилируют (инактивируют) фосфоламбан и тем самым реактивируют SERCA2; в результате активации кальциевого насоса быстро захватывается Са из гиалоплазмы, происходит более быстрое расслабление миокарда, увеличивается сократимость миокарда и увеличивается частота сердечных сокращений.

Клинически кардиотропные влияния гормонов щитовидной железы проявляются ино- и хронотропным положительным эффектом - увеличивается сила и частота сокращений, растет систолический объем, сердечный выброс, систолическое кровяное давление. Тахикардия пропорциональна гормонемии – даже при физическом покое и во сне составляет около 120 ударов/мин. (тахикардия может служить приблизительным показателем степени тиреотоксикоза).

При тиреотоксикозе левый желудочек работает в режиме перегрузки объемом, что приводит к эксцентричной гипертрофии, а правый - в смешанном режиме гиперфункции - изотоническом и изометрическом (из-за спазма малых артериол легких - рефлекс Китаева - устанавливается прекапиллярная легочная гипертензия).

Частый пульс повышает систолическое кровяное давление, но из-за вазодилатации периферических сосудов с целью теплоотдачи периферическое сосудистое сопротивление снижается на 50-70%, что снижает диастолическое кровяное давление. В результате увеличивается пульсовое давление – артериальное давление колеблется около 140/60 мм рт. ст.

Гиперфункция сердца параллельно с токсическим воздействием гормонов щитовидной железы на миокард и гиперфункциональной относительной гипоксией приводит к миокардиодистрофии.

Тахикардия в комплексе с сокращением рефрактерного периода приводит к фибрилляции предсердий, а укорочение диастолы сокращает время перфузии миокарда и ведет к ишемии.

Неблагоприятными последствиями гипертиреоза для сердечно-сосудистой системы являются учащенное сердцебиение и аритмия, фибрилляция предсердий, систолическая гипертензия, гипертрофия и расширение сердца, миокардиодистрофия.

6. Гиперметаболический гипоксический синдром

Гиперметаболизм и гиперактивность жизненно важных систем увеличивают потребность в кислороде – возникает гиперметаболическая гипоксия, которая рефлекторно усиливает внешнее дыхание – ускоряется и углубляется. Тахипнея также служит для усиленной теплоотдачи. Легочная гипервентиляция приводит к выведению из крови CO_2 , - наступает гипокапния и дыхательный алкалоз. При гипертиреозе увеличивается потребление кислорода организмом, что является мерой интенсификации базального метаболизма.

7. Тиреоидные эндокринопатии

Гормоны щитовидной железы стимулируют синтез соматолиберина и соматотропина, натриуретических пептидов с потерей натрия и гипонатриемией, гастрина со стимуляцией желудочной секреции соляной кислоты и гиперацидностью.

Специфическим для тиротоксикоза является гипоандрогения и гиперэстрогения. Гормоны щитовидной железы уменьшают клиренс эстрогенов и, тем самым, способствуют их накоплению. В то же время, гормоны щитовидной железы переводят андрогены в эстрогены, увеличивают количество глобулина, который фиксирует андрогены - в результате соотношение андрогены/эстрогены уменьшается. У мужчин это приводит к гипоандрогении (редукция вторичных половых признаков, снижение либидо, эректильная дисфункция) и гиперэстрогении (гинекомастия). У женщин недостаток андрогенов проявляется снижением стероидных анаболических эффектов, снижением либидо, аноргазмией. Избыток эстрогенов у женщин приводит к дисменорее.

Тиреоидный гипокортицизм обусловлен увеличением клиренса кортизола – увеличивается скорость фильтрации в почках с чрезмерным выведением и последующим дефицитом стероидных гормонов.

Характерной чертой гипертиреоза является активация системы ренин - ангиотензин - альдостерон через следующие механизмы: гормоны щитовидной железы непосредственно стимулируют синтез ангиотензина в печени, а диастолическая гипотензия снижает перфузию почек, что, в свою очередь, стимулирует синтез ренина в почках с конечной гиперальдостеронемией, гипернатриемией и гипокалиемией.

8. Пищеварительный синдром

Гормоны щитовидной железы стимулируют аппетит – возникает гиперрекция, полифагия, интенсификация кишечного перистальтизма, частая эвакуация фекальных масс в небольшом количестве.

9. Офтальмологический синдром

При болезни *Graves* рецепторы для ТТГ на структурах ретробульбарных тканей взаимодействуют с специфическими аутоантителами, что приводит к аутоиммунному воспалению, аутоиммунной активации фиброцитов с секрецией мукополисахаридов, ретробульбарным отеком, экзофтальмом, фиброзом орбитальных мышц.

10. Влияние гипертиреоза матери на плод

Во время беременности материнские гормоны важны для развития плода, так как плод потребляет материнский Т4, превращая его в плаценте в Т3 с участием плацентарной дейодиназы. Возможные последствия гипертиреоза для плода: физическая отсталость из-за гипоксии; пороки развития. При болезни *Graves* тиростимулирующий иммуноглобулин пересекает плацентарный барьер и может вызвать неонатальный тиреотоксикоз, а тиростатики (пропилтиоурацил), используемые для лечения тиреотоксикоза у матери, проходит через плаценту и могут стать причиной неонатального гипотиреоза (кретинизма) у плода.

Дифференциация патогенетических форм гипертиреоза

Гормональный паттерн крови является информативным тестом для дифференциации этиопатогенетических форм гипертиреоза. Из-за крайне низкой концентрации в системной крови тиреолиберин не может быть определен обычными методами; возможна только экспериментальное определение тиреолиберина в крови портальной системы гипофиза. В обычных лабораториях определяются гормоны щитовидной железы (включая свободную, биологически активную фракцию) и гипофиза - тиреотропин, что достаточно для дифференциальной диагностики.

Теоретически гормональный паттерн при гипертиреозе выглядит следующим образом:

Патогенетическая форма	Т3, Т4	Тиреотропин	Тиролиберин
Третичный гипертиреоз	Повышен	Повышен	Повышен
Вторичный гипертиреоз	Повышен	Повышен	Низкий
Первичный гипертиреоз	Повышен	Низкий	Низкий

В прилагаемой таблице выбраны наиболее характерные проявления гипертиреоза.

Системы и органы	Гипертиреоз
Клетки	- стимуляция активности окислительных ферментов; АТФ-азы - разобщение окисления/фосфорилирования - увеличение количества мембранных β -адренорецепторов
Базальный метаболизм	повышен
Гемодинамика	β -активация - тахикардия, систолическая гипертензия, - вазодилатация, диастолическая гипотония; - гиперфункция, гипертрофия миокарда, - миокардиодистрофия, диастолическая сердечная недостаточность
Кожа и производные	Артериальная гиперемия, гипергидроз
ЦНС	Раздражительность, тремор, тревога, фобии, психоз, бессонница
Скелетные мышцы	Атрофия, миастения, тремор, гиперрефлексия
Масса веса	Дефицит массы тела
Внешнее дыхание	Тахипнея, гипервентиляция, респираторный алкалоз
Эндокринные железы	Гипокортицизм; гиперэстрогения
ЖКТ	Активация моторики, диаррея, усиленное усвоение глюкозы

Риски и осложнения гипертиреоза:

- тиреотоксическое сердце, тахиаритмия, фибрилляция предсердий, миокардиосклероз;
- гиперэстрогения, гипоандрогения, гипокортицизм;

- тиреоидный сахарный диабет;
- офтальмопатия - кератит, катаракта;
- миопатия, остеопатии
- нервно-психические расстройства

Этиотропное лечение гипертиреоза:

- ликвидация источника избытка гормонов (оперативное удаление опухоли, лучевая терапия радиоактивным йодом I^{131});
- резекция железы с риском последующего гипотиреоза, который можно легко компенсировать экзогенным гормоном.

Патогенетическое лечение:

- бета-адреноблокаторы - подавляют адренергические эффекты гормонов щитовидной железы, подавляют преобразование T4 в T3;
- антитиреоиды (пропилтиурацил) - блокирует йодоксидазы и синтез гормонов.

IV. Патофизиология гипотиреоза

Гипотиреоз – патофизиологическое понятие, снижение концентрации гормонов щитовидной железы или уменьшение биологического действия гормонов.

Клинические формы гипотиреоза: гипоталамическая дисфункция, гипопитуитаризм, дефицит йода (эндемический зоб), тиреопривный кретинизм, тиреоидит Хашимото (90% клинических случаев), лимфоцитарный подострый тиреоидит, врожденные дефекты ферментов, медикаментозный гипотиреоз (пропилтиурацил, амиодарон, литий).

Этиология и патогенез гипотиреоза

В соответствии с организацией гормональной оси гипоталамус-аденогипофиз-щитовидная железа выделены три патогенетические формы гипотиреоза: третичная, вторичная, первичная.

1. Третичный гипотиреоз связан с патологическими процессами в нейросекреторном гипоталамусе (черепно-мозговая травма, нейроинфекции, облучение, нейрохирургия) с первичным снижением секреции тиротропин-высвобождающего гормона (*thyrotropine-releasing hormone*, тиреолиберин) с последующим снижением секреции ТТГ (гипофизарного тиреотропина) и гормонов щитовидной железы.
2. Вторичный гипотиреоз связан с патологическими процессами в аденогипофизе с первичным снижением секреции гипофизарного тиреотропина и последующим снижением секреции гормонов щитовидной железы (облучение, хирургическая резекция, некроз гипофиза).
Третичный и вторичный гипотиреодизм редко встречается в клинике.
3. Первичный гипотиреоз - наиболее распространенная клиническая форма - связан с первичными патологическими процессами в щитовидной железе и гипосекрецией тиреоидных гормонов.

Первичный гипотиреоз может быть вызван множеством факторов, которые нарушают органогенез железы и биохимическую цепь гормоногенеза, которые включают:

- а) поступление алиментарного йода (например, йодистого калия, К I);
- б) улавливание иона йода из крови тироцитом через насос Na/I;
- в) окисление иона йода до нейтрального атома ферментом йодпероксидаза;
- г) включение атома йода в молекулу тирозина с образованием моно- или дийодтирозина;
- д) соединение двух молекул йодированного тирозина с образованием три- или тетраiodтиронина;
- е) полимеризация йодированного тирозина с образованием тиреоглобулина;
- ж) расщепление тиреоглобулина с высвобождением трийодтиронина (Т3) и тетраiodтиронина (Т4, тироксин);
- з) выведение Т3 и Т4 в кровь и комплексообразование с транспортными белками.

Все процессы в описанной цепочке гормоногенеза регулируются ТТГ.

Впоследствии Т3 и Т4 из крови проникают в клетки-мишени, где происходит дейодирование Т4 с превращением в Т3 (биологически активная форма гормона); внутриклеточные эффекты Т3 – прямые и геномные.

Патологические процессы в щитовидной железе, которые приводят к гипотиреозу:

- a) аутоиммунный процесс с выработкой блокирующих аутоантител против рецептора ТТГ на тиреоците; так как все гормональные процессы в тиреоците зависят от тиреотропина, блокирование рецепторов для этого гормона парализует всю цепочку гормоногенеза с установкой гипотиреоза;
- b) дефицит йода в пище и питьевой воде – суточная норма потребления йода составляет 90-120 мкг (доза содержится в 1/4 чайной ложки йодированной соли, добавленной в уже приготовленные блюда); дефицит йода может быть связан с геохимическими условиями – малым содержанием йода в почве, воде и растительности в некоторых географических регионах (эндемический дефицит йода). Недостаток йода - части молекулы тиреоидных гормонов - делает их синтез невозможным - в результате возникает форма эндемического гипотиреоза (эндемического зоба), который в зависимости от степени нехватки йода может быть компенсирован гиперплазией и гиперфункцией железы (эутиреоидный зоб) или декомпенсированным (гипотиреоидный зоб);
- c) ингибирование активного захвата ионизированного йода из крови тиреоцитом (генетический дефект насоса I/Na на мембране тиреоцита, ингибирование транспортера перхлоратом, нитратом, тиоцианатом); так как транспортер йода непосредственно активируется тиреотропином, эта форма также характерна для вторичного гипотиреоза с гипосекрецией гипофизом тиротропина;
- d) дефицит фермента йодпероксидазы, которая окисляет ион йода в нейтральный атом (генетический дефект фермента, аутоантитела к ферменту, тиреостатики, такие как тиоурацил, гипофизарная недостаточность тиреотропина, который активирует фермент). Поскольку в тирозин может быть включен только атом йод, недостаток йодпероксидазы прерывает всю цепочку гормоногенеза;

- е) избыток алиментарного йода, который подавляет образование перекиси водорода (H_2O_2), необходимой для окисления иона йода в атом йода, что делает невозможным включение йода в молекулу тирозина. Стоит отметить, что йод в низких дозах стимулирует, а в высоких дозах подавляет гормоногенез;
- ф) хроническое воспаление щитовидной железы – тиреоидит *Hashimoto* (90% всех случаев гипотиреоза) - хроническое аутоиммунное воспаление, которое развивается по различным сценариям:
- аллергическая реакция IV типа с участием Th-лимфоцитов CD4 и Т-цитотоксических лимфоцитов CD8; лимфоциты Th CD4 выделяют цитокины привлекающие макрофаги, которые разрушают паренхиму железы; при этом процесс начинается с тиреотоксикоза из-за деструкции железы и высвобождения предварительно синтезированных гормонов хранящихся в коллоиде фолликула, затем, после истощения запасов гормонов, устанавливается стойкий гипотиреоз;
 - аллергическая реакция V типа с блокирующими антителами для рецепторов ТТГ и с гипотиреозом;
 - цитотоксические/цитолитические аутоиммунные реакции II типа с антимикросомальными и антитиреоглобулиновыми антителами, которые разрушают щитовидную паренхиму. Во всех этих формах теряется функция тиреоглобулина - хранение Т3 и Т4;
 - аутоантитела против тиреопероксидазы йода;
- г) ингибирование протеолиза в лизосомах и отщепления тироксина и трийодтиронина из тиреоглобулина – в результате уменьшается секреция предварительно синтезированных гормонов (литиевые препараты, седативные, анксиолитические, антидепрессанты);
- h) уменьшение массы паренхимы щитовидной железы (атрофия, ишемия, хирургическая резекция); вирусные инфекции, ионизирующие лучи, прием радиоактивного йода, чрезмерная резекция железы, апоптоз тиреоцитов, вызванный отсутствием тиреостимулирующего гормона;

- i) острый бактериальный тиреоидит (золотистый стафилококк), подострый – патогенные грибы, паразиты, механическая травма, гранулематозное воспаление, вызываемое вирусами.

4. Периферический гипотиреоз связан с патологическими процессами, которые нарушают использование гормонов тканями на рецепторном или пострецепторном уровне:

- ареактивность органов-мишеней к тиреоидным гормонам (наследственное отсутствие или десенситизация специфических рецепторов) - при нормальной концентрации гормонов в крови отсутствует периферический эффект;

- ингибирование плазматических и клеточных дейодиназ, которые преобразуют Т4

(гормональный резерв, прегормон) в Т3 (активная форма); естественным активатором дейодиназ является селен, дефицит которого может привести к гипотиреозу; активность дейодиназ снижается при различных соматических заболеваниях - почечных, печеночных, при ожогах, травмах; пропилтиоурацил также ингибирует дейодиназы. Так как только Т3 обладает биологическими эффектами, отсутствие дейодиназ устраняет гормональные эффекты.

5. Гипотиреоз головного мозга, связанный с депрессией, представляет собой состояние местного гипотиреоза, недостаточность гормонов щитовидной железы только в головном мозге, с нормальной концентрацией гормонов щитовидной железы в крови - такая ситуация создается при ингибировании фермента 5-дейодиназы типа 2, специфичного для мозга, который обеспечивает мозг Т3; важным является сокращение переноса Т4 через гематоэнцефалический барьер; в любом случае уменьшение концентрации в мозге Т3 вызывает депрессию.

6. Врожденный гипотиреоз. Причинами врожденного гипотиреоза являются дефекты гипофиза или гипоталамуса с нарушением синтеза тиреолиберина или тиреотропина, дисгенез или агенез железы (пороки развития или отсутствие щитовидной железы), аномалия рецепторов ТТГ, наследственные дефекты щитовидной железы с нарушением синтеза Т3 и Т4, ферментопатии и дефекты гормоногенеза.

7. Гипотиреоз плода. Щитовидная железа плода вырабатывает гормоны с 12-й недели беременности, а мозг плода требует Т4 для развития до 1 года постнатально. Дефицит йода у беременных и кормящих матерей может повлиять на нормальное развитие мозга ребенка с исходом в тиреопривный кретинизм.

Поскольку окончательные эффекты активности гормональной оси гипоталамус-аденогипофиз-щитовидная железа осуществляются гормонами щитовидной железы, все формы гипотиреоза имеют идентичные клинические проявления, обусловленные отсутствием тиреоидных гормонов. Задача врача – дифференцировать уровень нарушений для соответствующей терапевтической тактики: на уровне гипоталамуса, гипофиза или щитовидной железы.

Патофизиология проявлений гипотиреоза

Проявления гипотиреоза определяются отсутствием эффектов тиреоидных гормонов, в которых нуждаются все структуры организма. Характер нарушений при гипотиреозе определяется тремя процессами, которые устанавливаются при отсутствии гормонов щитовидной железы:

гипометаболизм, гипоэнергогенез и гипофункциональность жизненно важных систем.

Клиническими проявлениями гипотиреоза являются системные гипотиреоидные синдромы.

1. Гипоэнергогенетический и пойкилотермический синдром у человека

(непереносимость холода)

Гомеотермия у человека обеспечивается энергогенезом, необходимым для постоянной температуры тела независимо от переменной температуры окружающей среды. Существенную роль в энергогенезе и обеспечении функциональности адаптивных систем к действию низких температур играют гормоны щитовидной железы через специфические эффекты: стимуляция окислительных процессов, разобщение окисления и фосфорилирования, увеличение энергогенеза, увеличение базального метаболизма и калоригенеза, стимуляция жизненно важных функций – гемодинамики, дыхания, нервной активности и т.д.

Базальный метаболизм (основной обмен) представляет собой количество энергии, необходимое для поддержания жизненно важных базальных процессов в условиях гигиенического комфорта при физическом и психическом покое и обеспечивается у взрослого потреблением 250 мл кислорода в минуту – это нормальное значение базального метаболизма. При отсутствии тиреоидных гормонов происходит снижение клеточных окислительных процессов, снижается базальный обмен веществ и потребление кислорода, снижается энергогенез и калоригенез. Клиническим проявлением снижения энергогенеза, калоригенеза, базального метаболизма является ограничение приспособляемости организма к низким температурам, непереносимость холода – происходит переохлаждение – утренняя температура тела ниже 35,5-36,0 С°; в этих условиях существует опасность декомпенсированного переохлаждения, несовместимого с жизнью (картина описываемая как микседематозная кома).

2. Гипометаболический синдром

Метаболизм питательных веществ при гипотиреозе характеризуется общей метаболической депрессией – уменьшается синтез и метаболический оборот белков, липидов и углеводов.

Проявления гипометаболизма специфичны для каждого питательного вещества.

а) Углеводный обмен. Отсутствие тиреоидных гормонов само по себе, но также через инактивацию адренергических процессов, потенцируемых этими гормонами, уменьшает гликогенолиз, что приводит к гипогликемии и последовательному ингибированию секреции инсулина. Гипогликемия нарушает функцию глюкозозависимых клеток – нейронов с нарушением нервно-психических функций, клинически проявляющихся головокружением, головной болью, синкопами, а при критических уровнях глюкозы в крови (примерно 2,5 ммоль/л) возникает гипогликемическая кома.

Гипоинсулинемия проявляется белковым гипометаболизмом - уменьшается синтез белка, устанавливается гипопроотеинемия и гипоонкия плазмы крови, атрофия паренхимы органов (из-за инфильтрации мукоида увеличивается масса органов - происходит ложная гипертрофия).

б) Липидный метаболизм. Гипоинсулинемия и гипогликемия, вызванные отсутствием гормонов щитовидной железы, вызывают секрецию глюкагона, который стимулирует липолиз в адипоцитах и вызывает транспортную гиперлипидемию неэстерифицированными жирными кислотами. Из обилия жирных кислот печень синтезирует избыток липидов – происходит жировая инфильтрация печени, увеличивается синтез ЛПОНП. Одновременно из-за отсутствия гормонов щитовидной железы и инсулина снижается синтез рецепторов для ЛПОНП и ЛПНП на гепатоцитах – устанавливается ретенционная гиперлипидемия с гиперхолестеринемией и риском развития атеросклероза. Несмотря на гипорексию масса тела увеличивается за счет накопления в тканях и серозных полостях мукополисахаридов - возникает миксоматозный отек.

3. Тиреопривная симпатикоплегия

Гормоны щитовидной железы обладают пермиссивным (потенцирующим) эффектом для симпатической вегетативной нервной системы посредством следующих механизмов: стимулируют синтез адренергических рецепторов в постсинаптических структурах – в отсутствии гормонов уменьшается плотность адренорецепторов и адренергический эффект соответственно. Второй механизм заключается в продлении времени постсинаптического действия адренергических медиаторов путем ирригирования деградирующих ферментов (КОМТ, MAO) и блокирования обратного захвата катехоламинов из синаптической щели в пресинаптические структуры. Таким образом, при отсутствии тиреоидных гормонов уменьшается адренергическое действие во всех структурах с симпатической иннервацией (сердце, сосуды, гладкая мускулатура внутренних органов); метаболические эффекты – уменьшается гликогенолиз с гипогликемией.

4. Сердечно-сосудистый синдром

При отсутствии тиреоидных гормонов уменьшается симпатикоотропное воздействие на сердце: уменьшается автоматизм сердца (брадикардия ниже 60 ударов/мин), уменьшается сила сокращения и сердечный выброс, снижается систолическое кровяное давление. При отсутствии тиреоидных гормонов уменьшается окислительный энергогенетический процесс в миокарде с гипоксией,

миокардиодистрофией, дилататорной кардиопатией, бивентрикулярной недостаточностью. ЭКГ демонстрирует снижение амплитуды волн (отчасти также из-за перикардальной экссудации с накоплением миксоматозной жидкости).

Влияние гипотиреоза на кровеносные сосуды заключается в повышении сосудистого периферического сопротивления с диастолической гипертензией, устанавливается гипоренинемия из-за спазма гломерулярных афферентных артериол, гипоальдостеронизм, гипонатриемия, гиперкалиемия. Результатом этих изменений является нарушение кровообращения и, возможно, смерть пациентов с гипотиреозом.

5. Микседематозная кома

Экстремальным состоянием тиреоидной недостаточности является микседематозная кома вызванная гипотиреозом. Предрасполагающими факторами являются женский пол, преклонный возраст, холод ("зимний синдром старых женщин"), инфекция, хирургические вмешательства, травмы, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, применение седативных средств, опиатов (метаболизм этих веществ при гипотиреозе снижается, что приводит к их накоплению и чрезмерному эффекту). Кома проявляется переохлаждением ниже 36 градусов Цельсия, артериальным коллапсом, гиповентиляцией легких, гипоксией, гиперкапнией, анурией, водно-электролитным дисбалансом (гипонатриемия), гипогликемией, лактатацидозом, потерей рефлексов. Микседематозная кома является неотложным медицинским состоянием с летальностью около 45%.

6. Нейро-психический синдром

Гормоны щитовидной железы оказывают стимулирующее действие на нейропсихические процессы. При отсутствии гормонов щитовидной железы возникает психическая астения, снижение когнитивных способностей, потеря памяти, физическая слабость, усталость, сонливость, вялость, ступор, депрессия, снижение интеллекта, слуха, тревоги, психозы.

7. Эктодермальный синдром

Специфическим и красноречивым признаком для гипотиреоза является микседема (миксоамтозный, слизистый отек). Микседема является результатом нарушения синтеза мукополисахаридов с инфильтрацией не только кожи, но и всех органов (интерстициальный отек, расширение сердца) и слизистых оболочек (накопление мукополисахаридов в серозных полостях - плевральной, перикардальной, брюшной). Клинически проявляется бледной, сухой, холодной, желтоватой кожей (ложная желтуха из-за снижения конверсии бета-каротенов с каротинемией), отеком лица, периорбитальным отеком, невыразительным лицом, редкими, ломкими волосами, утолщенными, ломкими ногтями, отеком подкожным слоем – микседема (скопление гиалуроновой кислоты в интерстиции), плотный отек, который не оставляет ямочек после надавливания.

8. Мышечный синдром - атрофированные скелетные мышцы, мышечная астения - мышечная сила уменьшается, сухожильные рефлексы ослабевают.

9. Внешнее дыхание при гипотиреозе характеризуется одышкой, гиповентиляцией, вентиляторной гипоксией, гиперкапнией, плевральной экссудацией, обструктивно-гипоксическим синдромом – апноэ во сне.

10. Щитовидная железа. Морфологические и функциональные изменения в щитовидной железе проявляются гиперплазией - зобом (гипотиреоз при дефиците йода) или гипотрофией железы, воспалительными и аутоиммунными явлениями, уменьшается поглощение радиоактивного йода щитовидной железой, сцинтиграфия демонстрирует "холодную" паренхиму с низким содержанием радиоактивного йода.

11. Кровь. Гематологическая картина указывает на нормоцитарную нормохромную анемию у женщин – дефицит железа. Биохимия крови демонстрирует гиперлиппротеинемию, гиперхолестеринемию с риском атероматоза (уменьшается катаболизм ЛПНП печенью), гипербилирубинемию (печеночная недостаточность), повышенную креатинкиназу (усиленный катаболизм скелетных мышц).

12. Эндокринные расстройства

Первичный гипотиреоз связан с повышенной концентрацией тиреотропного гормона в крови (отрицательная обратная связь, реакция гипофиза на отсутствие тиреоидных). Этот биохимический симптом чрезвычайно важен для мониторинга эффективности терапии гипотиреоза экзогенным тироксином: показателем достаточной терапевтической дозы экзогенного тироксина является снижение и восстановление нормального уровня тиреостимулирующего гормона в крови.

При отсутствии гормонов щитовидной железы усиливается деградация и выведение кортикостероидов – устанавливается гипокортицизм, что еще больше снижает артериальное давление, снижает гликемию; уменьшение глюкокортикостероидов растормаживает секрецию пролактина – устанавливается гиперпролактинемия, которая у мужчин проявляется гинекомастией, гипоандрогенией, снижением либидо, эректильной дисфункцией. У женщин гипоэстрогения ведет к менструальным расстройствам, бесплодию.

При вторичном гипотиреозе ТТГ в крови снижается. (Следует отметить, что при дефиците йода секреция и концентрация ТТГ в крови увеличивается, что вызывает эндемический зоб.)

Гипотиреоз у плода и ребенка. Тиреопривный кретинизм.

Тиреопривный кретинизм является нозологической единицей, характеризующейся задержкой в физическом и умственном развитии ребенка из-за дефицита гормонов щитовидной железы.

Патогенез заболевания заключается в отсутствии органогенетического воздействия тиреоидных гормонов в раннем дородовом и послеродовом периоде, что приводит к фатальным и необратимым дефектам морфогенеза организма – мозга и сомы.

В процессе развития мозга щитовидная железа играет решающую роль в пролиферации, дифференциации и созревании нейронов, астроглии и олигодендроглии: тиреоидные гормоны способствуют формированию нормальной архитектуры мозга и нейронной сети. Эти процессы происходят в эмбриональном и фетальном периоде и завершаются в течение нескольких послеродовых недель, после чего органогенетические дефекты становятся необратимыми и не могут быть восстановлены путем заместительной гормональной терапии.

Гормоны щитовидной железы выполняют следующие морфогенетические эффекты в центральной нервной системе:

- 1) стимулируют митоз нейробластов, дифференциацию и созревание нейронов, что определяет общую массу нейронов, которые не размножаются в течение жизни; при отсутствии щитовидной железы устанавливается нейропения;
- 2) индуцируют синтез в нейронах G-белков (*G-proteins, guanine nucleotide-binding proteins*)-семейство белков, которое обеспечивает передачу внеклеточных сигналов внутрь клетки и запускает каскад внутриклеточных процессов, завершающихся конечным эффектом – генерацией и передачей электрического импульса; отсутствие этих белков уменьшает реактивность нейронов к внеклеточным стимулам;
- 3) стимулируют развитие олигодендроцитов и синтез миелина через экспрессию генов миелиногенеза; при отсутствии гормонов щитовидной железы происходит демиелинизация нейронов, что нарушает передачу электрического импульса;
- 4) стимулирует развитие астроцитов, которые обладают многочисленными функциями в нервной системе: синтез нейротрофинов (факторы роста нейронов) и экспрессия рецепторов для них; обладают трофической функцией – обеспечивает транспорт питательных веществ от стенки капилляра до мембраны нейронов;
- 5) гормоны щитовидной железы обеспечивают на уровне генома синтез ламинина и аналогичных белков - нетринов - белков внеклеточной матрицы, которые участвуют в механизмах направленного роста нейрональных аксонов (engl., *Axon guidance, axon pathfinding*). Это обеспечивает рост аксонов на большое расстояние и точную взаимосвязь с другими нервными структурами, образуя тем самым окончательную архитектуру мозга. В эмбриональный период астроциты мозга извлекают глутамат и ионы калия из синапсов после передачи электрического импульса и, тем самым, обеспечивают гомеостаз синаптической щели; образуют гемато-энцефалический барьер;

- б) гормоны щитовидной железы способствуют формированию нейронной сети - стимулируют рост и ветвление дендритов, стимулируют синаптогенез с образованием нейронных взаимосвязей. Вновь сформированные межнейрональные ассоциации являются основой условной рефлекторной ассоциативной нервной активности (сознательной активности) и когнитивных функций.

Важно отметить, что все эти органогенетические процессы заканчиваются до первого года постнатальной жизни – тогда органогенез мозга завершается.

При отсутствии тиреоидных гормонов все функции, стимулируемые ими, не проявляются: уменьшается популяция нейронов, нарушается формирование нормальной архитектуры мозга, уменьшается миелиногенез, уменьшается количество нейрональных дендритов, а нейронная сеть бедна, снижается синаптогенез и способность формировать межнейронные ассоциативные связи. Отсутствие этих эффектов гормонов щитовидной железы имеет необратимые последствия в развитии мозга и интеллекта. У детей это проявляется физической отсталостью, дебильностью, замедленным мышлением, трудностями в усвоении школьной программы, социальной дезадаптацией – картина тиреоидного кретинизма (идиотизма).

Следует отметить, что влияние щитовидной железы на морфогенез проявляется и в других соматических органах и структурах, что проявляется задержкой соматического развития.

При отсутствии гормонов щитовидной железы в период до 6 месяцев после рождения все эти процессы нарушаются, вызывая необратимый кретинизм. Решающее значение имеет выявление гипотиреоза в первые послеродовые дни, потому что использование гормонов щитовидной железы в первые 2 послеродовые недели предотвращает развитие этих морфогенетических расстройств и обеспечивает нормальное соматическое и нейропсихическое развитие ребенка. В первые 2 недели постнатальной жизни кретинизм полностью излечим применением экзогенных гормонов. Для выявления детей с риском гипотиреоза и кретинизма проводится скрининг новорожденных: на четвертый послеродовой день (у детей, рожденных в срок) или седьмой (преждевременные роды) определяется уровень тиреотропина в крови. Повышенные уровни тиреотропина указывают на

первичный гипотиреоз и требуют повторения теста, а в случае подтверждения – проводится лечение препаратами тироксина. Важно начать лечение до 21-го дня – в этом случае дети будут нормально развиваться. Лечение следует поддерживать всю жизнь, в противном случае возникает микседема. В случае позднего начала лечения у детей устанавливается тиреопривный кретинизм, с задержкой в развитии речи, интеллекта и необратимой и неизлечимой физической отсталостью. Профилактика кретинизма заключается в коррекции йода у людей группы риска: беременных женщин (с 12-й недели беременности), кормящих матерей и детей до 3 лет. Лечение заключается в коррекции дефицита йода препаратами, содержащими йод (йодид калия).

Лечение гипотиреоза состоит в пожизненном введении экзогенных гормонов щитовидной железы в дозах, достаточных для нормализации тиреотропина крови.

В таблице кратко изложены основные проявления гипотиреоза.

Органы и системы	Гипотиреоз
Клетки	Снижение активности окислительных ферментов Снижение Na/K-АТФ-азы. Уменьшение количества β -адренорецепторов
Базальный метаболизм	Низкий
Сердечно-сосудистая система	Активация α -адренореактивности Брадикардия, снижение амплитуды волн ЭКГ, систолическая гипотония, диастолическая гипертензия
Кожа и производные	Сухая, холодная, отечная
SNC	сонливость, ступор, гипорефлексия, кома

Скелетные мышцы	Атрофия, миастения
Кровь	Гипогликемия, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия
Масса тела	Избыток
Внешнее дыхание	Гиповентиляция, плевральный выпот
Гормональный клиренс	Ускорен: гипоандрогения, гиперэстрогения, гиперпролактинемия;

Риски гипотиреоза:

У детей – умственная и физическая отсталость; кретинизм; инфантилизм; отсутствие полового созревания; иммунодефициты.

У взрослых: снижение интеллекта, памяти, миокардиодистрофия, гипотония, артериальный коллапс, хронические инфекционные заболевания, нарушения репродуктивного поведения, бесплодие, хроническая недостаточность; гипотиреоидная кома.

Патогенетическая терапия состоит в заместительной терапии синтетическими гормонами щитовидной железы.

V. Патофизиология гипоинсулинизма

Инсулин в тандеме с глюкагоном и другими антиинсулиновыми гормонами (катехоламины, кортизол, кортикотропин, гормоны щитовидной железы) обеспечивает энергетический гомеостаз организма, поддерживая баланс между двумя процессами: потреблением энергии в виде питательных веществ и использованием энергии, полученной в результате катаболизма питательных веществ. В то время как использование энергии организмом для поддержания жизнедеятельности является

непрерывным процессом, доставка в организм питательных веществ носит прерывистый, эпизодический характер (прием пищи [три](#) раза в [день](#)). По этой причине деятельность организма осуществляется в фазовом режиме: после приема пищи следует фаза пищеварения (постпрандиальная, абсорбтивная фаза), которая впоследствии чередуется с фазой голодания (межпрандиальная, постабсорбтивная фаза). В абсорбтивной фазе происходит прямое использование в энергетических целях поступивших извне пищевых питательных веществ (экзогенное питание) и одновременно происходит накопление излишних питательных веществ ([анаболизм](#)); в постабсорбтивной фазе происходит мобилизация и использование питательных веществ из запасов (эндогенное питание, [катаболизм](#)). →

Абсорбционная фаза проходит под эгидой инсулина, а пост-абсорбционная фаза – под эгидой глюкагона. Обычно инсулин рассматривается как гормон насыщения (осуществляет анаболизм избытка питательных веществ), а глюкагон рассматривается как гормон голода (осуществляет катаболизм эндогенных питательных веществ при дефицит экзогенных питательных веществ). Переключение метаболизма из одной фазы в другую осуществляется в основном двумя антагонистическими гормонами: инсулином - гормоном насыщения и глюкагоном - гормоном голода. Эндокринная поджелудочная железа (бета- и альфа-клетки) постоянно выделяет оба гормона в антагонистических отношениях - а именно, инсулин и глюкагон, но соотношение секреции инсулина и глюкагона меняется по-фазно: в абсорбционной фазе инсулин преобладает над глюкагоном, в пост-абсорбционной фазе - глюкагон преобладает над инсулином. -

Гипоинсулинизм – это снижение или отсутствие инсулина, в том числе отсутствие адекватной стимуляции секреции инсулина после приема пищи.

Клинически гипоинсулинизм проявляется как нозологическая единица инсулинозависимый сахарный диабет типа I (СД I). На самом деле СД I и гипоинсулинизм следует рассматривать в постоянной связи с гиперсекрецией глюкагона. Таким образом, гипоинсулинизм сочетается с постоянным доминированием глюкагона на основе недостатка инсулина.

При отсутствии инсулина и избытке глюкагона нарушается фазовое питание организма – экзогенное и эндогенное питание – как в фазе абсорбции, так и в постабсорбционной фазе постоянно секретируется глюкагон и активизируется катаболизм; в обеих фазах организм получает энергию от эндогенного питания – от расщепления запасов эндогенных питательных веществ под воздействием глюкагона, а из-за недостаточности инсулина и ингибирования анаболизма избыток питательных веществ не хранятся, а используются или удаляются из организма (например, глюкозурия). Таким образом, даже во время пищеварения с избытком экзогенных питательных веществ при отсутствии инсулина происходит мобилизация эндогенных запасов под воздействием глюкагона. Такое состояние образно называют «голодание при изобилии». Таким образом, снижение анаболизма и постоянный гиперкатаболизм является основой патогенеза СД I и вызывает все клинические проявления диабета.

Впервые в 1975 году была выдвинута концепция бигормонального патогенеза сахарного диабета I (инсулинозависимый) (*R. Unger, 1975*), согласно которой, гипергликемия и другие нарушения обмена веществ являются сочетанным результатом дефицита инсулина и избытка глюкагона. Существует взаимный антагонизм между этими двумя гормонами: глюкагон подавляет секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы, а инсулин подавляет секрецию глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы. Предполагается, что альфа- и бета-клетки имеют общего предшественника. При диабете типа I недостаток популяции бета-клеток приводит к стимуляции общего предшественника с дифференциацией в альфа-клетки – происходит гиперсекреция глюкагона. Таким образом, патогенез сахарного диабета I состоит не только из дефицита инсулина, но также из избытка глюкагона. Это требует пересмотра патогенетической концепции и терапевтической тактики сахарного диабета I типа: коррекция не только дефицита инсулина, но и избытка глюкагона.

Панкреатические эндокринные клетки альфа и бета имеют общего предшественника, который обладает двумя важными генами: ген *Arx* (*aristaless related homeobox*) и ген *Pax4* (*paired box proteine*). Активация гена *Arx* обеспечивает дифференциацию предшественников в альфа-клетки; активация гена *Pax4* является транскрипционным фактором, участвующим в дифференциации

предшественника в бета-клетки. Зрелые альфа- и бета-клетки обладают пластичностью и способностью к взаимной трансформации: если ген *Agx* активируется в зрелых бета-клетках, а ген *Pax4* ингибируется, они превратятся в альфа-клетки секретирующие глюкагон; если ген *Pax4* активируется в зрелых альфа-клетках, а ген *Agx* ингибируется, они превратятся в бета-клетки, синтезирующие инсулин. В экспериментах на поджелудочной железе обработка эндокринных клеток гаммааминобутировой кислотой в течение 1 месяца увеличила популяцию бета-эндокринных клеток и уменьшила популяцию альфа-клеток. Другим преобразующим препаратом альфа-клеток в бета-клетки является артемизинин (противомалярийный препарат).

Роль глюкагона в патогенезе СД также состоит в модификации секреторного паттерна этого гормона. Долгое время считалось, что гипогликемия стимулирует, а гипергликемия подавляет секрецию глюкагона. В настоящее время показано, что секреция глюкагона зависит от уровня сахара в крови: гипогликемия ниже 5 ммоль/л четко стимулирует секрецию глюкагона; в диапазоне 5-15 ммоль/л глюкозы в крови секреция глюкагона низкая; гиперуровень сахара в крови в 15-30 ммоль/л уже стимулирует секрецию глюкагона. Считается, что парадоксальная гиперсекреция глюкагона при гипергликемии является фактором патогенеза сахарного диабета 1. У пациентов с диабетом 1 гипергликемия не подавляет секрецию глюкагона, что указывает на дефект рецепторов глюкозы на альфа-клетках.

Помимо подавления бета-клеток поджелудочной железы и секреции инсулина, глюкагон обладает еще другими контринсулиновыми эффектами: активирует печеночную инсулиназу; стимулирует липолиз и бета-окисление жирных кислот, стимулирует гликогенолиз и глюконеогенез, стимулирует кетоацидогенез, стимулирует протеолиз.

Метаболические эффекты инсулина и глюкагона

Метаболический процесс	Инсулин	Глюкагон
Углеводы	Стимулирует гликогеногенез;	Стимулирует гликогенолиз;
		Стимулирует

	ингибирует глюконеогенез;	глюконеогенез;
Липиды	Стимулирует липогенез	Стимулирует липолиз
Белки	Стимулирует протеосинтез	Стимулирует протеолиз
Свободные жирные кислоты	Синтез липидов из CoA	Бета-окисление - АцетилCoA
Цикл Кребса	Активирует	Угнетает
Кетоновые тела	Ингибирует кетогенез	Стимулирует кетогенез
Периферическое использование глюкозы	Стимулирует; Гипогликемический эффект	Ингибирует; Гипергликемический эффект
Утилизация ЛПОНП, ЛПНП	Стимулирует	Ингибирует
Синтеза HDL	Стимулирует	Ингибирует

Этиология и патогенез гипoinsулинизма

Сахарный диабет I типа (СД I) - органоспецифическое аутоиммунное заболевание с разрушением бета-клеток островков поджелудочной железы. С ростом заболеваемости, СД ассоциируется с другими аутоиммунными патологиями: тиреоидит, болезнь Аддисона, болезнь Крона, ревматоидные заболевания и другие неэндокринные аутоиммунные заболевания – алоpecia, витилиго. Маркерами аутоиммунного процесса служат аутоантитела против островков поджелудочной железы, против глутаматдекарбоксилазы, против тирозинфосфатазы (IA-2, IA-2beta)

– они обнаруживаются у 90% пациентов. Основным разрушительным фактором является аутоиммунное воспаление островков, вызванный Т-эффекторными лимфоцитами.

Согласно одной из гипотез запускающим фактором СД 1 может служить вирусная инфекция (*краснуха, Coxsackievirus*). Патогенез заключается в том, что нормальная бета-клетка не экспрессирует белки основного комплекса гистосовместимости (МСН II) - только антиген-презентирующие клетки обладают свойством экспрессировать эти протеины. После внедрения вируса в бета-клетку она экспрессирует молекулы МСН II в ассоциации с вирусными антигенами; меченная таким образом бета-клетка становится чужеродной для иммунной системы. Молекулярный комплекс, состоящий из вирусных антигенов плюс МСН II бета-клеток активирует лимфоциты Th, а эти, в свою очередь, активируют Т-эффекторные (цитотоксические) лимфоциты, которые вызывают лизис бета-клеток. Иммунное разрушение бета-клеток происходит как посредством клеточных механизмов, так и через гуморальные механизмы – через поверхностные антитела, которые фиксируют и активируют комплемент. Впоследствии в процесс иммунного разрушения бета-клеток также подключаются и антител-независимые натуральные киллеры. Это приводит к полному разрушению бета-клеток и к недостатку инсулина (и С- пептида) в крови – человек становится абсолютно зависимым от экзогенного инсулина. Следует отметить, что аутоиммунный процесс разрушает исключительно бета-клетки, в то время как альфа-клетки, производящие глюкагон, остаются интактными, пролиферируют и секретируют в избытке глюкагон.

Квинтэссенция патогенеза сахарного диабета типа 1 заключается в том, что при отсутствии инсулина под действием глюкагона организм существует в перманентном голодном режиме, даже в условиях чрезмерного приема пищи (синдром «голодания в условиях изобилия»).

Патология клинических проявлений СД 1

Клинические проявления СД 1 демонстрируют сочетание отсутствия эффектов инсулина и чрезмерных эффектов глюкагона.

1. Гипергликемия - кардинальный синдром в СД I

Гипергликемия в СД I сохраняется не только после приема пищи, но также и в межприандиальном периоде (между приемами пищи). Патогенез межприандиальной гипергликемии является сложным и включает в себя несколько механизмов.

1. При отсутствии инсулина инсулин-зависимые клеточные транспортеры глюкозы GLUT-4 на мембране поперечно-полосатых миоцитов, липоцитов, миокардиоцитов, клеток соединительной ткани неактивны, локализованы в специальных пузырьках в цитоплазме, но не встраиваются в цитоплазматическую мембрану – мембрана остается непроницаемой для глюкозы, которая, не будучи использованной этими массивными потребителями, остается в крови, вызывая гипергликемию.
2. Метаболическая рефрактерность печени для глюкозы: печень обладает инсулин-независимыми транспортерами глюкозы GLUT -2, постоянно встроенными в цитоплазмическую мембрану гепатоцита, однако, следующим необходимым процессом для инкорпорации глюкозы является фосфорилирование глюкозы с образованием глюкозо-6-фосфата с участием фермента глюкокиназы, которая зависит от инсулина. Таким образом, в отсутствии инсулина печень также не утилизирует глюкозу. Более того, гликоген гепатоцитов расщепляется глюкагоном, что истощает гликоген гепатоцитов и приводит к гипергликемии.
3. Избыток глюкагона вызывает протеолиз и липолиз с последующей интенсификацией глюконеогенеза из аминокислот и глицерола; новообразованная глюкоза поддерживает диабетическую гипергликемию.
4. При отсутствии инсулина происходит ингибирование пентозо-фосфорного цикла – уменьшается использование глюкозы и возрастает гипергликемия, а, вдобавок, устанавливается дефицит протонного донора НАДФ-Н₂ необходимого для липогенеза из Ацетил-КоА.

Гипергликемия при сахарном диабете носит постоянный характер с постприандиальными резкими подскоками. Патогенез постприандиальной гипергликемии:

- при СД 1 повышается аппетит (гиперрекция) и потребление пищи (полифагия), что связано со снижением жировой массы и уменьшением синтеза лептина – адипокина, который подавляет чувство голода и вызывает чувство сытости;

- низкая толерантность к глюкозе; при отсутствии инсулина снижается толерантность организма к глюкозе – способность усваивать экзогенную глюкозу, зависящая от секреции инсулина.

Толерантность к глюкозе может быть проверена путем нагрузки экзогенной глюкозой: прием 75 г глюкозы пациентом с гипоинсулинизмом вызывает чрезмерную и стойкую гипергликемию (более 200 мг/дл; держится более 2 часов на уровне 140-200 мг/дл); у людей с нормальной толерантностью та же доза глюкозы вызывает гипергликемию не выше 200 мг/дл, с возвратом к нормальной гликемии в течение 90 минут. Определение толерантности к глюкозе является важным критерием для выявления преддиабета или скрытого, субклинического диабета.

2. Глюкозурия - наличие глюкозы в окончательной моче. Глюкозурия происходит от гипергликемии: гипергликемия, превышающая порог почечной реабсорбции, равный около 180 мг/дл (10 ммоль/л), создает такую же концентрацию глюкозы в первичной моче; так как способность реабсорбировать глюкозу из первичной мочи эпителиоцитами почечных трубок ограничена каталитической активностью гексокиназы на уровне около 10 ммоль/л, глюкоза, которая превышает эту концентрацию, остается в окончательной моче.

3. Полиурия. Будучи активным осмотическим веществом, глюкоза в дистальных почечных канальцах удерживает воду – возникает полиурия за счет осмотического диуреза. Полиурия приводит к гиперосмолярной гиповолемии, которая, стимулируя секрецию антидиуретического гормона, вызывает ощущение жажды – происходит чрезмерное потребление воды – полидипсия. Полиурия приводит к гемоконцентрации с реологическими нарушениями и микроциркуляторными расстройствами.

4. Гиперосмолярная кома. Нормальная осмолярность плазмы крови поддерживается почти целиком минералами - Na, Cl, бикарбонатами и в меньшей степени глюкозой, мочевиной и, в норме,

равна примерно 300 мОсм/л. Диабетическая гипергликемия значительно повышает осмолярность плазмы крови, что приводит к интерстициальной и клеточной дегидратации. При уровне глюкозы в крови выше 30 ммоль/л происходит обезвоживание нервной ткани и наступает серьезное осложнение гипергликемии – некетодиабетическая гипергликемическая гиперосмолярная кома с летальностью до 50%. В патогенезе гиперосмолярной комы патогенетически важны гипернатриемия и гиперазотемия, которые сопровождают сахарный диабет. При частичной недостаточности инсулина наблюдается гиперосмолярная кома без кетоацидоза, а при полном отсутствии инсулина наблюдается кетоацидотическая кома, так как в этом случае без инсулина не катаболизируются кетоновые тела.

5. Белковый метаболизм. При отсутствии инсулина процессы протеосинтеза подавляются: происходит ингибирование транспортировки аминокислот в клетки; инактивация процесса трансляции; уменьшение синтеза РНК, подавление клеточного митоза; сопутствующий избыток глюкагона (и кортизола) усиливает белковый катаболизм, особенно в скелетных мышцах и костях – происходит высвобождение аминокислот, гипераминоацидемия, распад аминокислот с интенсивным выделением аммиака и образование мочевины, устанавливается отрицательный баланс азота. Результатом является атрофия мышц, астения, остеопороз, атрофия соединительной ткани, иммунодефицит.

6. Диабетические дислипидемии

Дислипидемии являются типичными проявлениями недостаточности инсулина и носят разные формы.

- 1) Постпрандиальная гиперлипидемия с хиломикронами. При отсутствии инсулина инактивируется плазматическая и эндотелиальная липопротеинлипаза, из-за чего не расщепляются хиломикроны – наступает гиперхиломикронемия, возникают липидные отложения в дерме - ксантомы.
- 2) Транспортная гиперлипидемия: при отсутствии инсулина ингибируется липогенез, а глюкагон активирует внутриклеточную липазу в жировой ткани и мобилизует жирные кислоты из адипоцитов

в кровь – наступает транспортная гиперлипидемия с неэстерифицированными жирными кислотами.

Из обилия жирных кислот печень синтезирует триглицериды и хранит их – происходит жировая инфильтрация гепатоцитов.

3) Ретенционная гиперлипидемия с ЛПОНП и ЛПНП, которая имеет несколько патогенетических механизмов:

- из избытка липидов гепатоцит синтезирует ЛПОНП, которые в крови под действием липопротеинлипазы превращаются в ЛПНП; при отсутствии инсулина подавляется активность липопротеинлипазы плазмы, печени и эндотелия, что уменьшает расщепление ЛПОНП, которые длительно циркулируют в крови;

- при отсутствии инсулина уменьшается синтез рецепторов печени для ЛПОНП и ЛПНП и снижается способность захвата липопротеинов из крови;

- гипергликемия вызывает гликирование апопротеинов В и Е на липопротеинах с ролью лиганда для специфических рецепторов на клетках - в результате липопротеины не распознаются, не используются и циркулируют долгое время в крови; кроме того, гликирование апопротеинов С не активирует липопротеинлипазу, вследствие чего не расщепляются липопротеины в крови;

- в гепатоцитах существует механизм обратной связи саморегуляции внутриклеточной концентрации холестерина – высокая концентрация холестерина в гепатоцитах подавляет синтез клеточных рецепторов для ЛПОНП и ЛПНП, гепатоциты не захватывают более холестерина – результатом является удержание холестеринсодержащих липопротеинов в крови – гиперхолестеринемия и, возможно, атеросклероз.

4) При отсутствии инсулина уменьшается синтез в печени липопротеинов высокой плотности (ЛВП), которые переносят неиспользованный холестерин из тканей в печень - в результате холестерин сохраняется в тканях, что ведет к атеросклерозу.

Таким образом, результатом диабетической дислипидемии является увеличение соотношения ЛПОНП + ЛПНП/ЛПВП, также называемого индексом атерогенности – возникает риск развития атеросклероза.

7. Кетогенез и кетоацидотическая кома. Избыток глюкагона усиливает кетогенез, а недостаток инсулина подавляет использование кетоновых тел – происходит накопление кетоновых тел и ингибирование их метаболизма. Патогенетическая цепь кетогенеза заключается в следующем: глюкагон вызывает липолиз и транспортную гиперлипидемию свободными жирными кислотами; жирные кислоты поглощаются гепатоцитами и подвергаются бета-окислению с образованием ацетил-КоА; при отсутствии инсулина, использование ацетил-КоА затруднено из-за уменьшения оксалацетата, необходимого для их включения в цикл *Crebs* и уменьшения $NADP. H_2$ - донора протонов, необходимых для ресинтеза жирных кислот из ацетил-КоА. Неиспользованный ацетил-КоА конденсируется в кетоновые тела – ацетилюксусная кислота, которая восстанавливается в бета-гидроксимаслянную кислоту, а при декарбоксилировании образует ацетон. Кетонемия приводит к декомпенсированному диабетическому кетоацидозу с уменьшением рН крови ниже 7,1. Следует отметить, что в патогенезе кетоацидотической комы имеют значение и другие факторы, вытекающие из гипергликемии: гиповолемия, обезвоживание, потеря электролитов. Патогенетическая терапия кетоацидотической комы будет направлена на все эти патогенетические механизмы - щелочные вливания бикарбоната натрия, регидратация, восстановление минерального гомеостаза с обязательным использованием инсулина, который нормализует уровень сахара в крови, приостановит кетогенез и катаболизирует кетоновые тела. Важно отметить, что только инсулин прекращает кетогенез и стимулирует использование кетоновых тел.

7. Макроангиопатия. Дислипидемии приводят к диабетическому атероматозу с повреждением аорты, коронарных артерий, почек, головного мозга, периферических органов с типичными последствиями: ишемический инсульт, инфаркт миокарда, вторичный нефроклероз, гангрена ног.

8. Офтальмопатия и диабетическая нейропатия. При гипергликемии происходит пропитывание тканей глюкозой, которая под действием фермента альдозредуктазы преобразуется в сорбитол. Сорбитол накапливается внутриклеточно, вызывая уменьшение клеточного миоинозитола, снижение активности Na/K АТФ-азы и скорости распространения нервного импульса. Сорбитол может превратиться в фруктозу, которая также вредна для тканей, так как не

усваивается, повышает осмолярность, вызывает отек и изменение хрусталика, почек, периферических нервов, кровеносных сосудов.

Сорбитол является неусвояемым и осмотически активным веществом, задерживает воду в тканях – возникает отек и повреждение органов: помутнение хрусталика (катаракта), поражения шванновских клеток с демиелинизацией нервных волокон, периферическая нейропатия, нейропатические язвы (трофические). Осмотические поражения сосудистых перидцитов производят микроаневризмы в сосудах сетчатки.

9. Диабетическая микроангиопатия – это повреждение микрососудов (капилляров), вызванное постоянной гипергликемией путем гликирования белков.

Гликирование белков состоит в не-ферментативной ассоциации глюкозы с аминогруппой белков; гликирование необратимо и пропорционально концентрации глюкозы в крови. Процессу гликирования подвергаются белки крови и тканей с образованием конечных продуктов гликирования (*AGE, advanced glycation endproducts*), которые не могут быть удалены или деградированы, но аккумулируются на уровне органов (глаза, почки, сосудистые базальные мембраны).

Гликирование гемоглобина образует гликированный гемоглобин (*Hb A1c*), который будет сохраняться в крови в течение жизни эритроцита (максимум 120 дней). Это показатель долгосрочной, исторической гипергликемии при сахарном диабете.

Еще одним вредным эффектом гипергликемии является активация полиольного пути, который состоит в формировании органических соединений, содержащих 3 и более гидроксильных групп (ОН) с гистотоксическим действием. В процессе полиольного пути происходит потребление NADP.H, который обычно используется для регенерации восстановленного глутатиона - антиоксидантного защитного механизма (*scavenger* для реактивных соединений кислорода). Таким образом потребление NADP.H усугубляет внутриклеточный окислительный стресс с повреждением клеток.

При диабетической микроангиопатии происходит повреждение соединительной ткани, преимущественно коллагена, в базальной мембране капилляров. В результате гликирования коллагена происходят следующие изменения в структуре базальной мембраны капилляров:

- дефектное ремоделирование коллагена – увеличивается синтез и уменьшается деградация компонентов базальной мембраны – в результате происходит утолщение базальной мембраны, что нарушает транскапиллярный обмен;
- сшивка коллагена типа IV в микрососудистой базальной мембраны почечных клубочков с белками плазмы - в результате отложения плазменных белков базальная мембрана утолщается, сужается просвет капилляров; возникает ишемия нефрона, которая впоследствии приведет к некрозу, склерозу гломерулла и, возможно, к почечной недостаточности;
- сшивка молекул коллагена между собой (*cross-linking, перекрестное связывание*), что нарушает связь коллагена с ламинином и протеогликанами - в результате базальная мембрана теряет глюкозаминогликаны (фактор проницаемости), что повышает проницаемость для плазменных белков; возникает нефротический синдром с микроальбуминурией - ранний признак почечной капилляропатии;
- также меняются эндотелиальные функции - увеличивается секреция эндотелина 1 с сосудосуживающим действием, высвобождаются цитокины, которые вызывают воспаление, инфильтрацию органа воспалительными клетками, повышается свертываемость крови с тромбогенезом.

Процессы гликирования происходят в микрососудах различных органов, составляющих синдромы микроангиопатии: нефропатия (гломерулопатия), диабетическая ретинопатия.

Диабетическая нефропатия встречается примерно у 30% пациентов и может завершиться гломерулосклерозом, тубуло-интерстициальным фиброзом и почечной недостаточностью. Нефропатия развивается в течение 10-15 лет и приводит к почечной недостаточности. Длительная гипергликемия приводит к гликированию белков базальной мембраны

гломерулярных капилляров, что приводит к их утолщению и повышенной проницаемости – происходит микроальбуминурия, которая может служить маркером для мониторинга нефротического синдрома и диабетического нефросклероза. Утолщение базальной мембраны и расширение мезангия приводит к полному закрытию микрососудов гломерулы, ишемии, некролизации и склерозу.

Диабетическая ретинопатия проявляется микроаневризмами, кровоизлияниями в сетчатку, гиперемией сетчатки, отеком, ангиогенезом в сетчатке и внутри стекловидного тела, отслоением сетчатки и потерей зрения.

11. Диабетический иммунодефицит. Клетки соединительной ткани метаболически зависят от инсулина (оснащены инсулинозависимыми транспортерами глюкозы GLUT-4). При отсутствии инсулина в макрофагах ингибируется пентозо-фосфорный цикл, генерирующий НАДФ·Н₂, который производит свободные радикалы с бактерицидным эффектом - супероксидный анион, перекись водорода, гидроксильный радикал, галогенные радикалы, закись азота. При отсутствии инсулина макрофаги становятся «ленивыми», фагоцитоз заканчивается не уничтожением возбудителя, а его размножением и распространением и образованием метастатических гнойных очагов.

Недостаточность естественного неспецифического иммунитета при сахарном диабете проявляется предрасположенностью к инфекциям (кокковые, микотические, возможна реактивация туберкулеза), воспаление становится хроническим, рецидивирующим, с тенденцией к генерализации. Кроме того, при отсутствии инсулина уменьшается протеосинтез, что снижает митоз и регенеративную способность тканей и задерживает заживление ран.

Риски сахарного диабета I:

1. Кома гипергликемическая гиперосмолярная
2. Кома кетоацидотическая
3. Инфаркт миокарда
4. Мозговой инсульт

5. Гангрена конечностей
6. Липидная дистрофия печени
7. Ретинопатия, слепота
8. Нефропатия, почечная недостаточность
9. Нейропатия

Терапия сахарного диабета I состоит в мониторинге и поддержании

нормогликемии, терапии неотложных состояний и профилактике осложнений. Терапевтические стратегии диабета включают несколько направлений.

1. Заместительная инсулинотерапия
2. Гипогликемические препараты
3. Диета, приспособленная к толерантности организма к углеводам
4. Соответствующие физические усилия
5. Лечение диабетических острых осложнений (гиперосмолярная кома, кетоацидная кома, гипогликемическая кома при гипердозировке инсулина)
6. Лечение поздних осложнений (ретинопатия, нефропатия, атерогенные осложнения)
7. Антагонисты глюкагона (*glucagon receptor*, GCGR) в качестве антигипергликемических средств находятся на экспериментальной стадии исследования на лабораторных моделях; гипогликемический эффект антагонистов рецепторов глюкагона был продемонстрирован в доклинических исследованиях на приматах.

VI. Патопфизиология метаболического синдрома

Автором концепции о метаболическом синдроме (МС) является *Jerald Reaven*, который в 1988 году предложил патопфизиологическую модель МС с резистентностью к инсулину в качестве ключевого патогенетического фактора.

Метаболический синдром в современном определении является патологическим кластером с множественными патогенетическими факторами в последовательной эволюции.

Основными проявлениями метаболического синдрома являются:

- а) проявления первой линии - ожирение, инсулинорезистентность, гипергликемия, гиперинсулинизм, дислипидемия;
- в) проявления второй линии - гипертония, гипертрофия левого желудочка, инфаркт миокарда, недостаточность кровообращения, мозговой инсульт, почечная недостаточность, потеря зрения, нейропатия, гангрена, артрит, неоплазмы.

При развернутом метаболическом синдроме могут присутствовать все или большинство патогенетических компонентов, но в каждом конкретном клиническом случае, в зависимости от стадии эволюции процесса, встречается сочетание из нескольких компонентов. Из-за этого диагноз метаболического синдрома регистрируется не только в тех случаях, когда присутствует весь симптоматический спектр - есть сочетания ограниченных индикаторных знаков, которые позволяют установить диагноз. Такая диагностическая тактика оправдана необходимостью и возможностью ранней диагностики и профилактики тяжелых осложнений второй линии признаков.

По данным Всемирной федерации диабета (*I.D.F., International Diabetes Federation, 2005*) диагноз метаболического синдрома регистрируется при выявлении абдоминального ожирения в качестве обязательного центрального патогенетического признака плюс по крайней мере еще два из следующих признаков:

- a. гипертриглицеридемия, повышенный уровень ЛПОНП и ЛПНП
- b. низкий уровень ЛВП
- c. гипертония
- d. гипергликемия натощак.

Всемирная федерация диабета рекомендует в качестве клинического маркера метаболического синдрома абдоминальное ожирение. Важно отметить, что ожирение на ранней стадии может не сопровождаться другими проявлениями метаболического синдрома, но эти люди должны быть в фокусе внимания врача как потенциальные пациенты с метаболическим синдромом. Именно на

начальном этапе возможно остановить полную эволюцию метаболического синдрома с помощью мер по снижению массы тела.

Биологические маркеры МС:

- a) резистентность к инсулину, обнаруженная эугликемическим гиперинсулиновым клампом – повышенная доза инсулина, необходимая для поддержания нормогликемии;
- b) увеличение соотношения НОМА-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*), равного базальной инсулинемии ($\mu\text{Un/ml}$) X базальную гликемию (ммоль/л) / 22,5; норма соотношения - до 2,7;
- c) снижение адипонектина сыворотки – норма - 10 мкг/мл ; при концентрации 4 мкг/мл – повышенный риск резистентности к инсулину и атеросклероза.

Маркерами сердечно-сосудистого риска при метаболическом синдроме служат:

- a) повышенный С-реактивный белок - норма 5 мг/л ;
- b) микроалбуминурия - норма - до 300 мг/24 часа ;
- c) низкий адипонектин - ниже 10 мкг/мл ;
- d) повышенные ЛПНП - норма до 3 ммоль/л .

(Цифровые значения служат лишь для сравнения, но не являются нормативными, поскольку существует расхождение в показателях в зависимости от используемого метода исследования).

Для практической медицины очень важно понимать, что каждый из компонентов метаболического синдрома можно встретить как самостоятельную нозологическую единицу (монопатологии: ожирение различной этиологии, сахарный диабет I, атеросклероз, гипертония) с специфической этиологией и патогенезом, с конкретным диагностическим и терапевтическим протоколом. В отличие от этих монопатологических единиц, метаболический синдром является полипатологическим синдромом, который включает те же патологии, перечисленные выше, но в последовательной эволюции и в причинно-следственных отношениях, организованных в

патогенетическую цепочку, что диктует необходимость в комплексной патогенетической терапии с выделением начального процесса (первичный патогенетический фактор), патогенетической цепи, основных патогенетических звеньев, порочных кругов. Терапия отдельных компонентов метаболического синдрома может оказаться неэффективной. Только комплексная патогенетическая терапия может замедлить или остановить прогрессирование метаболического синдрома и предотвратить фатальные последствия.

Аллегорически можно сравнить метаболический синдром с кометой, «головой» которой является абдоминальное ожирение и резистентность к инсулину, а «хвост» – все связанные с этим симптомы: гиперинсулинемия, гипергликемия, дислипидемия, атеросклероз, сахарный диабет II, гипертония и их осложнения.

Эпидемиология МС. В США около 24% взрослого населения страдает от метаболического синдрома с высоким уровнем смертности из-за сердечно-сосудистых, церебро-васкулярных осложнений, с огромными расходами на здравоохранение и социальную помощь этим пациентам. Хотя меньше, но также высока заболеваемость метаболическим синдромом в европейских странах. Справедливо, что ожирение и метаболический синдром считаются «неинфекционными эпидемиями» XXI века.

Этиология метаболического синдрома.

1. **Наследственные факторы.** В настоящее время накапливаются факты, свидетельствующие о генетической предрасположенности к метаболическому синдрому:
 - a. генные мутации в хромосоме 19, которая кодируют синтез рецепторов инсулина – их дефицит или дефект приводят к развитию резистентности к инсулину при МС;
 - b. полиморфизм бета-3-адренорецептора, кодирующий ген, который активирует внутриклеточную липазу и последующий липолиз с избытком жирных кислот в крови, липотоксичностью и резистентностью к инсулину;
 - c. генные мутации с модификацией мембранного транспортера глюкозы GLUT-1 (обеспечивает улавливание глюкозы клетками при низких концентрациях в крови) или

создают дефицит инсулинзависимого GLUT-4 на адипоцитах - в обоих случаях возникают гипергликемия, глюкотоксичность, гиперинсулинемия, гипертония;

- d. активность гена ADD1/SREBP1, который вызывает гиперплазию жировой ткани путем преобразования фибробластов в адипоциты - увеличивает жировую массу, синтез жирных кислот и холестерина;
- e. полиморфизм гена глюкокортикостероидных рецепторов на адипоцитах, что приводит к резистентности к инсулину, липолитической чувствительности к кортизолу и стрессу, чрезмерный липолиз;
- f. полиморфизм гена рецептора допамина, который вызывает гиперактивность симпатической вегетативной нервной системы и гипертонию; повышает чувствительность адипоцитов к липолитическому действию катехоламинов;
- g. конституционные особенности обмена, предрасполагающие к ожирению – гиперреактивность липогенетических ферментов, снижение активности липолитических ферментов, что приводит к снижению оборота липидов и ожирению.

2. **Переедание.** Основной причиной ожирения, запускающими (триггерным) патогенетическим фактором метаболического синдрома, является положительный энергетический баланс – пищевой рацион превышает реальные потребности организма в энергии. Переедание является неизвестным вредным фактором в эволюции животного царства – оно становится актуальным лишь для человека. Животные не сталкивались с явлением чрезмерного потребления пищи. Поистине человек – это единственное существо, которое ест не только когда голоден, но и для простого удовольствия. Мотивацией потребления пищи для человека становится удовольствие от еды или искусственное возбуждение аппетита, например, алкоголем или специями. Еще одной тенденцией человеческой цивилизации является гурманство – усиление вкусовых качеств пищи и усиление чувства удовольствия, которое вызывает императивное желание есть. По этой причине в процессе эволюции не были разработаны механизмы защиты от переедания. Единственной мерой, чтобы избежать развития метаболического синдрома и фатальных последствий этой патологии является адекватная мотивация питания и разумное потребление пищи в соответствии с реальными потребностями, и

единственным средством защиты является человеческий интеллект и сила воли, чтобы противостоять искушениям гурманов.

В дополнение к избытку потребляемых калорий, конкретные последствия переедания также зависят от структуры рациона питания.

Потребление животных жиров (насыщенных жирных кислот) и алиментарный дефицит растительных масел (ненасыщенных жирных кислот) создают дисбаланс между холестерином и фосфолипидами в составе цитоплазматической мембраны, изменяют её свойства – снижают пластичность и текучесть, снижают чувствительность к регулирующим факторам, включая инсулин. Постпрандиальная гипертриглицеридемия вследствие чрезмерного потребления жиров приводит к проникновению липидов в печень, поджелудочную железу и мышцы, а вследствие конкуренции уменьшается использование глюкозы с последующей гипергликемией; общим эффектом является глюко-липотоксичность.

Чрезмерное потребление углеводов (особенно легко усвояемых - моно- и дисахаридов) приводит к постпрандиальной гипергликемии и гиперсекреции инсулина, увеличивает липогенез с ожирением. В то же время гипергликемия, компенсаторно посредством внутриклеточной обратной отрицательной связи, снижает экспрессию мембранных рецепторов для инсулина – возникает резистентность клеток к инсулину.

Чрезмерное потребление белка приводит к постпрандиальной гипераминоацидемии, которая также стимулирует секрецию бета-клеток поджелудочной железы с гиперинсулинемией и глюконеогенезом из аминокислот с гипергликемией.

Таким образом, переедание имеет несколько последствий: гиперлипидемия, гипераминоацидемия, гипергликемия, которая стимулирует секрецию инсулина одновременно с резистентностью к инсулину, приводит к ожирению и жировой инфильтрации неадипозных тканей (печень, поджелудочная железа, миокард, полосатые мышцы).

При переедании возникает защитный механизм на клеточном уровне: избыток питательных веществ увеличивает энергогенетические процессы и содержание АТФ в клетке (увеличивает соотношение АТФ/АДФ + АМФ), который ингибирует АТФ-протеинкиназу, подавляет окисление питательных

веществ, отщепляет GLUT-4 от мембраны и переносит их в цитоплазму – клетка больше не принимает глюкозу. При физических нагрузках события протекают в противоположном направлении: потребление АТФ-клетками уменьшает соотношение АТФ/АДФ + АФП, которое активирует АТФ-протеинкиназу и усиливает захват глюкозы клетками. Этот механизм объясняет благоприятный эффект физических упражнений при лечении ожирения и метаболического синдрома.

3. **Гиподинамия** (сидячий образ жизни) является общим спутником современной жизни и важным фактором в развитии ожирения. Отсутствие физической нагрузки снижает чувствительность поперечно-полосатых миоцитов к инсулину и сохраняет транспортеры глюкозы GLUT-4 в цитоплазме - в результате снижается потребление глюкозы (полосатые мышцы потребляют около 75% глюкозы крови), уменьшается гликогеногенез и гликогенные резервы в миоцитах, возникает гипергликемия, что впоследствии приводит к гиперинсулинемии и ожирению.
4. **Эндокринные** расстройства, приводящие к ожирению - гиперкортицизм, гипогонадизм, гипотиреоз, первичный гиперинсулинизм (инсулинома), наследственный дефицит лептина (лептин формирует ощущение сытости), нарушение эндокринной секреции кишечника, частые стрессы.

Патогенез метаболического синдрома является многофакторным, но стартовой точкой и клиническим маркером МС является ожирение.

1. **Ожирение** – избыточная жировая масса. Чтобы подчеркнуть тесную патогенетическую связь между ожирением, резистентностью к инсулину и диабетом, было предложено объединить эти процессы в общее понятие диабе́з (диабет + ожирение). Ожирение считается "неинфекционной эпидемией" в глобальном масштабе с тенденцией к прогрессированию. В 2019 году материальный ущерб в высокоразвитых странах (G 20), связанный с расходами на здравоохранение и социальную помощь страдающим ожирением, составил 3,5% валового национального продукта. За последние 10 лет число людей с ожирением увеличилось во всем мире на 59%. В США уровень ожирения

составляет 36% населения, в Европе - около 20%. Опасность ожирения заключается в повышенном риске неинфекционных осложнений, вызванных ожирением – сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными осложнениями, миокардиосклерозом и недостаточностью кровообращения, диабетом II, остеоартритом, некоторыми опухолями (эндометрия, молочной железы, простаты, печени, почек, толстого кишечника).

Истинным параметром для оценки степени ожирения является индекс массы тела (ИМТ), рассчитанный по следующей формуле:

ИМТ: масса тела, кг : рост человека в метрах в квадратной степени. Например, масса тела 70 кг, рост 1,8 м; $ИМТ = 70 \text{ кг} : (1.8\text{m} \times 1.8\text{m}) = 21,6$ (норма - до 20).

Установлено, что у людей с ожирением и гипертонией риск ишемии миокарда в 3 раза, а риск развития мозгового инсульта - в 7 раз выше, чем у людей с нормальным весом. Что касается артериального давления, то было установлено, что при превышении массы тела от нормы на 1 кг систолическое и диастолическое кровяное давление повышается на 1 мм рт. ст. У людей с нарушениями обмена веществ риск атероматоза в 3-5 раз выше, чем у людей без дисметаболизмов.

В настоящее время профилактика, ранняя диагностика и лечение ожирения и латентного метаболического синдрома (резистентность к инсулину) стали приоритетными для медицины в целях предотвращения серьезных осложнений этой патологии, инвалидности и летальности.

Классификация ожирения.

В зависимости от топографии жировых отложений выделяют несколько видов ожирения, которые оказывают различное влияние на развитие метаболического синдрома. Так, различают ожирение по гендерным особенностям: гиноидное (женский тип) и андроидное (мужской тип). Характерной чертой для гиноидного ожирения являются жировые отложения в области ягодиц и бедер, и меньше на стенке живота и в брюшной полости. (Силуэт фигуры человека с гиноидным ожирением имеет форму «груши»). Для андроидного ожирения характерны жировые отложения в

области живота и в брюшной полости (интраабдоминально), поэтому эта форма называется центральным, брюшным (висцеральным) ожирением. (Силуэт фигуры человека с андронидным ожирением имеет форму «яблока»). Абдоминальное ожирение имеет гораздо большее влияние, чем подкожное ожирение в области торса на развития метаболического синдрома, что и объясняет преобладающую частоту метаболического синдрома у мужчин. Интраабдоминальное (висцеральное) ожирение с избыточным накоплением жировой ткани в области внутренних органов является началом метаболического синдрома и наиболее опасной формой, вызывающей серьезные осложнения с высокой летальностью: сахарный диабет, атеросклероз, нарушения кровообращения в сердце и мозге, гипертония. Это диктует необходимость дифференцировать формы ожирения.

Диагностическими критериями для абдоминального ожирения являются: отношение длины окружности талии (на уровне пупка) к окружности бедер (более 0,95 у мужчин и 0,8 у женщин); еще одним критерием, рекомендованным ВОЗ для диагностики абдоминального ожирения, является длина окружности талии – норма составляет 94 см у мужчин и 80 см у женщин – значения, превышающие эти нормы, повышают риск осложнений, связанных с ожирением (сердечно-сосудистые, церебральные, метаболические). Это определяет принципиальное значение дифференциации подкожного ожирения от внутриабдоминального (висцерального). Правильную диагностику интраабдоминального ожирения можно осуществить с помощью компьютерной томографии внутрибрюшной жировой ткани (сальники, перирганальные и ретроперитонеальные жировые отложения). Установлено, что одинаковая степень ожирения, определяемое по избытку массы тела, оказывает различное влияние на развитие метаболического синдрома в зависимости от топографии жировых отложений – наибольшее влияние имеет именно внутриабдоминальное ожирение. Отсюда и объяснение более высокой заболеваемости метаболическим синдромом у мужчин с внутрибрюшным типом ожирения, чем у женщин с подкожным андронидным типом ожирения.

Злокачественность внутриабдоминального ожирения заключается в том, что висцеральная жировая ткань обладает некоторыми особенностями, которые определяют риск развития метаболического синдрома.

Жировая ткань филогенетически не является единой структурой в теле человека. Так, жировые клетки, расположенные в брюшной полости (сальники, периорганныя и ретроперитонеальная жировая клетчатка) филогенетически является древнейшей тканью, появившейся ранее эндокринных желез, регулируемой только аутокринными и паракринными стимулами, но ареактивной к эндокринным стимулам появившимися позже, например к инсулину. Подкожная жировая ткань появилась после приобретения эндокринных желез и регулируется гормональными стимулами (инсулином). Отсюда некоторые особенности внутриабдоминальных висцеральных адипоцитов, которые стали потенциальными патогенетическими факторами метаболического синдрома:

- a. интраабдоминальные липоциты не обладают пролиферативным потенциалом – интраабдоминальное ожирение сопровождается не гиперплазией, а гипертрофией адипоцитов, тогда как в подкожной жировой ткани, которая обладает преадипоцитами в качестве источника пролиферации ожирение происходит через пролиферацию адипоцитов. Поэтому, увеличение массы липидов в абдоминальном адипоците становится причиной адипозопатии – липидной дистрофии адипоцитов. Хотя термин кажется парадоксальным или тавтологическим, по существу это соответствует действительности – чрезмерное накопление липидов в адипоците вызывает дистрофические изменения клетки: митохондриальный стресс, эндоплазматический стресс с нарушениями клеточных функций;
- b. интраабдоминальные липоциты регулируют липогенез не под воздействием инсулина, а под действием паракринных факторов, разработанных окружающей клеточной популяцией рыхлой соединительной ткани – инсулиноподобным фактором (*insuline like*);

- c. интраабдоминальные липоциты обладают рецепторами, чувствительными к катехоламинам, андрогенам, кортизолу, но не обладают рецепторами для инсулина, что вызывает быстрый и массовый липолиз в ответ на действие стрессорных факторов;
- d. в отличие от подкожных адипоцитов, которые выделяют жирные кислоты в системную циркуляцию, при липолизе в интраабдоминальных адипоцитах свободные жирные кислоты поступают через воротную вену прямо в печень с липотоксичным эффектом - ингибирование рецептора инсулина на гепатоцитах и резистентностью гепатоцита к инсулину, ингибирование гликогеногенеза, активация гликогенолиза и глюконеогенеза с гипергликемией, липидной инфильтрацией печени, увеличением синтеза ЛПОНП и гиперлипидемией;
- e. в отличие от подкожных адипоцитов, которые захватывают глюкозу через инсулинозависимые транспортеры GLUT-4, интраабдоминальные липоциты захватывают глюкозу через GLUT-3, инсулиннезависимый транспортер; это приводит к накоплению липидов даже при отсутствии инсулина;
- f. интраабдоминальные липоциты накапливают насыщенные жирные кислоты - пальмитиновую и олеиновую; внутриклеточные липиды образуют большие капли, которые деформируют клеточные органеллы, в частности эндоплазматический ретикулум и митохондрии – возникает эндоплазматический и митохондриальный стресс;
- g. интраабдоминальные липидные клетки выделяют провоспалительные цитокины и белки острой фазы воспаления (С-реактивный белок), хемокины привлекающие в жировую ткань макрофаги - в результате возникает воспаление жировой ткани; кроме того, провоспалительные цитокины, генерируемые адипоцитами, высвобождаются в кровь и вызывают цитокинемию и системное воспаление.

Таким образом, интраабдоминальное ожирение является начальным процессом патогенеза метаболического синдрома, основным патогенетическим фактором - последующие патологические процессы вытекают из ожирения. В то же время профилактика ожирения предотвращает развитие

метаболического синдрома, а ожирение является первой мишенью патогенетической терапии метаболического синдрома.

2. **Адипозопатия.** Особенности интраабдоминальной жировой ткани перечисленные выше, приводят к дегенерации ожирения в адипозопатию - **болезнь жировой ткани**. Согласно этой концепции интраабдоминальное ожирение представляет собой не простой количественный процесс роста массы жировой ткани, но патологию жировой ткани со следующей последовательностью процессов: гипертрофия адипоцитов - липидная дистрофия адипоцита - повреждение эндоплазмической сети и митохондрий - эндоплазматический и митохондриальный стресс - гипоксия - некроз и апоптоз - генерация провоспалительных цитокинов - инфильтрация макрофагами - местное и системное воспаление - резистентность к инсулину. Каждый патогенетический процесс в этой цепочке имеет специфические механизмы.
 - a. **Гипертрофия адипоцитов.** В отличие от подкожного ожирения, которое сопровождается гиперплазией и относительно постоянной массой адипоцита, внутриабдоминальное ожирение приводит к гипертрофии - увеличению массы и объема адипоцитов. Это исходное явление адипозопатии, так как приводит к внутриклеточным патологическим процессам – наступает липидная дистрофия адипоцитов.
 - b. **Эндоплазматический стресс.** Интраабдоминальные адипоциты накапливают насыщенные жирные кислоты - пальмитиновую и олеиновую; внутриклеточные липиды образуют большие капли, которые деформируют клеточные органеллы, особенно эндоплазматический ретикулум – возникает эндоплазматический стресс с синтезом аномальных белков, нарушением фолдинга вновь образованных белков, с деградацией аномально сформированных молекул и накоплением продуктов белкового распада, а также с неспособностью адипоцитов синтезировать нормальные белки.
 - c. **Митохондриальный стресс** - гипертрофия адипоцита и нарушения обмена веществ (избыток жирных кислот и гипергликемия с глюко-липотоксическими эффектами) вызывают

дистрофию клетки, ингибируют гликолиз и утилизацию ацетил-КоА, из поврежденных митохондрий высвобождаются апоптогенные факторы - цитохром с, некоторые каспазы - происходит апоптоз адипоцитов. Апоптотические тельца фагоцитируются макрофагами, которые активируются, секретируют хемокины с привлечением других макрофагов и началом воспаления жировой ткани.

- d. **Гипоксия адипоцитов.** Увеличение объема гипертрофированных адипоцитов создает диспропорцию между большим объемом клеток и слегка измененной поверхностью цитоплазмической мембраны – в результате снижается интенсивность трансмембранного обмена и обеспечение кислородом клетками. Кроме того, преобладание окисления жирных кислот над окислением глюкозы создает дефицит энергии. Наконец происходит некроз адипоцитов с накоплением клеточного детрита с флогогенными свойствами – возникает воспаление.
- e. **Воспаление жировой ткани.** Интраабдоминальные липоциты могут самостоятельно, без участия воспалительных клеток, инициировать воспалительный процесс в жировой ткани и даже системное воспаление других органов на расстоянии путем секреции провоспалительных цитокинов и белков острой фазы воспаления. К флогогенным стимулам, которые могут вызвать воспаление гипертрофированной жировой ткани относятся: сопутствующие инфекции (бактерии, вирусы), которые выделяют патогенные молекулы (PAMP) или поврежденные адипоциты, которые выделяют собственные молекулы распада (DAMP) вследствие гипертрофии, дистрофии, гипоксии, некроза. При ожирении флогогенный эффект также оказывают свободные жирные кислоты происшедшие из липолиза, конечные продукты перекисного окисления (*Advanced glycation end-products*). Впоследствии воспаление протекает по стереотипному сценарию.

Воспаленные адипоциты синтезируют и секретируют в системное кровообращение провоспалительные цитокины: TNF-альфа, ИЛ-1бета, ИЛ-6, ИЛ-8, TGF-бета1, NGF (фактор роста нейронов) и др. Таким образом, локальное воспаление жировой ткани вызывает субклиническое системное воспаление в удаленных органах (печень, поджелудочная железа, миокард). Кроме того, TNF-alfa, IL-1, C-

реактивный белок вызывает резистентность к инсулину.

3. Нарушение секреции адипокинов.

Адипозопатия нарушает функциональность адипоцитов, включая секрецию адипокинов.

Жировая ткань является активным пара- и эндокринным органом, выделяет биологически активные вещества, называемые адипокинами (адипоцитокинами), которые играют важную роль в регулировании углеводного обмена и в патогенезе метаболического синдрома. Адипоциты выделяют вещества с двойными эффектами на углеводный обмен: одни адипокины повышают чувствительность клеток к инсулину (адипонектин, лептин), другие вызывают резистентность к инсулину (резистин, TNF-альфа, IL-1-бета). Изменение соотношения этих веществ или изменение чувствительности клеток к их действию способствует установлению резистентности к инсулину.

а) Адипонектин является цитокином с проинсулиновыми и защитными физиологическими свойствами:

- увеличивает глюкозозависимую секрецию бета-клетками инсулина;
- ингибирует апоптоз и повышает жизнеспособность бета-клеток;
- сенсibiliзирует периферические ткани к действию инсулина; стимулирует инсулинозависимое поглощение глюкозы; снижает уровень сахара в крови;
- приостанавливает прогрессирование ожирения;
- стимулирует утилизацию жирных кислот скелетной мускулатурой; уменьшает триглицеридемию;
- подавляет воспаление жировой ткани; тормозит преобразование моноцитов в макрофаги;
- обладает антиоксидантным эффектом – подавляет окислительный стресс;
- обладает вазопротекторным действием: увеличивает экспрессию NO-синтазы (NOS) и синтез окиси азота (NO) с сосудорасширяющим эффектом; предотвращает эндотелиальную дисфункцию, вызываемую жирными кислотами; подавляет пролиферацию и миграцию сосудистых миоцитов в интиму сосуда и приостанавливает атерогенез;
- обладает антиатерогенным эффектом - уменьшают триглицериды, ЛПОНП и ЛПНП в крови,

увеличивают ЛПВП;

- адипонектин в крови отрицательно коррелирует с триглицеридами, индексом атерогенности, ApoB и ApoE и положительно коррелирует с ЛПВП и ApoA1.

Адиipoциты, пораженные адипозопатией, не синтезируют адипонектин – возникает гипoadипонектинемия, которая является важнейшим патогенетическим фактором метаболического синдрома.

Гипoadипонектинемия вызывает многочисленные патологические эффекты:

- прогрессирующее ожирение путем активации и пролиферации преадипоцитов – увеличивается количество адипоцитов и масса жировой ткани;
- гипертрофия миокарда, апоптоз миокардиоцитов, миокардиофиброз, недостаточность кровообращения;
- легочная гипертензия;
- эндотелиальная дисфункция: вазоспазм, пролиферация миоцитов и гипертония; синтез молекул адгезии;
- активация макрофагов, улавливание ими холестерина и образование макрофагальных пенистых клеток, а в последующем атероматоз;
- глюкокортикоиды и бета-адренергические агонисты вызывают резистентность к инсулину путем ингибирования адипонектина:
- вещества повышающие чувствительность к инсулину (*Sensitiser* - Actos, Avandia), используемые при лечении СД II, повышают адипонектин и улучшают течение диабетической ангиопатии.

Следовательно, адипонектин следует рассматривать как защитный фактор, а его отсутствие – как патогенетический фактор метаболического синдрома. Дефицит адипонектина является наиболее достоверным предиктором резистентности к инсулину, атерогенности и СД II.

Заместительная терапия экзогенным адипонектином представляет собой одну из терапевтических стратегий при метаболическом синдроме.

6. Лептин. Лептин является адипокином, выделяемым висцеральными липидными клетками и представляет собой фактор саморегуляции метаболизма липидов. Секреция лептина прямо пропорциональна жировой массе.

Лептин обладает многочисленными метаболическими эффектами.

Локальные эффекты лептина (поджелудочная железа, печень, адипоциты, полосатые миоциты):

- стимулирует секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы;
- повышает чувствительность клеток к инсулину и использование глюкозы с снижением гипергликемии;
- в печени ингибирует фермент фосфоэнолпируваткарбоксикиназа и, тем самым, подавляет глюконеогенез, уменьшает гипергликемию;
- устраняет эндоплазматический стресс;
- подавляет воспалительные реакции;
- подавляет синтез керамидов (активаторов апоптоза) - подавляет клеточный апоптоз.

Системные эффекты лептина:

- на уровне гипоталамуса производит ощущение сытости - анорексигенный эффект. В гипоталамическом *n.arquatus* есть два типа клеток, которые секретируют нейропептид Y и пептид агути (*agouti*) - оба стимулируют аппетит - лептин подавляет экспрессию генов этих пептидов с эффектом насыщения и подавления аппетита (анорексиген);
- увеличивает базальный обмен веществ, активизирует симпатическую вегетативную нервную систему и функцию щитовидной железы, подавляет секрецию гормонов стресса (кортизола) – уменьшает липолиз и гиперлипидемию.

Биологические эффекты лептина были подтверждены при клинических испытаниях экзогенного лептина. При ожирении, вызванном генетическим дефицитом лептина, не наступает

ощущения сытости после приема пищи, сохраняется повышенный аппетит (гиперрекция), прожорливость (полифагия) и развивается ожирение. Заместительная терапия этой наследственной формы ожирения экзогенным лептином восстанавливает нормальную алиментарную мотивацию и приводит к регрессии ожирения.

Удивительным и парадоксальным является тот факт, что при метаболическом синдроме с ожирением лептин выделяется в избытке (гиперлептинемия), но эффекты этого адипокина отсутствуют: гиперлептинемия сосуществует с гиперрекцией, полифагией, резистентностью к инсулину, гипергликемией, а лечение метаболического синдрома экзогенным лептином не приводит к ингибированию аппетита и уменьшению массы тела, что указывает на наличие резистентности к лептину.

Таким образом, при метаболическом синдроме с ожирением устанавливается парадоксальное явление - гиперсекреция лептина одновременно с лептинорезистентностью и прогрессированием метаболического синдрома. Кроме того, гиперлептинемия прямо пропорциональна абдоминальному ожирению и резистентности к инсулину, положительно коррелирует с индексом массы тела, кровяным давлением, ангиотензином II, катехоламинемией. Понимание этого парадокса позволит разработать патогенетическую коррекцию и принципы лечения метаболического синдрома и ожирения.

Причины лептинорезистентности при метаболическом синдроме полностью не выяснены – существует несколько гипотез, которые пытаются объяснить этот феномен:

- блок гемато-энцефалического барьера и нарушение транслокации лептина из крови в гипоталамические центры, регулирующие чувство голода и насыщения;
- рефрактерность (нечувствительность) гипоталамических центров к лептину – лептин не стимулирует синтез нейропептидов насыщения, но продолжается синтез белка агути (AgRP) и нейропептида Y (NPY), которые стимулируют аппетит; таким образом, лептин не вызывает чувство сытости, но сохраняется чувство голода в условиях избытка питательных веществ;

- С-реактивный белок, вырабатывающийся в избытке при метаболическом синдроме жировой тканью, вызывает лептинорезистентность фиксируя лептин, что препятствует взаимодействию лептина с лептиновыми рецепторами.

В этом контексте коррекция лептинорезистентности становится перспективным направлением в разработке патогенетического лечения метаболического синдрома, так как восстановление чувствительности к лептину восстановит чувство сытости, ограничит потребление пищи и приостановит прогрессирование ожирения и метаболического синдрома.

Такой эффект оказывают агонисты альфа-2 центральных имидазолиновых адренорецепторов, а именно моноксидин, который повышает чувствительность к инсулину и лептину, снижает резистентность к инсулину, снижает уровень инсулина и лептина у пациентов с метаболическим синдромом, снижает систолическое и диастолическое кровяное давление без изменения частоты сердечных сокращений.

с. Резистин. Резистин является адипокином с ингибирующим действием на инсулин. Секрция резистина увеличивается одновременно с избытком жира. Чрезмерная экспрессия гена резистина при интраабдоминальном ожирении коррелирует с наличием у пациентов сахарного диабета II и сердечно-сосудистыми осложнениями.

Резистин подавляет чувствительность клеток к инсулину и захват глюкозы адипоцитами, миоцитами, гепатоцитами и может рассматриваться как саморегулирующий фактор углеводного обмена. В то же время неадекватная гиперсекреция резистина пораженными адипоцитами становится важным фактором патогенеза резистентности к инсулину и диабета II при метаболическом синдроме. Параллельно с TNF-альфа резистин формирует патогенетический мостик между ожирением и резистентностью к инсулину. Предполагается, что повышенный уровень резистина (норма 7,3-21,3 нг/мл) будет маркером предрасположенности к диабету II. Повышенный уровень резистина коррелирует с заболеваемостью ишемическим мозговым инсультом более достоверно, чем адипонектин и

лептин. Антагонисты резистина могут быть использованы в лечении метаболического синдрома.

Известно, что экспрессия гена, кодирующего синтез резистина в адипоците контролируется ядерными рецепторами PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor- γ*); эти рецепторы имеют высокое сродство к тиазоладенедиону – антидиабетический препарат, который восстанавливает чувствительность клеток к инсулину. Тиазоладенедион (*glitazonii*) используется в лечении ДЗ II с 1990 года.

d. Цитокины и белки острой фазы воспаления.

Адипоциты при адипозопатии секретируют провоспалительные цитокины с патогенетической ролью в эволюции метаболического синдрома. Так, TNF- α выделяется иммунными клетками, но и адипоцитами. Экспрессия гена TNF-альфа (и гена IL-6) в адипоцитах при ожирении связано с резистентностью к инсулину. Провоспалительные цитокины и острофазные белки, клеточный стресс, свободные радикалы вызывают резистентность к инсулину, активируя внутриклеточные протеинкиназы, которые прерывают инсулиновый сигнал от рецептора к внутриклеточному эффектору.

TNF-альфа вызывает резистентность к инсулину посредством следующих механизмов:

- ингибирование бета-клеток и секреции инсулина;
- фосфорилирование серина в субстрате инсулинового рецептора с прекращением внутриклеточного сигнального пути инсулина – возникает резистентность к инсулину адипоцитов и полосатых миоцитов;
- ингибирование экспрессии GLUT-4 на миоцитах и адипоцитах – уменьшает захват и использование глюкозы с гипергликемическим эффектом;
- ингибирование экспрессии липопротеинлипазы с гиперлипидемией.

Роль С-реактивного белка в патогенезе метаболического синдрома. Под влиянием IL-2, IL-6 синтезируемых абдоминальными адипоцитами печень синтезирует белки острой фазы, в том числе

C-реактивный белок, вызывающий резистентность к инсулину и развитие метаболического синдрома. C-реактивный белок, также как и TNF-альфа, вызывает резистентность к инсулину, активируя внутриклеточные протеинкиназы и прерывая инсулиновый сигнал от рецептора к внутриклеточным эффекторам. Вдобавок, C-реактивный белок вызывает резистентность к инсулину ингибированием секреции адипонектина. У пациентов с резистентностью к инсулину и сахарным диабетом II снижается уровень адипонектина в плазме пропорционально повышенной концентрации C-реактивного белка. Таким образом, C-реактивный белок является маркером воспаления, атеросклероза, коронарной патологии, СД II.

4. **Нарушение секреции инкретинов.** Инкретины являются гормональными веществами, секретируемые специфическими клетками стенки кишечника в результате стимуляции питательными веществами (глюкозой); наиболее изученными и важными для регулирования углеводного обмена являются GLP-1 (*glucagon-like-peptide 1*) и GIP (*gastric inhibitory polipeptide*) с аналогичными эффектами.

GLP-1 синтезируется L-клетками, расположенными в дистальной части подвздошной и толстой кишки в ответ на действие глюкозы из полости кишечника. GLP-1 выделяется в кровь и непосредственно стимулирует бета-клетки и секрецию инсулина. Таким образом, секреция инсулина бета-клетками под действием глюкозы осуществляется двумя последовательными путями: первый путь - глюкоза в просвете кишечника вызывает секрецию в кровь GLP-1, а это вызывает секрецию инсулина; второй путь – глюкоза, всасываемая в кровь, непосредственно стимулирует бета-клетки и секрецию инсулина. GLP-1 инактивируется в течение нескольких минут ферментом дипептидилпептидазой (*dipeptidylpeptidase DPP-4*), вырабатываемым во всех тканях и присутствующим в крови. Физиологический тандем инкретин GLP-1 - поджелудочная железа называется энтеро-островковой осью.

Эффекты GLP-1:

- а. Потенцирует секрецию инсулина в ответ на глюкозу - 70% постпрандиальной секреции инсулина у здорового человека стимулируется глюкозой из кишечника и только 30% секреции инсулина

стимулируется глюкозой крови; одновременно GLP-1 подавляет секрецию глюкагона - в сумме оба эффекта уменьшают гипергликемию;

b. увеличивает экспрессию гена глюкокиназы печени, экспрессию транспортеров глюкозы GLUT-2 на гепатоцитах - увеличивается поглощение глюкозы, уменьшается гипергликемия;

c. обладает эффектом анорексигена – точно так же, как лептин, вызывает чувство сытости.

При метаболическом синдроме и диабете 2 типа секреция инкретинов уменьшается, возможно, генами, связанными с сахарным диабетом 2 типа, что приводит к недостаточной стимуляции постпрандиальной секреции инсулина и последующей гипергликемии.

Эффекты GLP-1 делают возможным включение инкретинов в терапевтические стратегии метаболического синдрома.

Использование GLP-1 в лечении метаболического синдрома и ДЗ II возможно тремя способами:

1. технологический синтез GLP-1; аналоги GLP-1, полученные генной инженерией, обладают всеми природными эффектами GLP-1, но не инактивируются ферментом DPP4, что продлевает время действия. К ним относятся препарат лираглутид, который оказывает такое же воздействие, как GLP1;

2. разработка агонистов рецепторов GLP-1; действие аналогичное GLP-1 обнаружилось у вещества Exendin-4, пептиде, который был выделен из слюны рептилии *Gila monster*. Exendin-4 является интегральным агонистом рецепторов для GLP-1 и вызывает те же эффекты, что и инкретин GLP1;

3. разработка ингибиторов фермента дипептидилпептидазы-4; селективным ингибитором фермента DPP-4 является ситаглиптин, используемый в качестве монотерапии или совместно с общепринятой терапией сахарного диабета 2 типа; ситаглиптин оказался эффективным в поддержании уровня сахара в крови даже в течение 2 лет лечения, с благотворным воздействием на массу тела и улучшением липидного профиля.

Таким образом, расстройство секреции инкретинов также является важным патогенетическим фактором метаболического синдрома.

6. Гиперсекреция глюкагона является важным патогенетическим фактором гипергликемии при метаболическом синдроме. Гиперсекреция глюкагона, приводящая к гипергликемии, является нефизиологическим и парадоксальным явлением, так как гипергликемия должна подавлять секрецию глюкагона, но при метаболическом синдроме она увеличивается.

Глюкагон является основным контринсулиновым гормоном с катаболическими эффектами:

- ингибирует бета-клетки и секрецию инсулина, активирует печеночную инсулиназу и ускоряет деградацию инсулина;
- стимулирует липолиз с гиперлипидемией и бета-окисление жирных кислот с накоплением ацетил-КоА и кетоновых тел;
- стимулирует гликогенолиз и глюконеогенез с гипергликемией;
- стимулирует протеолиз с гипераминоацидезией.

Нефизиологическая гиперсекреция глюкагона при метаболическом синдроме имеет несколько патогенетических механизмов:

- a. естественный антагонизм между бета- и альфа-клетками: при уменьшении секреции инсулина увеличивается секреция глюкагона;
- b. снижение чувствительности рецепторов альфа-клеток к глюкозе; было установлено, что реакция альфа-клеток на уровень сахара в крови не является линейной: субнормальный уровень сахара в крови приводит к секреции глюкагона; концентрация глюкозы 5-15 ммоль/л уменьшает секрецию глюкагона, а концентрация выше 15 ммоль/л (гликемия при метаболическом синдроме) - стимулирует секрецию глюкагона;
- c. пластичность зрелых альфа- и бета-клеток, взаимная трансформация из одного фенотипа в другой; таким образом, возможно, что при метаболическом синдроме бета-клетки превращаются в альфа-

клетки; это явление может стать основой гиперсекреции глюкагона и патогенеза гипергликемии и диабета, а также открывает перспективы для лечения метаболического синдрома.

Бета-клетки поджелудочной железы (секретирующие инсулин) и альфа-клетки (секретирующие глюкагон) имеют один и тот же общий клеточный предшественник и обладают одинаковым геномом, но в процессе дифференциации происходит специфическая экспрессия генов, которые кодируют синтез инсулина (бета-клеток) или глюкагона (альфа-клеток). Так, обе клеточные серии обладают генами *Arx* (*aristaless related homeobox*) и *Pax4* (*paired box proteine*): экспрессия гена *Arx* и подавление гена *Pax4* направляет дифференциацию к бета-клеткам, а экспрессия гена *Pax4* и подавление гена *Arx* приводит к дифференциации предшественницы в альфа-клетки. Интересно, что дифференциация клеток не заканчивается в антенатальном периоде и не является необратимой – даже в послеродовом периоде можно перепрограммировать альфа-клетки в бета-клетки и наоборот – бета-клетки можно перепрограммировать в альфа-клетки. Итак, пластичность зрелых альфа- и бета-клеток позволяет их трансформацию друг в друга: если ген *Arx* активируется в зрелых бета-клетках, они превратятся в альфа-клетки – прекратят секрецию инсулина и иницируют секрецию глюкагона; если в зрелых альфа-клетках активируется ген *Pax4*, они превратятся в бета-клетки.

В экспериментах на изолированных эндокринных клетках поджелудочной железы гаммааминомасляная кислота в течение 1 месяца увеличивает популяцию бета-эндокринных клеток и уменьшает альфа-клетки. Еще одним трансформирующим препаратом, превращающим альфа-клетки в бета оказался артемизин (противомалярийный препарат, синтетическое производное артемизина). Артемизин получают из полыни *Artemisia annua*; он напрямую взаимодействует с геферином (внутриклеточный белок-мессенджер, пострецепторный путь действия гамма-аминомасляной кислоты). Воздействие препарата на альфа-клетки приводит к прекращению синтеза глюкагона, активации гена *Pax4* и синтезу инсулина.

Естественным фактором, который стимулирует дифференциацию бета-клеток поджелудочной железы, является GLP-1, а рекомбинантный пептид, агонисты рецепторов или ингибирование

ферментов деградирующих GLP-1 стимулирует дифференциацию бета-клеток, уменьшение альфа-клеток и уменьшение секреции глюкагона.

При метаболическом синдроме и диабете 2 секреция глюкагона нарушается, вероятно, из-за инактивации рецепторов глюкозы на альфа-клетках: у здоровых людей секреция глюкагона после приема пищи снижается, в то время как у пациентов с диабетом она увеличивается. Таким образом, гиперсекреция глюкагона становится важным патогенетическим фактором метаболического синдрома и диабета II.

7. Резистентность к инсулину является вторым после ожирения ключевым патогенетическим механизмом метаболического синдрома, от которого зависят все последующие патологические явления.

Инсулиновая резистентность при метаболическом синдроме имеет пострецепторный механизм и возникает в результате прерывания внутриклеточного пути передачи инсулинового сигнала от инсулинового рецептора к внутриклеточным эффекторам. Механизм прерывания инсулинового пути состоит в фосфорилировании сигнальных инсулиновых белков клеточными протеинкиназами. В свою очередь, клеточные протеинкиназы активируются внеклеточными факторами, которые фосфорилируют IRS (*insulin receptor substrat*) и прерывает дальнейшую передачу инсулинового сигнала к геному.

Таким образом, патогенетическая цепочка резистентности к инсулину включает в себя следующие события: возникновение факторов активации - активация клеточных протеинкиназ - фосфорилирование IRS (*insulin receptor substrat*) - нарушение внутриклеточного сигнального каскада - отсутствие внутриклеточного эффекта инсулина.

Прямыми причинами прерывания инсулинового сигнального пути и установления резистентности к инсулину являются перечисленные выше факторы ожирения и адипозопатии: жирные кислоты, гипергликемия, реактивные соединения кислорода (в том числе избыток двухвалентного железа), провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, TNF-альфа) и белки острой фазы воспаления (С-реактивный белок), дисбаланс адипокинов и инкретинов.

Окончательные проявления резистентности к инсулину складываются из суммы эффектов инсулинозависимых органов (печень, жировая ткань, полосатые мышцы).

Инсулинорезистентность гепатоцитов проявляется снижением анаболических эффектов инсулина и усилением катаболических эффектов контринсулярных факторов (глюкагона, катехоламинов, глюкокортикостероидов, гормонов щитовидной железы).

Метаболические последствия резистентности к инсулину гепатоцитов:

- a. инактивация инсулинзависимой глюкокиназы печени, которая фосфорилирует глюкозу в глюкозо-6-фосфат; нефосфорилированная глюкоза не может быть включена в гепатоцит - в результате повышается уровень сахара в крови;
- b. уменьшается гликогеногенез, увеличивается глюконеогенез и гликогенолиз с истощением запасов гликогена в печени и с гипергликемией;
- c. происходит инфильтрация гепатоцитов липидами (стеатоз), обильный синтез ЛПОНП с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией;
- d. усиливается бета-окисление жирных кислот с избытком ацетил-КоА, кетоацидозом;
- e. в гепатоцитах не синтезируются рецепторы для остатков хиломикронов, ЛПНП – уменьшается их захват из крови, устанавливается гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия;
- f. уменьшается синтез предшественников ЛПВП, переносящих избыток неиспользованного холестерина от органов в печень - риск атерогенности.

Резистентность к инсулину поперечно-полосатых миоцитов выражается в том, что транспортеры глюкозы GLUT -4 не переносятся из цитоплазмы на цитоплазматическую мембрану, что делает невозможным захват глюкозы - возникает гипергликемия (обычно около 75% глюкозы крови потребляется полосатыми мышцами). Одновременно увеличивается использование мышцами жирных кислот с липотоксичностью: жирные кислоты блокируют инсулиновые рецепторы и метаболизм глюкозы.

Резистентность к инсулину адипоцитов проявляется инактивацией транспортеров глюкозы GLUT -4, интенсивным липолизом с высвобождением свободных жирных кислот – устанавливается транспортная гиперлипидемия. Инсулинорезистентные адипоциты становятся очень чувствительными и реагируют интенсивным липолизом на катехоламины, глюкокортикостероиды. Гиперконцентрация жирных кислот в крови вызывает липотоксическое действие на миокард, поперечно-полосатые миоциты, печень (жирные кислоты конкурентно препятствуют усвоению глюкозы).

Практически инсулинорезистентность можно определить повышенной дозой инсулина, необходимой для поддержания нормогликемии (эугликемии). При резистентности органов к инсулину и постоянной гипергликемии поддержание нормального уровня глюкозы в крови требует большей стимуляции бета-клеток поджелудочной железы и более обильной секреции инсулина; в свою очередь, длительная компенсаторная гиперфункция бета-клеток приводит к их истощению. На начальной стадии резистентности к инсулину нормогликемия поддерживается гиперинсулинемией. По мере прогрессирования резистентности к инсулину даже повышенные дозы инсулина больше не поддерживают нормогликемию – устанавливается относительная недостаточность инсулина – возникает гиперинсулинемия с гипергликемией. Наконец, истощение бета-клеток приводит к гипоинсулинемии и гипергликемии – устанавливается инсулин-независимый диабет тип II.

Подводя итог вышесказанного, можно резюмировать, что резистентность к инсулину - кардинальный патогенетический фактор метаболического синдрома - имеет следующие механизмы:

- a. интраабдоминальное ожирение;
- b. адипозопатия; дистрофия и воспаление жировой ткани;
- c. нарушение секреции адипокинов: гипосекреция адипонектина, лептинорезистентность, гиперсекреция резистина;
- d. провоспалительные цитокины и белки острой фазы;
- e. ингибирование инкретиновых реакций (GLP-1);
- f. липо- и глюкотоксичность.

Последующие явления в патогенезе метаболического синдрома являются следствием резистентности к инсулину.

8. Гипергликемия. При метаболическом синдроме наблюдаются стойкая гипергликемия и снижение толерантности к глюкозе.

Патогенетический кластер гипергликемии при метаболическом синдроме включает в себя несколько механизмов:

- b) полифагия;
- c) резистентность к инсулину (печень, полосатые мышцы, жировая ткань не используют глюкозу);
- d) относительная или абсолютная гипоинсулинемия в результате уменьшения популяции бета-клеток, постоянной гиперстимуляции и истощения, перепрограммирования бета-клеток в альфа-клетки, разрушения бета-клеток из-за воспаления островков;
- c) гиперсекреция глюкагона.

Гипергликемия ведет далее патогенетическую цепь метаболического синдрома.

Последствия гипергликемии:

- a. гиперосмолярность плазмы крови (норма 300 мОсм/л); острая гиперосмолярность выше 340 мОсм/л вызывает обезвоживание нейронов, а в крайних случаях - гиперосмолярную кому;
- b. глюкозурия, осмотическая полиурия, обезвоживание, полицитемическая гиповолемия, реологические микроциркуляторные расстройства;
- c. чувство жажды и полидипсии – чрезмерное потребление воды;
- d. гликирование белков и микроангиопатия: ретинопатия, нефропатия, нейропатия;
- e. глюкокситоксичность - вредное воздействие гипергликемии проявляется гликированием гемоглобина с образованием HbA1c и гипоксемией; ингибированием бета-клеток и секреции инсулина; образование свободных кислородных радикалов с повреждением эндоплазмического ретикулума;
- f. блокирование бета-окисления жирных кислот;
- g. образование апоптогенных керамидов в бета-клетках поджелудочной железы;
- h. генерация свободных радикалов, крайне вредных для бета-клеток, в которых имеется дефицит антиоксидантных факторов;
- i. при избытке углеводов нарушается метаболизм липидов с образованием диацилглицерола, который активирует протеинкиназу C с фосфорилированием субстрата инсулинового рецептора и резистентностью к инсулину – образуется порочный круг;
- j. избыток глюкозы ингибирует GLUT-4 и захват глюкозы клетками;
- k. гипергликемия нарушает фолдинг (структурирование) синтезируемых белков, приводит к накоплению дефектных белков - *возникает* эндоплазмический стресс – клеточный ответ на дефектные белки (*Unfolded protein response*), генерация свободных радикалов, окислительный стресс – все эти явления вкуче приводят к инсулинорезистентности.

9. Дислипидемии. Дислипидемии являются обязательными проявлениями метаболического синдрома и следствием резистентности к инсулину и служат непосредственной причиной сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений.

Дислипидемии при метаболическом синдроме включают в себя:

а. гипертриглицеридемия - вследствие двух процессов: полифагии с постпрандиальной гиперхиломикронемией и обильного синтеза в печени ЛПОНП;

в. гиперлипидемия с ЛПОНП и ЛПНП. Из-за обильного синтеза ЛПОНП в печени повышается их уровень в крови, а вследствие расщепления ЛПОНП липопротеинлипазой образуются ЛПНП – обе фракции богаты холестерином и являются атерогенными.

Гиперлипидемия поддерживается и резистентностью к инсулину - уменьшается количество рецепторов печени для ЛПОНП и ЛПНП - печень не улавливает эти фракции – наступает ретенционная гиперлипидемия. Кроме того, при инсулинорезистентности уменьшается липолиз, снижается активность липопротеинлипазы, что также повышает уровень липопротеинов;

с. снижение синтеза ЛПВП из-за инсулинорезистентности гепатоцитов - увеличивается соотношение между атерогенными и антиатерогенными фракциями липопротеинов с повышенным риском атерогенеза.

Осложнениями гиперхолестеринемии являются атеросклероз, макроангиопатии.

Наиболее серьезными поздними последствиями метаболического синдрома от макроангиопатии являются: атеросклероз сонных и позвоночных артерий с ишемией головного мозга; атеросклероз коронарных артерий с ишемией и инфарктом миокарда; атеросклероз почечных артерий с вторичным нефроангиозом и хронической почечной недостаточностью; атеросклероз артерий ног с гангреной (диабетическая стопа);

10. Липотоксичность - вредное воздействие жирных кислот - имеет следующий механизм и последствия:

- бета-клеточная дисфункция - эндоплазмический стресс, нарушение синтеза инсулина;
- жирные кислоты генерируют в митохондриях свободные радикалы с некрозом и апоптозом;
- липотоксичность в миокарде: при резистентности к инсулину основным источником энергии для миокарда являются жирные кислоты; при гипоксии (ишемии) происходит

неполное окисление жирных кислот с образованием ацетил-КоА и ацилкарнитина, которые блокируют Na, K, Ca насосы и повреждают миокардиоциты;

- липотоксичность в печени проявляется снижением транспортировки глюкозы в гепатоциты, ингибированием гликогеногенеза, повышенным гликогенолизом и глюконеогенезом – в результате происходит уменьшение запасов гликогена, гепатостеатоз, кетоацидоз, гипергликемия;
- интенсивное окисление жирных кислот в митохондриях приводит к митохондриальному стрессу и накоплению ацил-карнитин-КоА, из которого синтезируются керамиды – проапоптотический фактор;
- липотоксичность в полосатых мышцах: жирные кислоты подавляют экспрессию GLUT-4, блокируют транспортировку и использование глюкозы, что приводит к гипергликемии.

Метаболизм углеводов и липидов взаимосвязаны – изменение метаболизма одного вещества нарушает метаболизм другого, что позволило использовать термин - симбионт глюко-липотоксичность – общую токсичность гипергликемии и жирных кислот.

11. Диабет II типа является завершением патогенетической цепочки метаболического синдрома.

В 1999 году ВОЗ определил СД II как метаболическое заболевание в связи с снижением секреции инсулина или снижением чувствительности органов к инсулину.

В 2009 году американский профессор *R. De Fronzo* предложил модель «опасного октета», который приводит к гипергликемии и прогрессированию диабета и включает патогенетические факторы метаболического синдрома:

1. инсулинорезистентность гепатоцитов
2. резистентность к инсулину клеток – мишеней для инсулина
3. дисфункция бета-клеток поджелудочной железы
4. нарушение эффектов инкретинов

5. гиперпроизводство глюкагона клетками поджелудочной железы
6. активация липолиза в адипоцитах
7. активация реабсорбции глюкозы в почечных канальцах
8. расстройств нейромедиаторных механизмов в ЦНС.

В 2016 году *Stanley S. Schwartz* добавил к октету три компонента:

1. системное воспаление
2. расстройство микрофлоры кишечника
3. расстройство секреции амилина (*амилин* - агонист инсулина в поддержании глюкозы, выделяется бета-клетками поджелудочной железы под действием глюкозы, снижает аппетит, создавая ощущение сытости, уменьшает секрецию пищеварительных ферментов, подавляет переваривание сахаров и всасывание глюкозы из кишечника, подавляет секрецию глюкагона).

В этиологии СД II имеют значение генетические факторы (ген инсулина, ген рецептора глюкагона, ген белка транспортера жирных кислот, ген гликогенсинтазы, гены фратаксина, GLUT-2 и GLUT-4, гены бета-3-адренорецепторов, гексокиназы типа 2, фосфатидилинозитол-3-киназы, амилина, желудочного ингибиторного полипептида, глюкозо-6-фосфатазы, фосфоэнпируваткарбоксивазазы и др.

Важным этио-патогенетическим фактором диабета II является ожирение. Типичным симптомом сахарного диабета II при метаболическом синдроме является гиперинсулинемия как следствие резистентности к инсулину и истощение бета-клеток поджелудочной железы как следствие гипергликемии, которая постоянно стимулирует гиперсекрецию инсулина. Гиперстимуляция секреции инсулина приводит к завершению метаболического синдрома - сахарному диабету II (инсулиннезависимый).

Основным патогенетическим фактором СД II является резистентность к инсулину и гиподисфункция бета-клеток. Таким образом, СД II инициируется генетическими и не-генетическими факторами.

Патогенетическая цепь диабета II типа при метаболическом синдроме включает следующие звенья: ожирение - резистентность к инсулину - гипергликемия - гиперстимуляция бета-клеток - гиперинсулинизм - истощение бета-клеток - гипоинсулинизм - снижение толерантности к глюкозе - гипергликемия - ДЗ II.

Наличие СД II устанавливается, когда гипергликемия не компенсируется секрецией инсулина (уменьшается компенсаторная гиперсекреция инсулина). Процессы развиваются в следующей последовательности:

I фаза: инсулинорезистентность - гипергликемия – компенсаторная гиперинсулинемия – устанавливается бином гиперинсулинемия + нормогликемия;

II фаза: хроническая стимуляция бета-клеток - относительная недостаточность инсулина – устанавливается гиперинсулинемия + гипергликемия;

III фаза: истощение бета-клеток - снижение секреции инсулина - абсолютный дефицит инсулина – устанавливается гипоинсулинемия + гипергликемия - сахарный диабет II.

Проявления сахарного диабета II типа те же, что и при диабете I: гипергликемия, снижение толерантности к глюкозе, мобилизация дополнительных энергетических ресурсов (жирные кислоты, аминокислоты), гиперосмолярность крови, глюкозурия, осмотический диурез, потеря электролитов и др. В то же время гиперинсулинемия (или, по крайней мере, наличие инсулина) вызывает некоторые специфические проявления диабета II, которые не встречаются при диабете I: ожирение, артериальная гипертензия. В отличие от диабета I, при метаболическом синдроме не возникает кетоза, так как инсулин подавляет кетогенез и способствует использованию кетоновых тел.

Осложнения диабета II такие же, как при диабете I: микроангиопатия (ретинопатия, нефропатия, почечная недостаточность), макроангиопатия (ишемический инсульт головного мозга, инфаркт миокарда, гангрена ног), полинейропатия, артропатия.

Артериальная гипертензия. Одним из тяжелых последствий метаболического синдрома является гипертония и последующие осложнения. Уже установлен факт связи СД II и ожирения с гипертонией. В настоящее время изучается роль гиперинсулинемии в патогенезе гипертонии при метаболическом синдроме.

Инсулин как таковой обладает сосудорасширяющим действием – это явление наблюдается у здоровых людей. Также у пациентов с инсулиномой и гиперинсулинемией гипертония встречается не чаще, чем у людей без инсуиномы. В то же время у людей с диабетом II гиперинсулинемия коррелирует с АД, а при лечении инсулином артериальное давление повышается. Инсулин расширяет сосуды, но при метаболическом синдроме в сочетании с другими факторами он вызывает гипертонию. Одним из гипертензивных механизмов инсулина при метаболическом синдроме является активация симпатической вегетативной нервной системы. Так, прием пищи (особенно углеводов) у этих больных стимулирует, а голод подавляет симпатическую активность. Посредником между этими двумя процессами - питанием и симпатической активацией - является инсулин. При резистентности к инсулину и гиперинсулинемии происходит гиперактивация симпатической системы с гиперкатехоламинемией и положительным кардиотропным действием (учащается пульс и увеличивается систолическое кровяное давление), происходит вазоспазм с диастолической гипертензией. Спазм афферентных артериол нефрона активирует секрецию ренина и систему ренин-ангиотензин-альдостерон (SRAA) с синтезом ангиотензина II с двумя эффектами: вазоспазмом с диастолической гипертензией и увеличением почечной реабсорбции натрия (и воды), гиперволемией, систолической гипертензией.

Другим патогенетическим механизмом гипертонии при метаболическом синдроме с гиперинсулинемией является способность гипергликемии активировать ген ангиотензиногена в почках. Доказано, что при нормальных условиях инсулин ингибирует ангиотензиноген; при

резистентности к инсулину ген ангиотензиногена ускользает от ингибирующего влияния инсулина – происходит де-репрессия гена с гиперангиотензиемией. Вероятно, этот механизм является основой для роста ангиотензина II под действием гипергликемии. Впоследствии ангиотензин II стимулирует высвобождение норадреналина в симпатические синапсы с гипертензивным и метаболическим действием.

Исходя из гипотезы гиперинсулинемии – гиперсимпатотонии были предложены терапевтические стратегии для метаболического синдрома: а) ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и б) бета-адреноблокаторы, которые уменьшают микро- и макрососудистые осложнения гипертонии при метаболическом синдроме и диабете II. В этом контексте вполне обосновано применение центральных агонистов имидазолиновых рецепторов, которые блокируют симпатические нервные центры как средство борьбы с гипертонией и резистентностью к инсулину при метаболическом синдроме. Представителем этой фармакологической группы является моксонидин, который у пациентов с гипертонией снижает уровень катехоламинов, снижает активность ренина и ангиотензина, поддерживает артериальную нормотензию.

Последствиями гипертонии являются гиперфункция сердца сопротивлением, а гипернатриемия и гиперволемиа вызывают гиперфункцию объемом – в результате возникает гипертрофия левого желудочка, миокардиопатия с систолической дисфункцией и недостаточностью кровообращения. Эксцентрическая гипертрофия левого желудочка является достоверным предиктором внезапной смерти – по статистическим данным половина 45-летних мужчин с эксцентрической гипертрофией левого желудочка умирает в течение 8 лет.

Стратегии и цели терапии метаболического синдрома:

1. Нормализация массы тела - терапия ожирения: ожидаемая цель - индекс массы тела - <25, длина окружности талии - мужчины - <94 см; женщины - <80 см:
 - a. восстановление адекватной алиментарной мотивации – нормофагии;

- b. калорийность диеты, соответствующая реальным потребностям; качество диеты (сокращение потребления животных жиров и замена их растительными маслами, исключение легко усвояемых углеводов;
- c. физическая активность соответственно потребляемым калориям;
- d. отказ от алкоголя.
2. Восстановление чувствительности к инсулину: адипонектин, центральные адреноблокаторы
 3. Восстановление чувствительности бета-клеток к глюкозе – инкретинотерапия (GLP1, агонисты GLP1, ингибиторы дипептидилпептидазы)
 4. Поддержание гликемии на уровне $\leq 6,5$ ммоль/л; HbA1c - 5-7 % - при помощи анти-гипергликемической терапии
 5. Поддержание липидемии: общий холестерин - $< 4,5$ ммоль/л (175 мг/дл); холестерин ЛПОНП - $\leq 1,8$ (70); холестерин ЛПВП - $> 1,0$ (40); триглицериды - $< 1,7$ (< 150) при помощи статиновой терапии
 6. Поддержание артериального давления - $< 130/80$ мм рт. ст. - антигипертензивная терапия
 7. Снижение симпатического вегетативного тонуса - центральные адреноблокаторы
 8. Нормализация натриемии - потребление поваренной соли < 6 г/день);

Следует подчеркнуть, что только комплексная терапия метаболического синдрома может остановить или обратить вспять его эволюцию и предотвратить осложнения, которые снижают качество продолжительность жизни.

Библиография

1. "Cushing's Syndrome". *National Endocrine and Metabolic Diseases Information Service (NEMDIS)*. July 2008. Archived from [the original](#) on 10 February 2015.
2. Burman K, Baker J. Immune Mechanisms in Graves' disease. *Endocr Rev.* (1985) 6:183–223. doi: 10.1210/edrv-6-2-183
3. Carol Matson Porth. 7th Edition. *Pathophysiology*.
4. Caturegli P et al.. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 2014; 13 (4-5): p.391-397.
5. Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2014; 383 (9935): p.2152-2167.

6. Edward F.Goljan. Rapid review pathology. Fourth edition.
7. Fiziopatologie medicală. Vol.I. Chişinău, 2002
8. Fiziopatologie medicală. Vol.II. Chişinău, 2005
9. Gomez JB, Diaz MA, Jerez ML. [Tertiary hyperthyroidism. Criteria of evaluation]. Rev Med. (1973) 17:231–9.
10. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28(4): 629–636.]
11. Lee-Ellen Copstead, Jaquelyne Banasik. Pathophysiology. Fifth edition.
12. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. Lancet 2002; 360(9326): 57–58.
13. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. J Atheroscler Thromb 2011; 18(8): 629–639.
14. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010; 56(14): 1113–1132.
15. Neary N, Nieman L. Adrenal insufficiency: etiology, diagnosis and treatment. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2010; 17 (3): p.217-223.
16. Oelkers W. Adrenal Insufficiency. N Engl J Med. 1996; 335 (16): p.1206-1212.
17. Paschou SA, Petsiou A, Chatzigianni K, Tsatsoulis A, Papadopoulos GK. Type 1 diabetes as an autoimmune disease: the evidence. Diabetologia 2014. 57 1500–1501. (10.1007/s00125-014-3229-5)
18. Raff H, Sharma ST, Nieman LK. Physiological basis for the etiology, diagnosis, and treatment of adrenal disorders: Cushing's syndrome, adrenal insufficiency, and congenital adrenal hyperplasia.. Compr Physiol. 2014; 4 (2): p.739-69.
19. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Dis. 2010; 5 (1).
20. Robbins and Cotran. Pathologic bases of diseases. Eight edition
21. Ross DS. Myxedema coma. In: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate.
22. Tolis G, Bird C, Bertrand G, McKenzie J, Ezrin C. Pituitary hyperthyroidism. Am J Med. (1978) 64:177–181.
23. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. J Am Soc Nephrol 2004; 15(11): 2792–2800.