

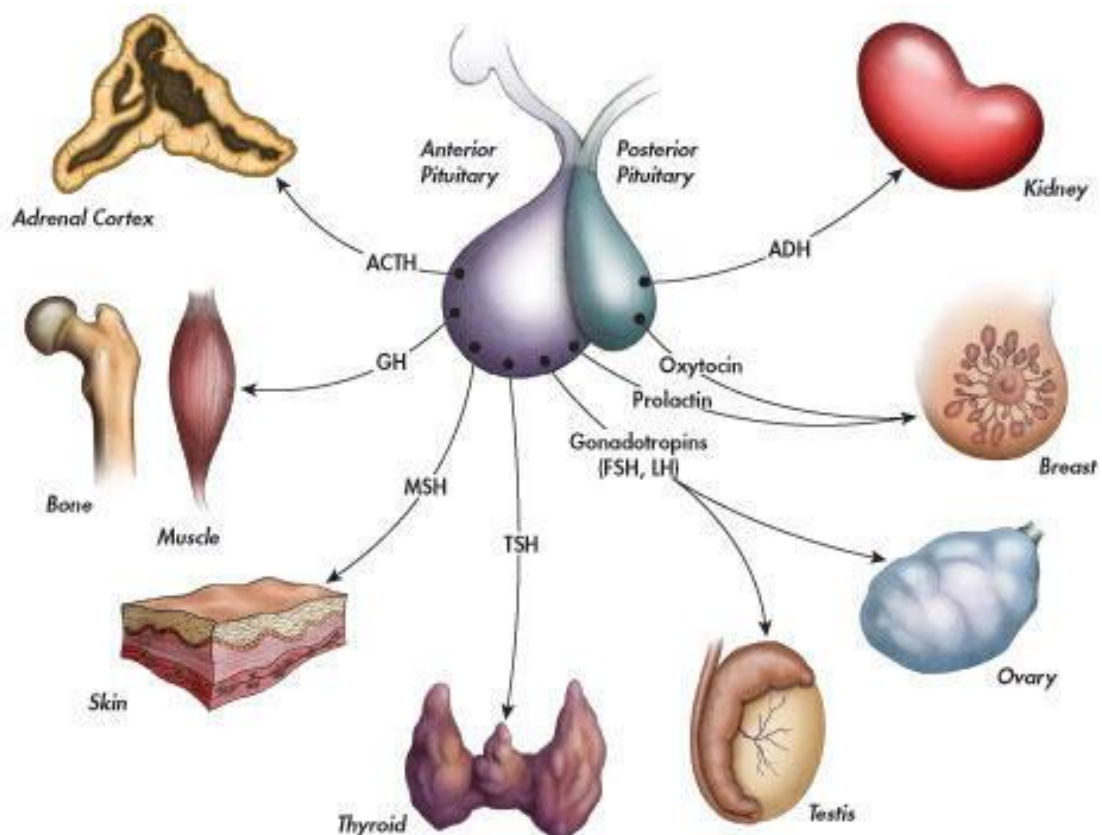
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
МЕДИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ №2
КАФЕДРА ФІЗІОЛОГІЇ ТА ПАТОФІЗІОЛОГІЇ

Сливка Я.І., Савка Ю.М.

КЛІНІЧНА ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ

НАВЧАЛЬНО - МЕТОДИЧНИЙ ПОСІБНИК

для практичних занять та самостійної роботи студентів 4-го курсу
медичного факультету з навчальної дисципліни за вибором
«Клінічна патофізіологія ендокринної системи»



Ужгород - 2023

Навчально-методичний посібник рекомендований до видання на засіданні кафедри фізіології та патофізіології (протокол № 13 від 10 лютого 2023 р.) та на Вченій раді медичного факультету №2 ДВНЗ «Ужгородського національного університету» (протокол № 7 від 15 лютого 2023 р.).

Навчально-методичний посібник «Клінічна патофізіологія ендокринної системи» для практичних занять та самостійної роботи студентів 4-го курсу медичного факультету з навчальної дисципліни за вибором «Клінічна патофізіологія ендокринної системи» / Сливка Я.І., Савка Ю.М., Ужгород, 2023. – с.103.

Рецензенти:

д.мед.н., проф. Коваль Г.М.

к.мед.н., доц. Росток Л.М.

ЗМІСТ

1. Вступ.....	4
2. Фізіологія ендокринної системи.....	6
3. Основні види ендокринопатій. Загальна етіологія та патогенез ендокринопатій.....	17
4. Загальні уявлення про функції гіпоталамо-гіпофізарної системи.....	23
5. Патологія гіпоталамо-гіпофізарної системи.....	32
6. Ендокринна функція наднирників.....	41
7. Патологія наднирників.....	48
8. Ендокринна функція щитоподібної та прищитоподібної залоз.....	58
9. Патологія щитоподібної залози.....	67
10. Патологія прищитоподібних залоз.....	75
11. Ендокринна функція підшлункової залози.....	80
12. Порушення ендокринної функції підшлункової залози.....	84
13. Загальний адаптаційний синдром (стрес).....	92
14. Індивідуальне завдання.....	100
15. Перелік теоретичних питань для підготовки до підсумкового модульного контролю.....	102
Список літератури.....	103

Методична розробка № 1

ТЕМА: ВСТУПНЕ ЗАНЯТТЯ

Мета заняття:

- Ознайомити студентів із метою, структурою та організацією проведення курсу за вибором «Клінічна патофізіологія ендокринної системи» на базі кафедри фізіології та патофізіології

Актуальність та мотиваційні аспекти вивчення курсу за вибором «Клінічна патофізіологія ендокринної системи»:

Ендокринна система є важливою ланкою координації численних фізіологічних функцій, яка забезпечує збереження гомеостазу та адаптаційно-компенсаторних можливостей організму. Неухильний ріст ендокринної патології протягом останніх десятиліть визначає необхідність всебічного вивчення цієї проблеми, що має істотне значення для майбутнього лікаря. Захворювання залоз внутрішньої секреції є предметом вивчення ендокринології, проте питанням етіопатогенезу ендокринних захворювань не завжди приділяється належна увага, а вміння пояснити механізми розвитку численних клінічних симптомів ендокринних захворювань та виявити зв'язки у патогенезі часто викликає труднощі у студентів та молодих лікарів.

Курс за вибором «Клінічна патофізіологія ендокринної системи», а також даний навчально-методичний посібник розроблений з метою належного викладення у доступній формі питань, що стосуються патофізіологічних аспектів ендокринної патології, механізмів розвитку симптомів, а також розвитку навичку ефективного вирішення лікарських задач на основі патофізіологічного аналізу даних про патологічні процеси, стани, реакції, які мають місце при ендокринопатіях з використанням знань про етіологію, закономірності та механізми їх виникнення, розвитку, формулювати алгоритмічні принципи їх діагностики та розробки патогенетичних підходів до лікування.

Основні цілі вивчення курсу «Клінічна патофізіологія ендокринної системи»:

1. Знати основні патогенетичні варіанти ендокринопатій, їх етіологію та патогенез.
2. Вміти пояснити порушення центральної регуляції функціонування ендокринних залоз і периферичних механізмів дії гормонів.
3. Знати роль генетичних факторів у виникненні ендокринних захворювань, а також залежність вираження ендокринних порушень від віку.
4. Знати значення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи для неспецифічної резистентності організму і її порушень.
5. Знати механізми розвитку стресу і загального адаптаційного синдрому та вміти правильно оцінювати їх значення.
6. Вивчити реакцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи на стрес.

7. Знати загальні механізми розвитку типових форм патології окремих ендокринних органів.
8. Вміти проводити патофізіологічний аналіз клінічних ситуаційних задач, пов'язаних з основними формами ендокринної патології.
9. Вміти за комплексом симптомів дати обґрунтоване заключення, яке включає:
 - висновок, про ураження якої залози свідчать вказані симптоми;
 - назва захворювання;
 - етіологія;
 - основні механізми його розвитку;
 - патогенетичні оцінка наведеного комплексу симптомів;
 - алгоритм діагностики;
 - стратегія патогенетичного лікування.

Структура оцінювання окремих видів навчальної роботи з дисципліни:

Студенти медичного факультету спеціальності «Медицина» вивчають курс за вибором «Клінічна патофізіологія ендокринної системи» на 4-му курсу протягом 2-го семестру. На вивчення предмету відводиться 30 годин, тобто 15 практичних занять. З них 13 практичних занять присвячено вивченню захворювань ендокринних залоз, 1 заняття відводиться на презентацію індивідуального завдання, 1 заняття – модульна контрольна робота, на якій проводиться оцінка теоретичних та практичних знань.

Вид діяльності здобувача вищої освіти	Модуль	
	Кількість	Максимальна кількість балів (сумарна)
Практичні заняття	13	104 (по 8 балів за заняття)
Презентація	1	16
Модульна контрольна робота	1	80
Разом	15	200

Методична розробка № 2
ТЕМА: ФІЗІОЛОГІЯ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ

Мета заняття:

Знати:

- Структурно-функціональну організацію ендокринної системи.
- Класифікацію та основні фізіологічні властивості гормонів.
- Види фізіологічної дії гормонів.

Вміти:

- Намалювати схеми механізму дії гормонів.

Теоретичні питання:

1. Гуморальна регуляція функцій організму. Основні функції ендокринної системи.
2. Структурно-функціональна організація ендокринної системи.
3. Класифікація та основні фізіологічні властивості гормонів.
4. Механізм дії гормонів на клітини-мішені.
5. Регуляція функцій ендокринних залоз.

Теоретичні відомості.

Гуморальна регуляція – це різновид біологічної регуляції функцій організму, носіями регуляції якої є біологічно активні речовини (БАР), розчинені в крові, лімфі чи тканинній рідині. Гуморальна регуляція передається посередництвом біологічних рідин і розповсюджується повільно (так, як в капілярах лінійна швидкість крові становить близько 1 мм/с). Гуморальний сигнал не має точного адресата, і діє тільки на ті клітини, які мають до нього рецептори. Ці клітини називають клітинами-мішенями. Гуморальна регуляція використовується для забезпечення реакцій, які не потребують високої швидкості і точності виконання, але є достатньо тривалими і генералізованими. Гуморальна регуляція, подібно до нервової, - завжди виконується замкнутим контуром із зворотним зв'язком.

Фактори гуморальної регуляції, класифікують на три великі групи:

- **справжні гормони** - секретуються спеціалізованими ендокринними клітинами і діють на віддалені від місця їх секреції клітини-мішені (дистантно), наприклад, антидіуретичний гормон секретується нейросекреторними клітинами супраоптичного і паравентрикулярного ядер гіпоталамуса та діє на епітелій каналців нирок збільшуючи їх проникність для води;
- **тканинні гормони** - секретуються неспеціалізованими ендокринними клітинами і діють на сусідні клітини (локально), наприклад, простагландини (похідні ненасичених жирних кислот) - це група фізіологічно активних речовин, що виробляються в дуже малих кількостях клітинами різних тканин і викликають скорочення гладкої мускулатури та впливають на кров'яний тиск.
- **регуляторні метаболіти** - неспецифічні проміжні продукти

метаболізму, які утворюються в усіх клітинах організму, наприклад, молочна кислота, що утворюється при інтенсивній роботі м'язів розширює артеріоли та прекапілярні сфінктери для збільшення притоку крові у м'язах.

Розрізняють два види гуморальної регуляції:

- 1. Місцева саморегуляція** - здійснюється за рахунок тканинних гормонів і метаболітів, що діють лише на близько розташовані клітини-мішені (паракринно).
- 2. Гормональна регуляція** - відбувається за рахунок справжніх гормонів, що діють дистантно і забезпечують генералізовані специфічні ефекти в тканинах організму.

Структурно-функціональна організація ендокринної системи.

Ендокринна система представлена спеціалізованими ендокринними залозами, а також скупченнями ендокринних клітин у складі екзокринних залоз та внутрішніх органів. Всі ці структури секретують в кров справжні та тканинні гормони.

До ендокринних залоз відносять: гіпоталамус, епіфіз, гіпофіз, щитоподібну залозу, прищитоподібні залози, тимус, острівцевий апарат підшлункової залози, наднирники, яєчники, сім'яники, плаценту (мал.1). Декілька із залоз, а саме - підшлункова залоза і статеві залози - є змішаними, тобто здійснюють і зовнішню і внутрішню секрецію. Всі інші є чисто ендокринними органами.

Секреція біологічно активних речовин – це функція не тільки залоз внутрішньої секреції, але і інших органів та тканин. Наприклад, групи ендокринних клітин, які знаходяться в нирці виділяють в кров ренін, еритропоєтин та кальцитріол, міоцити у серці секретують передсердний натрійуретичний гормон (атріопептид), ендокринні клітини гастроінтестинального тракту – гастрин, секретин, холецистокінін-панкреозимін та ін., печінки - інсуліноподібний фактор росту, еритропоєтин, гепсідін, жирової тканини - лептін, адіпокіни.

В складі нервової тканини, розташованої в різних відділах ЦНС і в стінках внутрішніх органів, є так звані нейроендокринні клітини, що секретують в кров особливу групу біологічно активних речовин, які називають нейропептидами. Частина таких речовин може одночасно виконувати роль, як медіаторів, так і гормонів. Частина неспеціалізованих ендокринних клітин у стінці кишечника та деяких інших органах виробляють біологічно активні аміни, які мають властивості і медіаторів і гормонів, із їх попередників амінокислот. Зокрема, до таких речовин відносять серотонін, дофамін, гістамін. Це дало підстави назвати сукупність таких клітин APUD-системою (аббревіатура від англ. Amine Precursor Uptake and Decarboxylation system, що означає в укр. перекладі «система захоплення попередників амінів та їх декарбоксілювання»).

Усі гормонпродукуючі клітини, які знаходяться за межами ендокринних залоз у складі інших внутрішніх органів (в т.ч. і APUD-система),

розглядаються, як **дифузна нейроендокринна система**. Секрети цієї системи здебільшого є тканинними гормонами. Деякі з них розглядаються і в якості медіаторів автономної нервової системи та модуляторів дії справжніх гормонів. Це, зокрема, ендogenous опіати (енкефаліни та ендорфіни), речовина P, бомбезин, брадікінін, калікреїн, простагландини і т.д.

Ендокринні залози мають добре кровопостачання, більшість їх інервуються автономною нервовою системою.

Основні регулюючі ланки ендокринної системи:

1. Центральна ланка - це гіпоталамо-гіпофізарна система («ендокринний мозок»), яка включає себе гіпоталамус, проміжний мозок та гіпофіз. Головне функціональне значення – регуляція вегетативних функцій. З боку гіпоталамуса це здійснюється двома основними шляхами:

- *трансаденогіпофізарним* (гіпофіззалежним), коли вегетативні функції регулюються через комплекс периферичних ендокринних залоз-мішеней, залежних від гіпофіза;

- *парагіпофізарним* (гіпофізnezалежним) – через систему еферентних центральних нейронів стовбура головного та спинного мозку, периферичних симпатичних та парасимпатичних нейронів. Цей шлях здійснює секреторні, судинні та трофічні впливи ЦНС і є важливим для мозкового шару наднирників, острівців Лангерганса, парашитовидних залоз.

2. Периферична ланка – залози, залежні (щитовидна залоза, кора наднирників, гонади) і незалежні (мозкова частина наднирників, парафолікулярні клітини щитовидної залози, α -, β -, γ -клітини підшлункової залози, а також гормонпродукуючі клітини шлунково-кишкового тракту, виличкової залози та ін.) від аденогіпофізу.

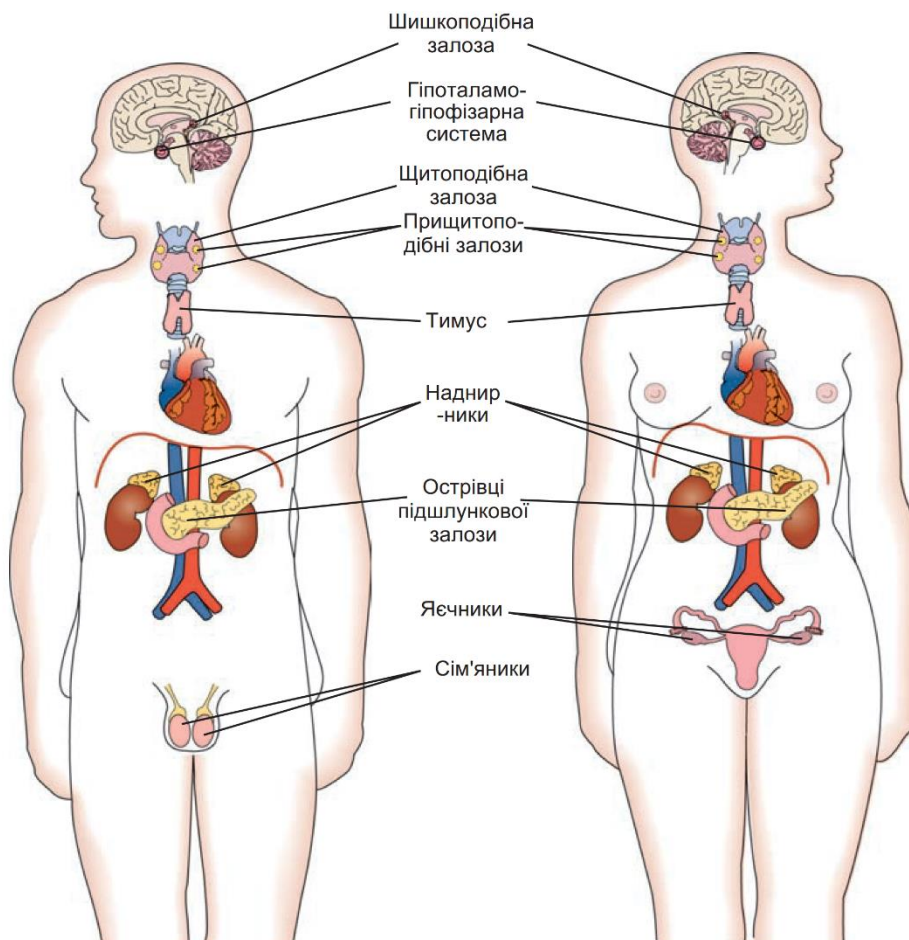
3. Дисперсна (дифузна) ендокринна система – APUD-система.

Функції ендокринної системи:

- 1. Регуляція метаболізму.** Фізіологічні ефекти багатьох гормонів пов'язані з посиленням процесів анаболізму чи катаболізму білків, жирів, вуглеводів. Наприклад, гормон підшлункової залози інсулін здійснює анаболічний вплив на обмін всіх видів поживних речовин, а глюкагон має протилежні ефекти.
- 2. Регуляція росту та диференціювання тканин.** Ендокринна система регулює диференціювання і формоутворення у більшості тканин організму протягом усього онтогенезу людини. Наприклад, гормон аденогіпофізу соматотропний гормон (гормон росту) забезпечує формування опорно-рухової системи завдяки посиленню біосинтезу білків у зонах росту кісток в дитячому віці.
- 3. Регуляція іонного складу біологічних рідин організму.** Ендокринна система підтримує оптимальні концентрації в крові іонів H^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} . Наприклад, гормон парашитоподібних залоз паратгормон підвищує рівень кальцію в крові, за рахунок активації функції остеокластів у кістках, посилення реабсорбції кальцію в нирках та посилення всмоктування іонів кальцію в ШКТ.
- 4. Регуляція водного балансу** здійснюється шляхом контролю осмотичного

тиску рідин внутрішнього середовища. Наприклад, мінералокортикоїд альдостерон посилює реабсорбцію іонів натрію із первинної сечі в кров, а оскільки ці іони вносять основний вклад у створення осмотичного тиску плазми крові, то їх зростання в крові викликає збільшення ОЦК.

5. **Регуляція імунного захисту** відбувається через впливи на утворення та дозрівання імунокомпетентних клітин. Наприклад, глюкокортикоїди (кортизол) перешкоджає виробленню антитіл лімфоцитами і гальмує вироблення ними цитокінів, знижуючи ефективність імунної відповіді.
6. **Регуляція серцевої діяльності та рівня артеріального тиску.** Наприклад, гормон мозкової речовини наднирників адреналін збільшує силу та частоту серцевих скорочень при емоційному збудженні.
7. **Регуляція рівня глюкози та інших важливих метаболітів** (амінокислот, ліпопротеїдів і т.п.). Наприклад, глюкокортикоїди приводять до збільшення рівня глюкози крові за рахунок стимуляції глюконеогенезу в печінці.
8. **Регуляція репродуктивної функції жіночого та чоловічого організму,** контроль оваріально-менструального циклу, родової діяльності та післяродової лактації у жінок. Наприклад, статевий гормон прогестерон забезпечує нормальний перебіг вагітності, зменшується чутливість матки до гормону окситоцину.



Мал.1. Локалізація основних ендокринних залоз © 2017, В.П. Фекета. Фізіологія людини для лікарів

Гормони – це біологічно активні речовини, що синтезуються і виділяються у внутрішнє середовище організму клітинами ендокринних залоз і мають регуляторний вплив на органи та системи. Термін “гормон” вперше ввели в фізіологію англійські вчені Бейліс і Старлінг, які в 1905 році виділили із стінки 12-палої кишки гормон *секретин*, що при введенні в кров стимулював зовнішню секрецію підшлункової залози. Цей термін в перекладі від грецького "hormao" - збуджую, спонукаю, хоча не всі гормони мають стимулюючий ефект.

В крові гормони циркулюють у вільному і зв'язаному із білками стані. При сполученні з білками вони переходять у неактивну форму і можуть знаходитися у крові тривалий час у високих концентраціях (наприклад, йодовані гормони щитоподібної залози). Для всіх гормонів характерний достатньо короткий період напіврозпаду (від декількох хвилин до декількох годин) при цьому швидко інактивується лише вільна від білків фракція гормону. Частина гормонів використовується організмом, як матеріал для синтезу нових гормонів, а частина виводиться переважно з сечею. В інактивації гормонів беруть участь внутрішні органи і особливо - печінка.

Для низки гормонів характерні добова ритмічність їх концентрації в крові, що пов'язано з циркадними ритмами відповідних ендокринних залоз (наприклад, для мелатоніну, кортикостероїдів, гормону росту).

Фізіологічні властивості гормонів.

- *специфічність дії* - полягає в тому, що кожен гормон діє лише на конкретні органи або клітини-мішені і зумовлює лише характерні для нього ефекти;
- *дистантний характер дії* – полягає в тому, що гормони діють на клітини-мішені, що розташовані далеко від місця їх утворення. Наприклад, тропні гормони гіпофіза, що секретуються в кров біля основи мозку, діють на щитоподібну залозу, наднирники, статеві залози.
- *висока біологічна активність* – полягає у тому, що гормони проявляють свою дію у надзвичайно низьких концентраціях. Наприклад, 1 г адреналіну здатний активувати 100 мільйонів сердець жаби.
-

Класифікація гормонів.

За хімічною будовою гормони, зазвичай, класифікують на три групи:

- *поліпептиди та білки* (гіпоталамічні нейропептиди, гормони гіпофізу, острівцевого апарату підшлункової залози та прищитоподібних залоз) ;
- *амінокислоти та їх похідні* (гормони щитоподібної залози, мозкової речовини наднирників та епіфізу);
- *ліпіди та їх похідні, до яких відносять:*
- *стероїди* (гормони клубочкового та сітчастого шару наднирників, статевих залоз)
- *екосаноїди* (похідні арахідонової кислоти, що включають дві підгрупи: *простагландини та лейкотрієни*)

За механізмом проникності гормонів через клітинну стінку їх ділять на дві групи:

- **Водорозчинні гормони** – не здатні проникати в клітину і для реалізації свого впливу на клітини мішені зв'язуються із рецепторами зовнішньої поверхні клітинної мембрани. До цієї групи відносяться: поліпептиди та білки, амінокислоти та їх похідні (окрім йодованих тиреоїдних гормонів) і екосаноїди.
- **Жиророзчинні гормони** – вільно проникають через клітинну мембрану і зв'язуються із рецепторами ядра та органел клітини. До цієї групи відносяться йодовані тиреоїдні гормони (Т3 і Т4) та стероїди.

За спрямованістю дії на клітини-мішені:

- **ефекторні гормони** – це гормони, що здійснюють свої впливи безпосередньо на клітини-мішені. Наприклад, йодовані гормони щитоподібної залози впливають на міокард, нейрони, печінку..
- **тропні гормони гіпофізу** – це гормони, що регулюють синтез і виділення ефекторних гормонів. Наприклад, тиреотропний гормон впливає на синтез йодованих гормонів щитоподібної залози.
- **ліберини та статини гіпоталамусу** – це гормони, що регулюють виділення тропних гормонів гіпофізу і забезпечують зв'язок ендокринної системи з ЦНС. Наприклад, тиреоліберин гіпоталамуса стимулює секрецію тиреотропного гормону гіпофізу.

Види фізіологічної дії гормонів.

- **метаболічна дія** викликає зміни обміну речовин в тканинах, які в свою чергу, лежать в основі зміни функції клітини, тканини чи органу. Наприклад, йодовані гормони щитоподібної залози посилюють енергетичний обмін у клітинах організму.
- **морфогенетична дія** пов'язана з впливом гормонів на процеси формоутворення, диференціювання та росту структурних елементів організму. Ця дія досягається шляхом впливу на генетичний апарат клітини. Наприклад, соматотропін впливає на ріст тіла та внутрішніх органів, статеві гормони - на розвиток вторинних статевих ознак;
- **кінетична дія** полягає у здатності гормонів запускати діяльність ефектора, включати реалізацію певної функції. Наприклад, окситоцин викликає скорочення мускулатури матки при пологах.
- **коригуюча дія** проявляється у зміні діяльності органів чи процесів, які відбуваються і за відсутності гормону. Наприклад, вплив адреналіну на частоту серцевих скорочень.
- **реактогенна дія** - це здатність гормону змінювати чутливість тканин до дії інших гормонів чи біологічно активних речовин. Наприклад, йодовані гормони щитоподібної залози підсилюють ефекти катехоламінів. Різновидом реактогенної дії є так звана **пермісивна (дозволяюча) дія**, яка полягає в тому, що ефекти деяких гормонів реалізуються тільки при

наявності іншого гормону. Наприклад, глюкокортикоїди мають пермісивну дію по відношенню до катехоламінів, а інсулін має пермісивну дію по відношенню до гормону росту.

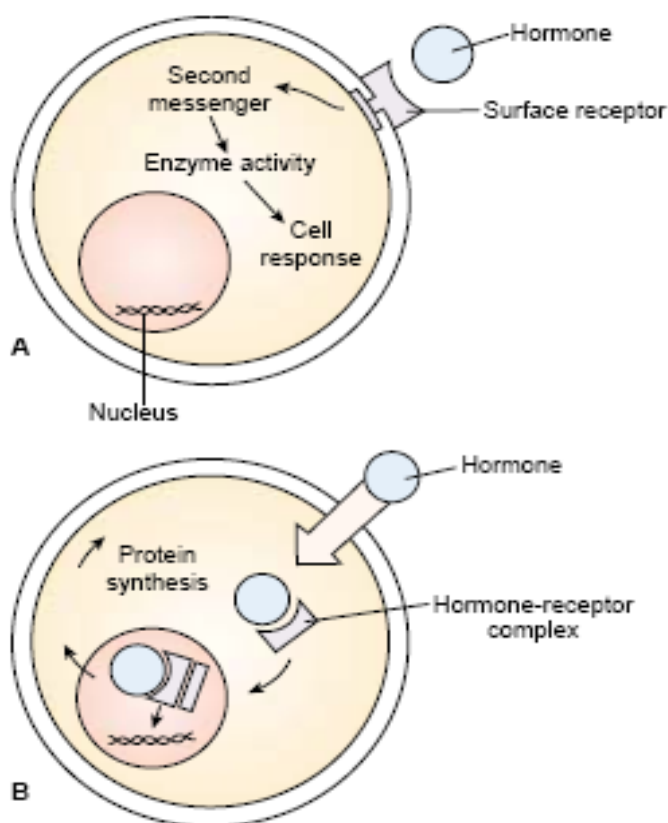
Механізм дії гормонів на клітини-мішені.

Дія гормонів зумовлена стимуляцією або пригніченням каталітичної функції деяких ферментів в клітинах-мішенях (мал.2). Цей ефект може досягатися двома шляхами:

- *взаємодією гормону з рецепторами поверхні клітинної мембрани і запуску ланцюгу біохімічних перетворень в мембрані та цитоплазмі;*
- *проникненням гормону через мембрану і зв'язуванням з рецепторами цитоплазми, після чого гормон-рецепторний комплекс проникає в ядро і органели клітини, де і реалізує свій регуляторний ефект шляхом синтезу нових ферментів.*

Перший шлях характерний для водорозчинних гормонів (наприклад, гормонів гіпоталамусу, тропних гормонів гіпофізу, катехоламінів, кальцитоніну, глюкагону, паратгормону) і вимагає обов'язкової участі в реалізації ефекту гормону вторинних месенджерів (циклічний аденозин монофосфат (цАМФ), циклічний гуанозин монофосфат (цГМФ), інозітол-3-фосфат та іони кальцію), оскільки сам гормон не проникає в клітину, а тільки зв'язується з рецептором клітинної мембрани (мал. 2. А).

Другий шлях впливу на клітини-мішені характерний для жиророзчинних гормонів (наприклад, гормон кори наднирників альдостерон, статеві гормони), які легко проникають всередину клітини, зв'язуються з рецепторами і в ядрі клітини це веде до активації або гальмування генетичного апарату (мал. 2. В)



Мал 2. Механізми дії гормонів. (А -для водорозчинних гормонів, В – для жиророзчинних гормонів.)

© 2003, The McGraw.Hill Eighth Edition Companies

Регуляція функції ендокринних залоз.

Регуляція секреторної активності ендокринних клітин може здійснюватися декількома шляхами:

- **нервова регуляція** реалізується за допомогою нейроендокринних рефлексів. Такі рефлекси можуть виникати при збудженні периферичних рецепторів у різних ділянках тіла, а еферентна ланка цих рефлексів представлена симпатичними або ж парасимпатичними нервами, що іннервують ендокринні залози. Наприклад, викид катехоламінів при больовому стресі через стимуляцію симпатичними нервами мозкової речовини наднирників.
- **гуморальна регуляція** здійснюється шляхом впливу на секреторну активність ендокринних залоз інших гормонів. Наприклад, тропні гормони аденогіпофізу (ТТГ, АКТГ, ФСГ, ЛГ) впливають на секрецію гормонів щитоподібної залози, пучкового та сітчастого шару кори наднирників і статевих залоз. В той же час тропні гормони перебувають під контролем ліберинів і статинів гіпоталамуса.
- **місцева саморегуляція на основі зворотного зв'язку з рівнем субстрату, що контролюється гормоном.** Наприклад від концентрації глюкози в крові буде залежати секреція інсуліну та глюкагону клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози. Так, при гіпоглікемії α -

клітини секретують більше гормону глюкагону, який, розкладаючи глікоген печінки, відновлює нормальну концентрації глюкози. Гіперглікемія, навпаки, стимулює секрецію β -клітинами гормону інсуліну, який посилює транспорт глюкози в клітину та її утилізацію, тим самим нормалізуючи її рівень у крові.

ДОДАТОК № 1.

Таблиця 1.

ХІМІЧНА ПРИРОДА ГОРМОНІВ

Хімічна група	Гормон	Місце синтезу
АМІНИ КАТЕХОЛАМІНИ	Адреналін Норадреналін	Симпатична нервова система Мозковий шар наднирників
ПОХІДНІ ТИРОЗИНУ	Тироксин Трийодтиронін	Щитовидна залоза
БІЛКИ І ПЕПТИДИ	Ліберини і статини ФСГ- фолікулостимулюючий гормон ЛГ – лютенізуючий гормон пролактин ТТГ – тиреотропний гормон АКТГ – адренокортикотропний гормон Гормон росту Окситоцин Вазопресин Паратгормон Тиреокальцитонін Інсулін Глюкагон Гастрин Секретин	Гіпоталамус Передня доля гіпофізу Задня доля гіпофізу Прищитоподібні залози Щитоподібна залоза Острівці Лангерганса Підшлункова залоза Слизова шлунку Слизова 12-палої кишки
СТЕРОЇДИ	Тестостерон Естерогени Прогестерон Кортикостероїди	Сім'яники Яєчники і плацента Кора наднирників
ЖИРНІ КИСЛОТИ	Простагландини	Багато тканин

МЕХАНІЗМ ДІЇ ГОРМОНІВ



Схематичне зображення взаємодії гормона з рецептором плазматичної мембрани клітини

Схематичне зображення дії гормону з циторецептором клітини

Приклади тестових завдань

1. Хворому у зв'язку з недостатньою продукцією інсуліну бета-клітинами підшлункової залози призначено внутрішньом'язево по 20 од. інсуліну. За хімічною будовою цей гормон відноситься до:
 - A. Амінокислот.
 - B. Похідних амінокислот.
 - C. Стероїдних гормонів.
 - D. Білків і поліпептидів.
 - E. Ні одна відповідь не вірна.
2. До ендокринолога повторно звернувся хворий з гіперфункцією щитовидної залози із скаргами на підвищену пітливість, непереносимість високої температури, тремтіння рук, неспокійний сон. Вищеперераховані розлади можуть бути пояснені наступною дією тиреоїдних гормонів:
 - A. Аутокринною.
 - B. Морфогенетичною.
 - C. Кінетичною.
 - D. Коригуючою.
 - E. Реактогенною.
3. До лікаря звернулася жінка 30 років зі скаргами на болі в суглобах, підвищення температури. Лікар призначив їй кортизон (цей гормон має протизапальну дію). За хімічною будовою цей гормон відноситься до:
 - A. Стероїдів.
 - B. Білків.
 - C. Похідних амінокислот.
 - D. Поліпептидів.
 - E. Фосфоліпідів.

Приклади ситуаційних задач

1. При проведенні експерименту з вивчення фармакологічної дії лікарського препарату у клітині заблокували мембранні циторецептори. Поясніть, дія яких гормонів на клітину залишається можливою і чому? Відповідь обґрунтувати.
2. У хворого виражена аутоімунна реакція організму. Які гормони необхідно ввести хворому, щоб знизити концентрацію аутоімунних антитіл? Яку функцію ендокринної системи забезпечуть ці гормони?

Методична розробка № 3
ТЕМА: ОСНОВНІ ВИДИ ЕНДОКРИНОПАТІЙ.
ЗАГАЛЬНА ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ ЕНДОКРИНОПАТІЙ

Мета заняття:

Знати:

- Класифікацію ендокринопатій.
- Основні причини порушення функції ендокринних залоз.
- Основні механізми порушень функціональної активності ендокринних залоз.

Вміти:

- Пояснити порушення механізмів ендокринної регуляції на різних рівнях. Навести відповідні приклади.

Теоретичні питання:

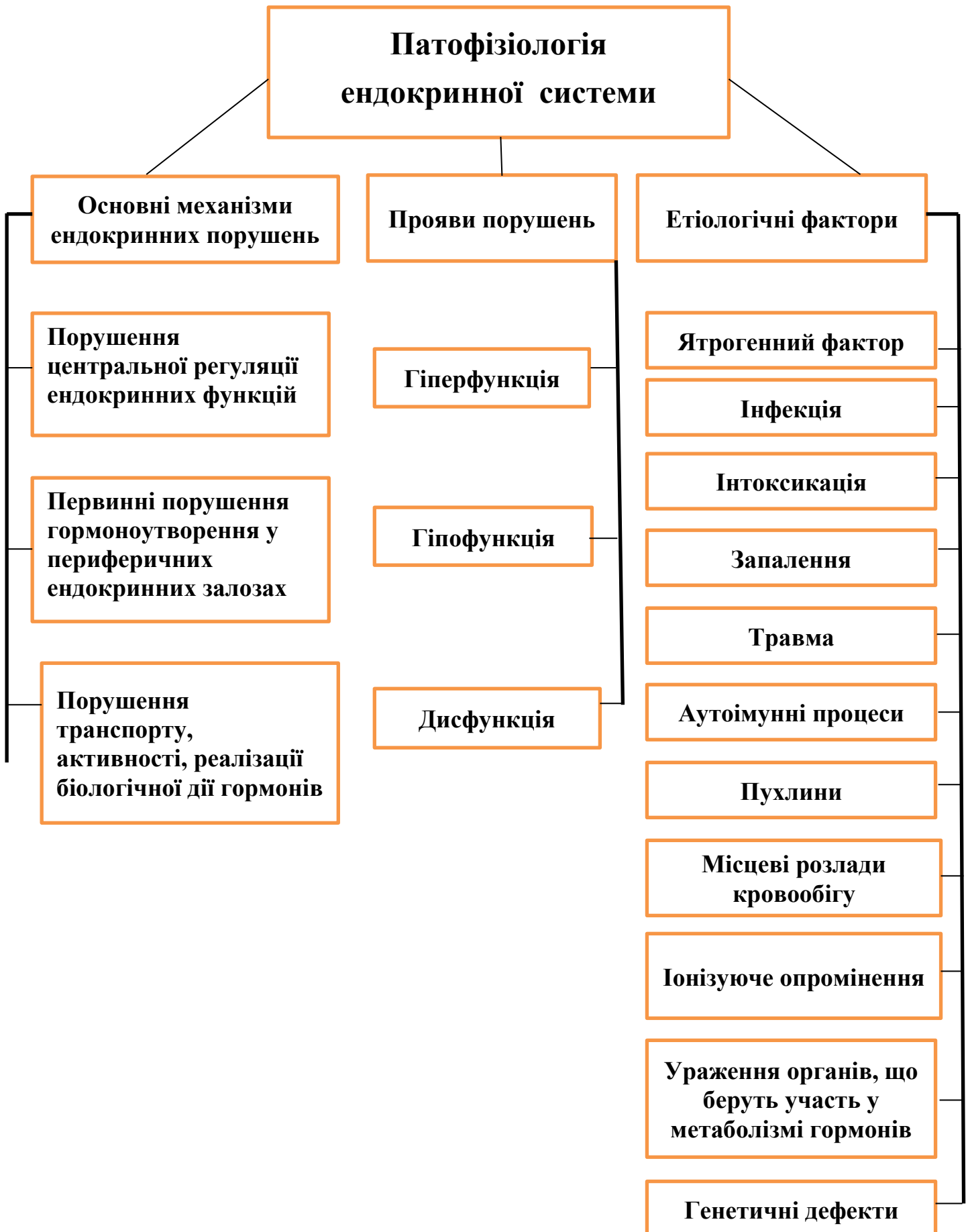
1. Сучасна класифікація ендокринопатій.
2. Основні причини розвитку надзалозистого центрального механізму розвитку ендокринопатій.
3. Характеристика залозистого механізму розвитку ендокринопатій.
4. Характеристика позазалозистого механізму розвитку ендокринопатій.

Теоретичні відомості.

Актуальність теми. Регуляція життєвоважливих функцій організму здійснюється нервовою та ендокринною системами. Дія останньої реалізується за рахунок секреції і транспортування специфічних гуморальних факторів дистантної дії – гормонів. Порушення вироблення або транспортування гормонів призводить до різноманітних розладів гуморальної регуляції організму.

Зважаючи на це, майбутньому фахівцю надзвичайно важливо знати етіологічні чинники, що призводять до виникнення гіпо-, гіпер- та дисфункцій ендокринних залоз. Розуміння механізмів розвитку основних проявів ендокринної патології є необхідним для лікаря будь-якого фаху, враховуючи те, що порушення ендокринної регуляції призводить до виникнення патології з боку різноманітних органів та систем організму дорослої людини та дитини.

Схема 1. Основні етіологічні фактори та механізми ендокринних порушень.



КЛАСИФІКАЦІЯ ЕНДОКРИНОПАТІЙ (порушеної функції ендокринних залоз)

1. За етіологією:

а) Спадкові - генні і хромосомні мутації
б) Набуті - зовнішні впливи, що прямо пошкоджують залозу або реалізують її спадкову схильність до пошкоджень. Основні причини:

- пухлина
- некроз
- запалення
- інтоксикація
- крововилив
- тромбоз
- іонізуюча радіація.

2. За механізмом порушення (за патогенезом):

- а) центральний надзалозистий (гіпоталамо-гіпофізарний рівень)
- б) залозистий (патологічний процес у тканині ендокринного органу)
- в) позазалозистий (порушення транспорту, рецепції гормонів, ...)

3. За інкреторною активністю залози:

а) Гіперфункціональна (надмірно висока інкреція гормонів даної залози)
б) Гіпофункціональна (надмірно низька інкреція гормонів даної залози)
в) Дисфункціональна (різноспрямовані зміни гормоноутворюючої здатності залоз.). *Причина:* спадковий або набутий дефіцит кожного з ферментів, які беруть участь у гормоноутворенні може блокувати синтез одного гормону і водночас спрямовувати процес у бік надмірного утворення іншого гормону.

4. За розповсюдженістю процесу:

- а) Моногландулярна (ураження однієї ендокринної залози)
- б) Плюригландулярна (множинне ураження ендокринних залоз)

5. За порушенням вироблення гормонів (відноситься тільки до тих залоз, які продукують кілька гормонів, наприклад, гіпофіз):

- а) Тотальна (порушення вироблення всіх гормонів залози)
- б) Парціальна (ізольоване порушення секреції одного гормону даної залози)

6. За рівнем порушення розрізняють:

а) первинне порушення, коли патологічний процес локалізується у периферичній залозі;
б) вторинне порушення, коли патологічний процес локалізується у гіпофізі, що призводить до порушення регуляції діяльності залози;
в) третинне порушення, коли порушення викликано ушкодженням гіпоталамуса.

7. Зміна продукції гормону залозою чи порушення периферичного ефекту:

- а) абсолютна недостатність чи надлишковість гормонального ефекту (низька чи висока продукція гормону залозою);
- б) відносна недостатність чи надлишковість гормонального ефекту (секреція гормонів нормальна, але порушений периферичний ефект).

Етіопатогенез ендокринопатій

Особливості патогенезу та клінічних проявів ендокринопатій визначаються характером та локалізацією патологічного процесу в ендокринній системі. Можливі наступні варіанти:

1. Порушення механізмів центральної регуляції діяльності залози.
2. Наявність патологічного процесу у самій залозі.
3. Порушення периферичних (позазалозистих) механізмів активності гормонів.

Порушення механізмів центральної регуляції діяльності залози (надзалозистий механізм)

Порушення центральної регуляції особливо важливі для ендокринних залоз з трансіпофізарною регуляцією і можуть бути обумовлені ураженнями як гіпоталамуса і передньої долі гіпофіза (порушується синтез ліберинів, статинів, тропних гормонів), так і інших частин головного мозку, тісно пов'язаних з гіпоталамусом та гіпофізом (кора великих півкуль, лімбічна система). Причинами порушень діяльності цих структур можуть бути пухлини, запальні процеси, крововиливи, травми, нейротропні препарати, токсини, інфекції, сильний стрес.

Ендокринопатії, пов'язані із патологічним процесом у ендокринній залозі (залозистий механізм)

Різні патологічні процеси в ендокринній залозі можуть пошкодити діяльність самої залози. За походженням вони можуть бути вродженими і набутими.

1. Вроджені порушення синтезу гормонів:

А. Генетично обумовлені дефекти біосинтезу та вивільнення гормонів. Найчастіше це стосується ферментів, що беруть участь у біосинтезі гормонів.

Б. Вроджена гіпо- чи аплазія залози. Наприклад, при синдромі Ді-Джорджі під час ембріогенезу порушується формування тимусу та парашитовидних залоз.

2. Набуті порушення синтезу та вивільнення гормонів.

А. Ураження і/або руйнування залози:

- Запалення (інфекційне, автоімунне). Інфекційні хвороби можуть викликати ендокринопатії. *Наприклад:* менінгококова інфекція може викликати крововилив у наднирники, що призводить до руйнування тканини залози і розвитку гострої наднирникової недостатності (синдром Уотерхаус-Фридеріксена).

Причинами пошкодження залози можуть бути автоімунні процеси у клітинах залози (ЦД I типу, тиреоїдит Хашимото, хвороба Аддісона).

- Порушення кровообігу. *Наприклад:* у випадку ускладнення пологів масивним крововиливом у аденогіпофіз, можливий розвиток ішемії та некрозу, у результаті чого знижується інтенсивність вивільнення відповідних гормонів з розвитком пангіпопітуїтаризму. Розвивається синдром Шихана або післяпологовий некроз гіпофіза.

- Механічне ушкодження ендокринної тканини (травма).

Б. Пухлинні процеси у залозі. Пухлинні процеси можуть розвиватися у будь-якій залозі і є найбільш частою причиною ендокринопатій. Клінічні прояви хвороби визначаються характером і кількістю гормонів, що виділяються та впливом пухлини на оточуючі тканини.

- Пухлина із несекреторних клітин залози. Є пухлини, які не виділяють гормони, однак давлять на нормальну тканину залози, викликаючи її атрофію. Клінічно це проявляється гіпофункцією відповідної залози. **Наприклад:** при хромофобній аденомі гіпофіза зменшується продукція тропних гормонів, що призводить до гіпофункції статевих залоз, щитовидної залози та наднирників. У той же час, пухлина може здавлювати нерви, хіазму, призводячи до випадіння полів бокового зору, аж до повної втрати зору.

- Пухлина із секреторних клітин залози. У більшості випадків, пухлини ендокринних залоз виробляють гормони, причому зворотній від'ємний зв'язок на них не діє і клінічним проявом є гіперфункція залози. **Наприклад:** еозинофільна аденома гіпофіза, при якій стимулюється синтез СТГ, і залежно від віку розвивається акромегалія чи гігантизм, а при базофільній аденомі гіпофіза спостерігається надлишкова продукція АКТГ та розвивається хвороба Кушинга.

В) Недостатня кількість необхідного субстрату для синтезу гормонів. **Наприклад:** для синтезу гормонів щитовидної залози потрібен йод. Відповідно, при дефіциті йоду розвивається гіпофункція щитовидної залози.

Г) Атрофія залози. Може бути викликана запаленням, віковою атрофією, автоімунним пошкодженням, порушенням кровопостачання. Також може розвиватися при тривалому лікуванні екзогенним гормонами. **Наприклад:** тривалий прийом екзогенних глюкокортикоїдів викликає атрофію кори наднирників.

Позазалозистий механізм розвитку ендокринопатій

1. Транспортний варіант патогенезу позазалозистих ендокринопатій.

Надмірне зниження чи підвищення зв'язування гормонів з їх транспортними білками (з альбумінами);

2. «Контргормональний варіант патогенезу позазалозистих ендокринопатій.

- Високий рівень імуноглобулінів до гормонів. **Наприклад:** «антигормональні» антитіла до інсуліну.

- Підвищений вміст ферментів, що руйнують гормони. **Наприклад:** підвищення рівня інсулінази.

- Дія гормонів-антагоністів. **Наприклад:** (надлишок у крові катехоламінів протидіє реалізації ефектів інсуліну.

3. Рецепторний (реактивний) варіант патогенезу позазалозистих ендокринопатій пов'язаний із порушенням взаємодії гормону з його рецептором:

- Зміна числа рецепторів до гормону.

- Утворення антирецепторних антитіл. *Наприклад:* утворення антитіл до рецепторів інсуліну.

- Блокада рецепторів до гормону негормональними агентами, що мають структури, схожі з фрагментом молекули гормону;

- Перехресний ефект гормону. *Наприклад:* СТГ може активувати рецептори пролактину, у результаті чого розвинеться галакторея.

4. Метаболічний варіант патогенезу позазалозистих ендокринопатій:

- Розлади катаболізму гормону.

Приклади тестових завдань

1. Укажіть функціональні осі, які формують ендокринну систему:

- A) гіпоталамус – гіпофіз – підшлункова залоза;
- B) гіпоталамус – гіпофіз – щитовидна залоза;
- C) гіпоталамус – гіпофіз – паращитовидні залози.

2. Абсолютна гіпофункція периферичних залоз пов'язана з:

- A) порушенням інактивації гормонів;
- B) порушенням транспорту гормонів;
- C) формуванням гормонально-активної пухлини;
- D) зниженням продукції тропних гормонів гіпофіза.

Методична розробка № 4
ТЕМА: ЗАГАЛЬНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ФУНКЦІЇ ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНОЇ СИСТЕМИ

Мета заняття:

Знати:

- Структурно-функціональні взаємозв'язки гіпоталамусу та гіпофізу.
- Фізіологічні ефекти тропних та ефекторних гормонів аденогіпофізу.
- Фізіологічні ефекти гормонів нейрогіпофізу та регуляція їх секреції.

Вміти:

- Пояснити фізіологічні ефекти гормонів гіпофізу.

Теоретичні питання:

1. Ендокринна функція гіпоталамо-гіпофізарної системи.
2. Рилізінг-гормони гіпоталамусу та їх фізіологічна роль.
3. Фізіологічні ефекти гормонів нейрогіпофізу та регуляція їх секреції.
4. Фізіологічні ефекти гормонів аденогіпофізу та регуляція їх секреції.

Теоретичні відомості.

Функції гіпоталамо-гіпофізарної системи.

Ендокринна функція гіпофіза та гіпоталамуса тісно пов'язана, тому їх розглядають як єдину *гіпоталамо-гіпофізарну систему*, що складається із двох частин:

1. Функціонального об'єднання супраоптичного і паравентрикулярного ядра гіпоталамуса із задньою долею гіпофіза (нейрогіпофізом);
2. Функціонального об'єднання гіпофізотропної зони гіпоталамуса, яка знаходиться в серединному підвищенні, із передньою долею гіпофіза (аденогіпофізом).

Перше функціональне об'єднання реалізується шляхом аксонального транспорту двох гормонів пептидного походження, синтезованих у нейронах супраоптичного і паравентрикулярного ядра гіпоталамуса - антидіуретичного гормону (АДГ, його інша назва вазопресин) та окситоцину. (мал. 1.) Аксони цих нейронів через ніжку гіпофізу досягають задньої долі гіпоталамусу і утворюють гіпоталамо-гіпофізарний тракт. Гормони транспортуються у складі секреторних везикул до закінчень аксонів, які тісно контактують із капілярами нейрогіпофізу. При збудженні нейронів гормони секретуються у кров цих капілярів і переносяться судинною системою до клітин-мішеней.

Друге функціональне об'єднання гіпоталамусу та гіпофізу реалізується через портальну гіпоталамо-гіпофізарну судинну систему (мал.2.). Ця система має дві капілярні сітки. Перша з них є розгалуженням верхньої гіпофізарної артерії у гіпофізотропній зоні гіпоталамусу. Нейрони цієї зони тісно контактують з капілярами і секретують в кров при збудженні гормони білкового походження, які отримали назву релізінг-фактори (інша назва – ліберини і статини). Релізінг-фактори досягають передньої долі гіпофіза по воротній вені гіпофіза, що утворилася від злиття капілярів першої сітки. У

аденогіпофізі воротна вена повторно розгалужується на другу капілярну сітку, у якій ліберини і статини виходять в міжклітинне середовище і діють на ендокринні клітини цієї залози. До гормонів аденогіпофіза відносяться: соматотропний (СТГ), тиреотропний (ТТГ), адренкортикотропний (АКТГ), лактотропний (ЛТГ), фолікулстимулюючий (ФСГ) та лютенізуючий (ЛГ).

У гіпоталамусі розташована велика кількість центральних інтерорецепторів, що контролюють показники внутрішнього середовища (осморецептори, глюкорецептори, терморецептори). Збудження цих рецепторів при відхиленні параметрів внутрішнього середовища від їх оптимальних значень не тільки викликає рефлекторні коректуючі впливи, але й призводить до нейросекреції релізинг-факторів, включаючи потужні гуморальні чинники регуляції функцій організму. Таким чином, гіпоталамус завдяки тісній взаємодії з гіпофізом інтегрує нервову і гуморальну регуляцію.

Рилізинг-гормони гіпоталамусу та їх фізіологічна роль.

Гіпоталамічні рилізинг-гормони (від англ. *Releasing hormone*) - група нейрогормонів, мішенями яких є ендокринні клітини передньої частки гіпофіза. З функціональної точки зору рилізинг-гормони поділяють на ліберини (рилізинг-гормони, що сприяють посиленню синтезу та секреції відповідного гормону в ендокринних клітинах передньої частки гіпофіза) та статини (рилізинг-гормони, що пригнічують синтез та секрецію гормонів у клітинах-мішенях). До гіпоталамічних ліберинів належать соматоліберин, гонадоліберин, тиреоліберин, пролактоліберин і кортиколіберин, а статини представлені соматостатином та пролактостатином (табл.1).

На секрецію ліберинів і статинів гіпоталамусу можуть впливати і рефлекторні стимули з боку інших відділів ЦНС і, навіть, з периферичних рецепторів тіла. Наприклад, збудження гіпоталамусу при реалізації стрес-реакції приводить до виділення кортиколібєрину і тиреолібєрину, які включають у гормональне забезпечення стресу гіпофіз та контрольовані ним периферичні ендокринні залози.

Фізіологічні ефекти гормонів нейрогіпофізу та регуляція їх секреції.

Гормонами нейрогіпофіза є *антидіуретичний гормон - АДГ (вазопресин)* та *окситоцин*, які синтезуються особливими нейросекреторними клітинами супраоптичного і паравентрикулярного ядер гіпоталамусу і транспортуються в вигляді гранул по їх аксонах до капілярів нейрогіпофіза, нейрогіпофіз є тільки місцем накопичення цих гормонів. За хімічною природою вони відносяться до поліпептидів.

Фізіологічні ефекти АДГ:

- Посилення реабсорбції води в збірних трубочках ниркових каналців (під впливом АДГ вони стають більш проникними для води). Антидіуретичний ефект АДГ реалізується шляхом його зв'язування з V₂-рецепторами збірних трубочок нефрону і опосередковується вторинним месенджером цАМФ.
- Вазоконстрикція і підвищення кров'яного тиску. Цей фізіологічний ефект

гормону пов'язаний з дією на V_1 -рецептори у гладеньких м'язах судин. Вторинним месенджером у цьому випадку є інозитол-3-фосфат, який збільшує внутрішньоклітинну концентрацію іонів кальцію у міоцитах судинної стінки. Кількість рецепторів V_1 значно нижча в порівнянні з V_2 . Тому вазоконстрикція виникає тільки у випадку інтенсивної секреції гормону (наприклад, після крововтрати). А у фізіологічних концентраціях гормон впливає переважно на ниркові каналці, зменшуючи сечоутворення.

Регуляція секреції АДГ:

- Секреції АДГ регулюється при збудження осморорецепторів гіпоталамусу (при збільшенні осмотичного тиску плазми ці рецептори стимулюють нейрони супраотичного і паравентрикулярного ядер гіпоталамуса і секреція АДГ посилюється). Ще одним фактором, що впливає на секрецію АДГ є подразнення волюморецепторів судин (при розтягненні судинної стінки кров'ю ці рецептори збуджуються і рефлекторно пригнічується секреція АДГ).
- Збільшення секреції АДГ спостерігається при активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи за рахунок прямого впливу ангіотензину-2 на нейрогіпофіз.
- Секреція АДГ зростає також при емоційному та больовому стресі і зумовлює зростання кров'яного тиску, як одного із компонентів вегетативного забезпечення стрес-реакції.

Фізіологічні ефекти окситоцину у жінок полягають у посиленні родової діяльності наприкінці вагітності та посиленню лактації молочних залоз після народження дитини при умові грудного годування. Секреція окситоцину посилюється при подразненні механорецепторів шийки матки та сосків молочних залоз.

У чоловіків роль окситоцину не з'ясована. Окситоцин секретується не тільки у нейрогіпофізі, але й у лімбічній системі та інших відділах ЦНС. Існують гіпотези про те, що цей гормон відповідає за соціальну комунікацію особи, батьківську турботу про дітей, почуття фізичного та духовного зв'язку з особою протилежної статі. Деякі автори стверджують, що окситоцин знижує почуття тривоги, підвищує больовий поріг, зменшує апетит, пригнічує пам'ять та реакції на стрес.

Фізіологічні ефекти гормонів аденогіпофізу та регуляція їх секреції.

Соматотропний гормон (СТГ, синоніми – гормон росту, соматотропін), як і всі інші гормони аденогіпофізу, за хімічною структурою відноситься до поліпептидів. Клітинами-мішенями для нього є клітини більшості тканин тіла. Фізіологічним ефектом СТГ є посилення біосинтезу білків у зонах росту кісток в дитинстві і, особливо, пубертатному періоді. Дефіцит гормону в цей період призводить до формування низького зросту (карликовості або гіпофізарного нанізму), а збільшення секреції – до високого зросту (гігантизму). Збільшення

секреції гормону росту у дорослому віці може призводити до непропорційного розростання обличчя та кінцівок, така деформація називається акромегалією. Проте СТГ секретується в організмі людини протягом всього життя і має значний вплив на обмін речовин. Фізіологічні ефекти його проявляються у стимуляції транспорту амінокислот у клітину і посиленні біосинтезу білків з одночасним пригніченням їх розпаду; мобілізації жирних кислот із жирових депо і включення їх в енергетичний обмін. СТГ також посилює біосинтез глюкози в печінці, що сприяє підтриманню її високої концентрації в крові. Ці ефекти є протилежними з впливом інсуліну на обмін глюкози, у зв'язку з чим СТГ відносять *до контрінсулярних гормонів*.

Гормон росту здійснює і непрямий вплив на процеси анаболізму у деяких тканинах завдяки стимуляції ним секреції гормоноподібних поліпептидів – *соматомединів*, які безпосередньо посилюють біосинтез білка і ріст у кістковій та м'язовій тканині. Найбільш вивченим соматомедином є гормон печінки, який назвали *інсуліноподібним фактором росту I (IGF-I)*.

Секреція соматотропного гормону має чітку добову ритмічність з високою концентрацією у нічні години під час сну. Основним механізмом регуляції секреції цього гормону є вплив на аденогіпофіз соматоліберину і соматостатину гіпоталамусу, які пов'язані з концентрацією СТГ негативним зворотним зв'язком. Суттєво зростає секреція СТГ при гіпоглікемії та при стресі, а також - при тривалому голодуванні.

Адренкортикотропний гормон (АКТГ) утворюється в аденогіпофізі шляхом розщеплення молекули його попередника *проопіомеланокортину*. Основним фізіологічним ефектом АКТГ є посилення проліферації кори наднирників та секреції пучковим і сітчастим шаром відповідно глюкокортикоїдів та андрогенів. На секрецію клубочкового шару він практично не впливає.

Секреція АКТГ регулюється негативним зворотним зв'язком між рівнем кортизолу і андрогенів та секреторною активністю клітин аденогіпофізу. З іншого боку секреція цього гормону стимулюється кортиколіберином гіпоталамусу, який секретується в кров у відповідь на різноманітні нервові та гуморальні стимули, що діють на гіпоталамус. Наприклад, секреція кортиколіберину та АКТГ суттєво зростає при стресі і призводить до посиленого викиду в кров глюкокортикоїдів, які забезпечують стійкість до стресу. Секреція АКТГ підпорядкована чіткому добовому ритму: його концентрація в крові максимальна у ранкові години і зменшується протягом дня.

Тиреотропний гормон (ТТГ) стимулює розростання фолікулів щитоподібної залози і секрецію ними в кров йодованих тиреоїдних гормонів - тироксину та трийодтироніну. Регуляція його секреції подібна до регуляції секреції АКТГ і здійснюється негативним зворотним зв'язком між рівнем йодованих тиреоїдних гормонів та секреторною активністю клітин аденогіпофізу. Стимулятором його секреції є гіпоталамічний рилізінг-фактор тиреоліберин, який також секретується при стресі та охолодженні організму.

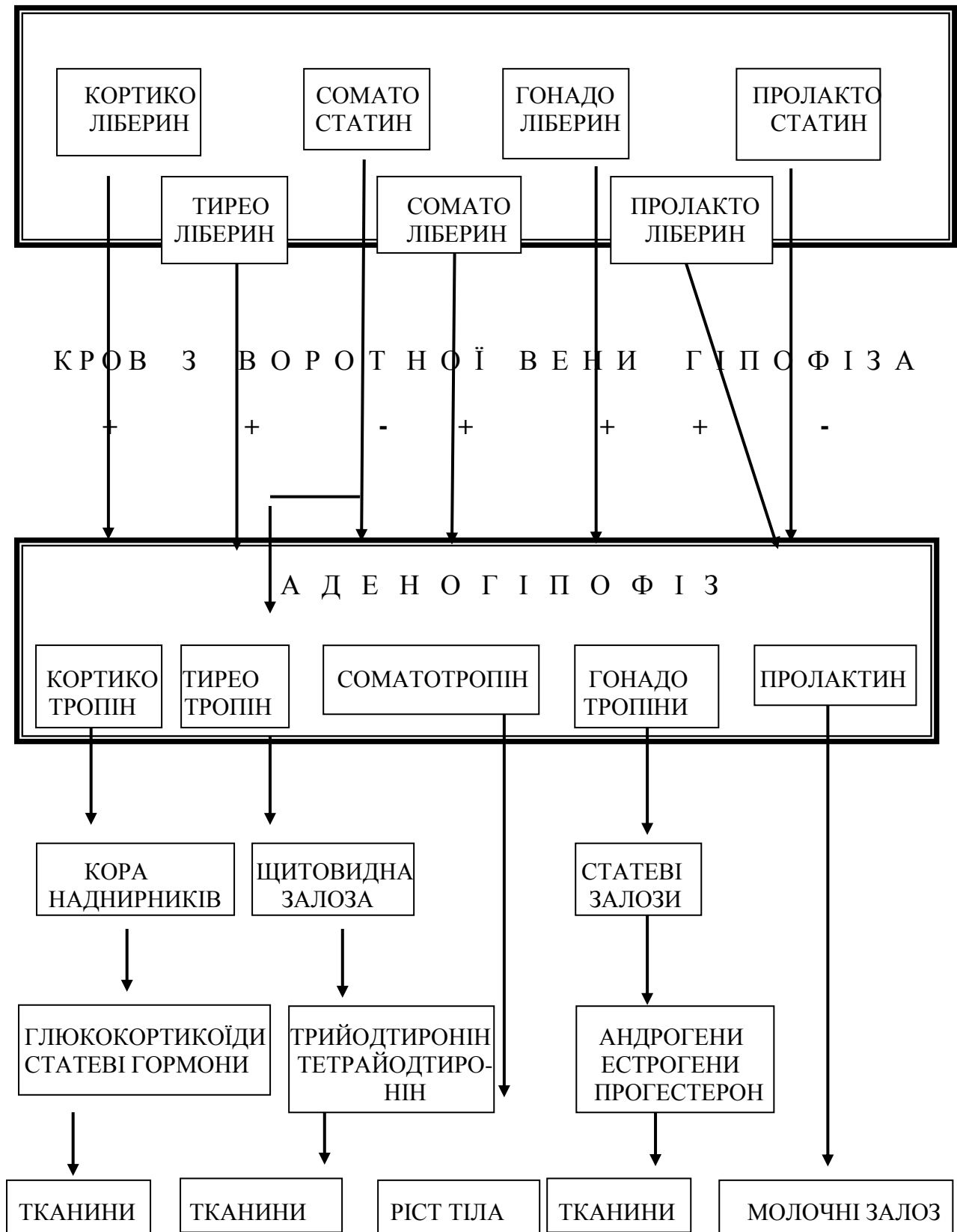
Фолікулостимулюючий (ФСГ) та лютеїзуючий (ЛГ) гормони

об'єднують назвою гонадотропні гормони (або просто – гонадотропіни). Вони секретуються, як у чоловіків, так і у жінок, але їх ефекти та динаміка секреції мають статеву специфіку. У жіночому організмі ФСГ посилює ріст і дозрівання фолікула у першій половині оваріально-менструального циклу і секрецію естрогенів грануляційним шаром яєчника, а ЛГ – спричинює овуляцію та стимулює утворення жовтого тіла і секрецію ним прогестерону протягом другої половини оваріально-менструального циклу. У чоловіків ФСГ посилює сперматогенез у сім'яниках, а ЛГ – стимулює секрецію інтерстиціальними клітинами Лейдіга ключового чоловічого статевого гормону – тестостерону.

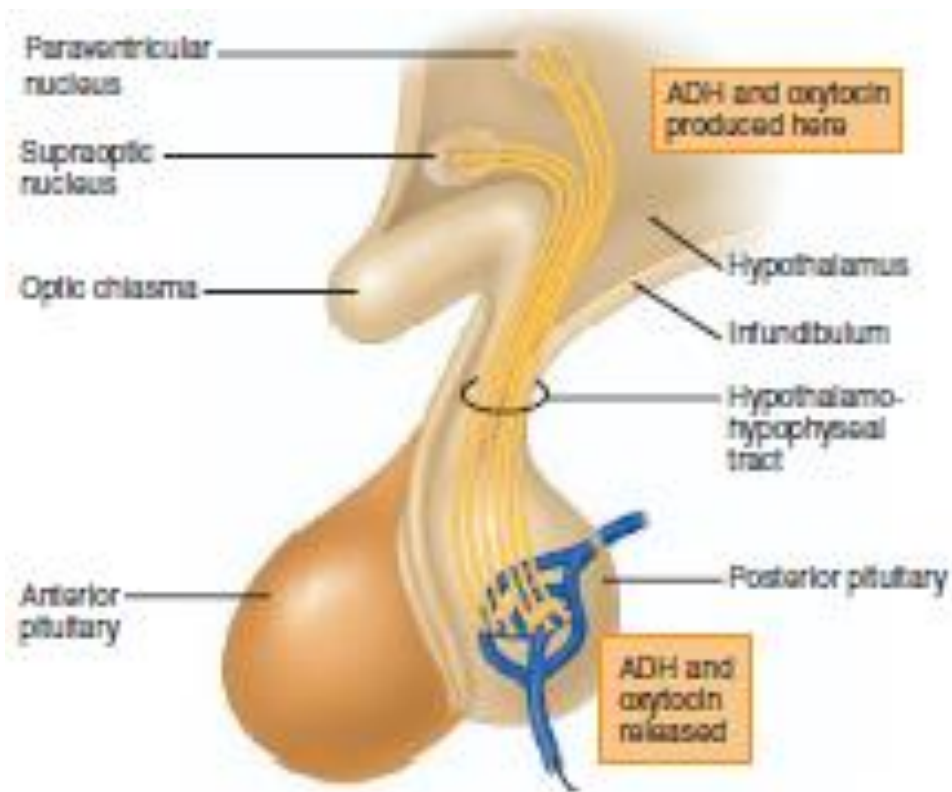
Регуляція секреції ФСГ та ЛГ забезпечується гонадоліберином гіпоталамуса, а також негативним зворотним зв'язком між секреторною активністю клітин аденогіпофіза та рівнем андрогенів і естрогенів у крові відповідно чоловіків та жінок.

Лактотропний гормон (ЛТГ) або пролактин впливає на ріст молочних залоз жінки та продукцію ними молока. Функція пролактину у здорових чоловіків невідома, проте надмірне виділення його пухлинами спричинює імпотенцію. Регуляція секреції цього гормону забезпечується пролактоліберином та пролактостатином гіпоталамусу, причому превалюють інгібіторні впливи пролактостатину. Існує гіпотеза, що як у чоловіків, так і у жінок, ЛТГ посилює імунітет.

Всі гормони аденогіпофізу, за винятком ЛТГ та СТГ (які є ефекторними гормонами), впливають на інші ендокринні залози, тому вони є тропними гормон

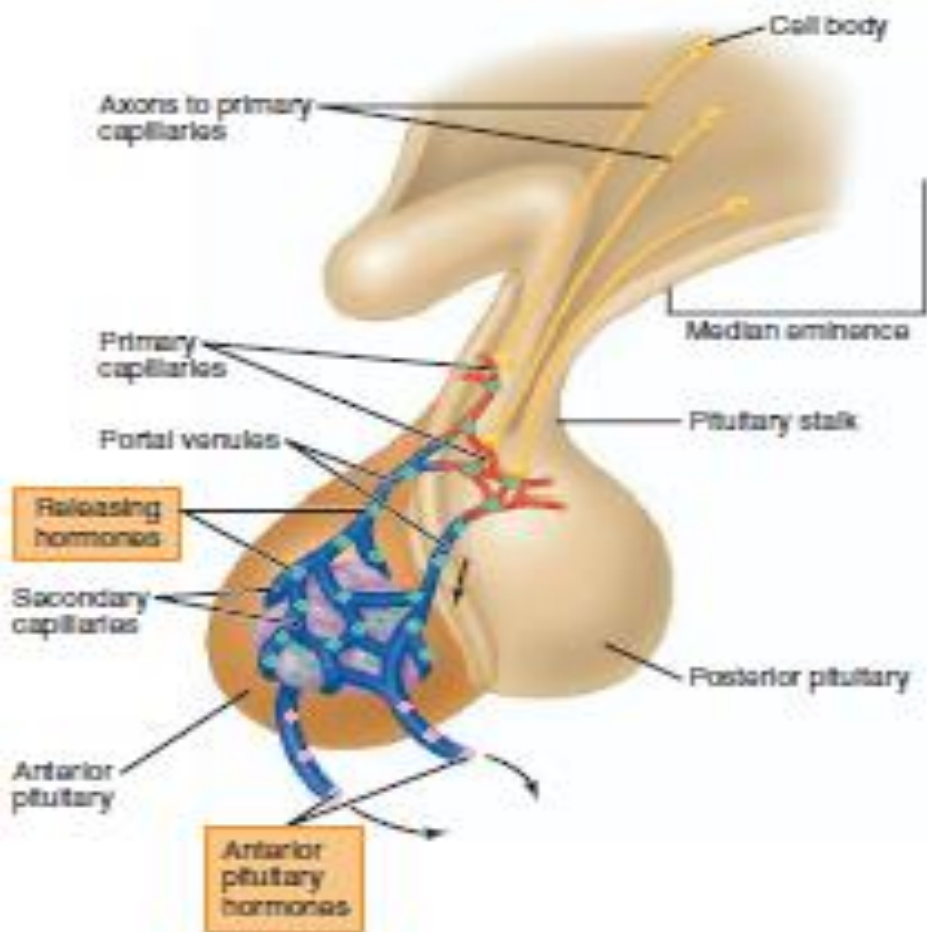


Основні гормони аденогіпофіза.
 (+) – стимуляція, (-) – пригнічення секретії.



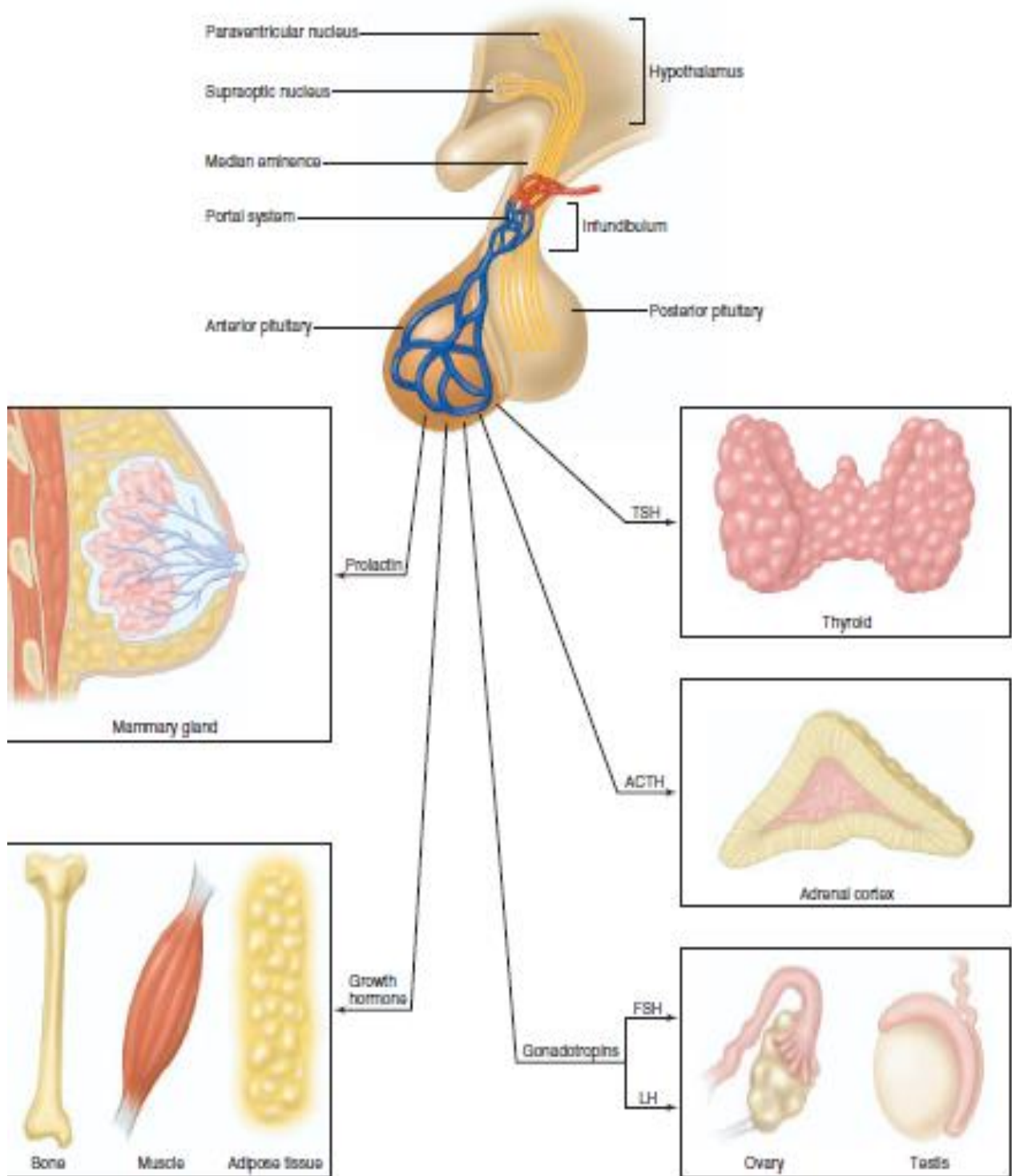
Мал. 1. Функціональне об'єднання гіпоталамусу та нейрогіпофізу.

© 2003, The McGraw.Hill Eighth Edition Companies



Мал. 2. Функціональне об'єднання гіпоталамусу та аденогіпофіза.

© 2003, The McGraw.Hill Eighth Edition Companies



Мал 3. Клітини-мішені гормонів аденогіпофіза.

© 2003, The McGraw.Hill Eighth Edition Companies

Приклади тестових завдань

1. При томографічному обстеженні встановлено пошкодження супраоптичного і паравентрикулярного ядер гіпоталамусу. Дефіцит яких гормонів може виникнути?
 - A. Антидіуретичного гормону, окситоцину.
 - B. Кортикотропіну, пролактину.
 - C. Рилізінг-факторів.
 - D. Окситоцину, статинів.
 - E. Тиреотропіну, фолікулостимулюючого.
2. Жінка 25 років через місяць після пологів звернулась до лікаря зі скаргою на зниження утворення молока. Дефіцит якого гормону призвів до такого стану?
 - A. Соматостатину.
 - B. Адренкортикотропного гормону.
 - C. Інсуліну.
 - D. Пролактину.
 - E. Глюкагону.
3. В експерименті на тварині були пошкоджені нервові шляхи, які проходять в ніжці гіпофізу, що порушило надходження в кров наступних гормонів:
 - A. Гормонів гіпофізу.
 - B. Вазопресину і окситоцину.
 - C. Гормонів аденогіпофізу.
 - D. Тиреотропного гормону.
 - E. Аденокортикотропного гормону.

Приклади ситуаційних задач

1. У обстежуваного виявлено диспропорцію рис обличчя (розростання носа, нижньої щелепи), збільшення кисті рук і стоп. Змінами секреції якого гормону гіпофізу можна це пояснити? Який механізм розвитку цих порушень?
2. У хворого виявлено різке підвищення виділення сечі низької питомої ваги, зміни рівня глюкози крові не спостерігається. З порушенням продукції якого гормону це пов'язано? Поясніть механізм виникнення поліурії.

Методична розробка №5
ТЕМА: ПАТОЛОГІЯ ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНОЇ СИСТЕМИ

Мета заняття:

Знати:

- Функції рилізінг-гормонів гіпоталамуса.
- Функції тропних гормонів аденогіпофіза.
- Основні причини порушення функції гіпоталамо-гіпофізарної системи.
- Основні механізми порушень функції гіпоталамо-гіпофізарної системи.
- Основні види порушень функцій гіпоталам-гіпофізарної системи.

Вміти:

- Пояснити патогенетичні механізми розвитку симптомів та синдромів при патології гіпоталамо-гіпофізарної системи. Навести відповідні приклади.

Теоретичні питання:

1. Причини та механізми порушень нейро-ендокринної функції гіпоталамусу.
2. Пангіпопітуїтаризм. Причини та механізми розвитку. Основні прояви.
3. Парціальна гіпофункція гіпофіза. Причини та механізми розвитку. Основні прояви.
4. Парціальна гіперфункція гіпофіза. Причини та механізми розвитку. Основні прояви.
5. Гіпо- та гіперфункція епіфіза. Причини та механізми розвитку. Основні прояви.
6. Нецукровий діабет. Причини, механізми розвитку. Основні прояви.

Теоретичні відомості.

ГІПОПІТУІТАРИЗМ

Це типова форма патології аденогіпофіза, яка характеризується недостатньою кількістю і/або ефектів одного чи кількох гормонів аденогіпофізу.

Причини:

- Руйнування клітин аденогіпофіза
- Крововиливи у тканину аденогіпофіза
- Ішемія та некроз аденогіпофіза
- Вроджені вади розвитку аденогіпофіза
- Генетичні дефекти диференціювання окремих клонів клітин аденогіпофіза
- Запальні процеси у аденогіпофізі
- Гіпотрофія чи гіпоплазія аденогіпофіза (синдром «пустого турецького сідла»).

Види гіпопітуїтаризму:

А. Парціальний гіпопітуїтаризм. Домінують ознаки недостатності одного із гормонів аденогіпофіза, що поєднуються з дефіцитом ефектів інших.

• **гіпофізарна карликовість (гіпофізарний нанізм)** – дефіцит СТГ чи соматоліберина.



Фото. Гіпофізарний нанізм.

Етіологія. Патологічні процеси у гіпоталамусі, гіпофізі, у тому числі у внутрішньоутробному періоді.

Патогенез. Недостатнє утворення СТГ і гонадотропінів призводить до затримки росту та розвитку скелету.

- Зменшується утворення соматомедінів, знижується мітотична активність клітин, синтез білка.
- Затримуються строки окостеніння скелету, відмічається пізня зміна молочних зубів.
- Нестача колагену викликає зниження еластичності та дряблості шкіри (геродерма). «Вигляд старечого юнака».
- Зменшується вироблення АТ, знижується стійкість до інфекцій.
- Одночасно може зменшуватись вироблення і гонадотропіних гормонів, що призводить до інфантилізму та безпліддя.
- Зменшення глікогенолізу, гіпоглікемія
- Зменшення ліполізу, ожиріння
- Атрофія скелетних м'язів, атрофія внутрішніх органів

Прояви гіпофізарного нанізму:

- затримка росту;
- переважання довжини тулуба над довжиною кінцівок;
- відставання окостеніння скелету;
- шкіра зморщена, суха, бліда (вигляд «старечого юнця»);
- м'язова слабкість;
- зменшені розміри внутрішніх органів
- гіпотрофія гонад, часто безпліддя;
- розумовий розвиток у нормі, проте може спостерігатися інфантилізм у поведінці, зниження пам'яті, розумової працездатності.

- **гіпофізарний гіпогонадизм (гіпофізарний євнуходизм)** – дефіцит чи дефект ФСГ, ЛГ чи їх рецепторів;

Етіологія. Судинні, інфекційні, пухлинні, аутоімунні ураження гіпоталамуса та гіпофіза.

Патогенез. Внаслідок недостатнього синтезу гонадотропінів порушується розвиток статевих залоз та вторинних статевих ознак.

Прояви. У чоловіків пригнічується вироблення андрогенів, що проявляється у вигляді євнуходизму. Характерний високий зріст, довгі кінцівки, слабкий розвиток скелетної мускулатури, відносно широкий таз, бліда шкіра, недостатнє оволосіння на обличчі, високий тембр голосу, порушення статевої функції, безпліддя. Для дівчат характерне недорозвинення молочних залоз, порушення менструального циклу, часто безпліддя, зміни настрою.

- **гіпофізарне (нейроендокринне) ожиріння.**

Етіологія. Ураження гіпоталамуса чи гіпофіза.

Патогенез. Зниження біосинтезу ліпотропіну призводить до порушення використання жирів у енергетичному обміні.

Прояви. Відкладання жиру на животі, спині та проксимальних відділах кінцівок при відносній «худобі» гомілок та передпліч.

Б. Тотальний гіпопітуїтаризм. Цей вид гіпопітуїтаризму характеризується наступними групами ознак:

- **Нейросоматичні розлади.** Вони виникають у результаті ураження ядер гіпоталамуса. Ознаки:

- гіпотермія;
- вегетативні порушення (перехідна гіпоглікемія, поліурія, гіпотензивні реакції);
- зниження гостроти зору;
- головний біль.

- **Психічні порушення.** Спостерігаються при всіх різновидах гіпоталамо-гіпофізарної недостатності. Характерні ознаки:

- апатія;
- депресія

- галюцинації, психоз.
- Полігормональна недостатність:
- Дефіцит СТГ: зниження маси тіла, зміни шкіри та її придатків, кісткова дистрофія.
- Дефіцит ТТГ: гіпофізарний гіпотиреоз – в'ялість, апатія, гіподинамія, зниження інтелекту, дистрофічні зміни у органах.
- Дефіцит ФСГ та ЛГ: євнухоїдизм, жіночий інфантилізм, гіпофізарне ожиріння.
- Дефіцит АКТГ: гіпофізарний гіпокортицизм – загальна слабкість, м'язова гіпотонія, гіподинамія, зниження резистентності до інфекцій, артеріальна гіпотензія, гіпоглікемія.

Гіпофізарна кахексія (хвороба Сімондса)

Етіологія. Порушення кровообігу у гіпоталамусі та аденогіпофізі, інфекції, голодування.

Патогенез. Дистрофічні зміни у тканинах та обмінні розлади оумовлені зниженням секреції тропних гормонів гіпофізу.

Прояви. Різде виснаження, передчасне старіння, важкі обмінно-трофічні розлади, остеопороз, випадіння зубів, волосся, артеріальна гіпотензія, гіпоглікемія, диспепсія.

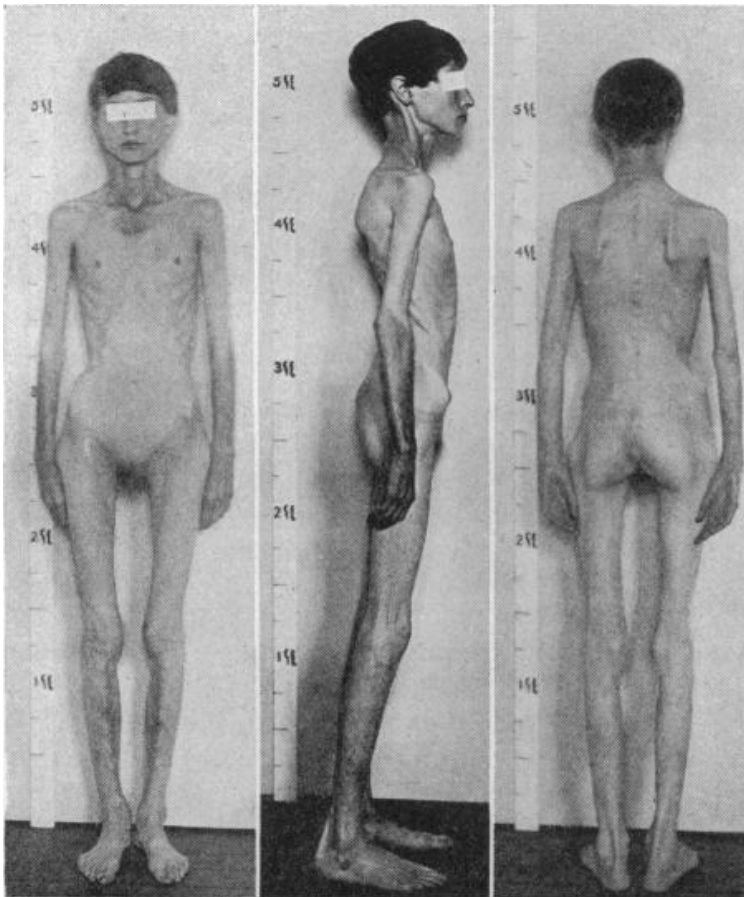


Фото. Характерний вигляд хворої з тотальним гіпопітуїтаризмом

Хвороба (синдром) Шихана

Етіологія. Виражена крововтрата під час пологів чи у післяпологовому періоді.

Патогенез. Вагітність супроводжується гіперплазією аденогіпофіза, що підвищує його чутливість до гіпоксії.

Прояви. Прояви такі ж, як і при хворобі Сіммондса, але як правило менш виражені. Хвороба може затягуватися на роки і супроводжується пльоригландулярною недостатністю.

ГІПЕРПІТУІТАРИЗМ

Це типова форма патології аденогіпофіза, що характеризується надлишком вмісту чи ефектів одного чи більше його гормонів.

Причини:

- Аденома передньої долі гіпофізу;
- Злоякісні пухлини аденогіпофіза;
- Патологія гіпоталамуса, що супроводжується гіперпродукцією ліберинів чи гіпопродукцією статинів.

Види аденом гіпофіза	
Пухлини гіпофіза	Пов'язаний синдром
Аденома з клітин, що секретують АКТГ	Хвороба Іценко-Кушинга
Аденома з клітин, що секретують СТГ – еозинофільна аденома	Гігантизм, Акромегалія
Аденома з клітин, що секретують пролактин	Галакторея, аменорея, безпліддя
Аденома з клітин, що секретують ТТГ	Гіпертиреоз
Аденома з клітин, що секретують ФСГ, ЛГ	Гіпогонадізм

Гігантизм

Це надмірне збільшення росту, розмірів тіла та внутрішніх органів.

Причини:

- Центрогенні (ураження нейронів кори чи гіпоталамуса призводить до гіперпродукції соматоліберина та СТГ чи зменшення вироблення соматостатину).
- Первинно-залозисті (підвищений синтез СТГ ацидофільними клітинами аденогіпофіза).
- Постзалозисті (обумовлені підвищеною чутливістю рецепторів та органів до СТГ).



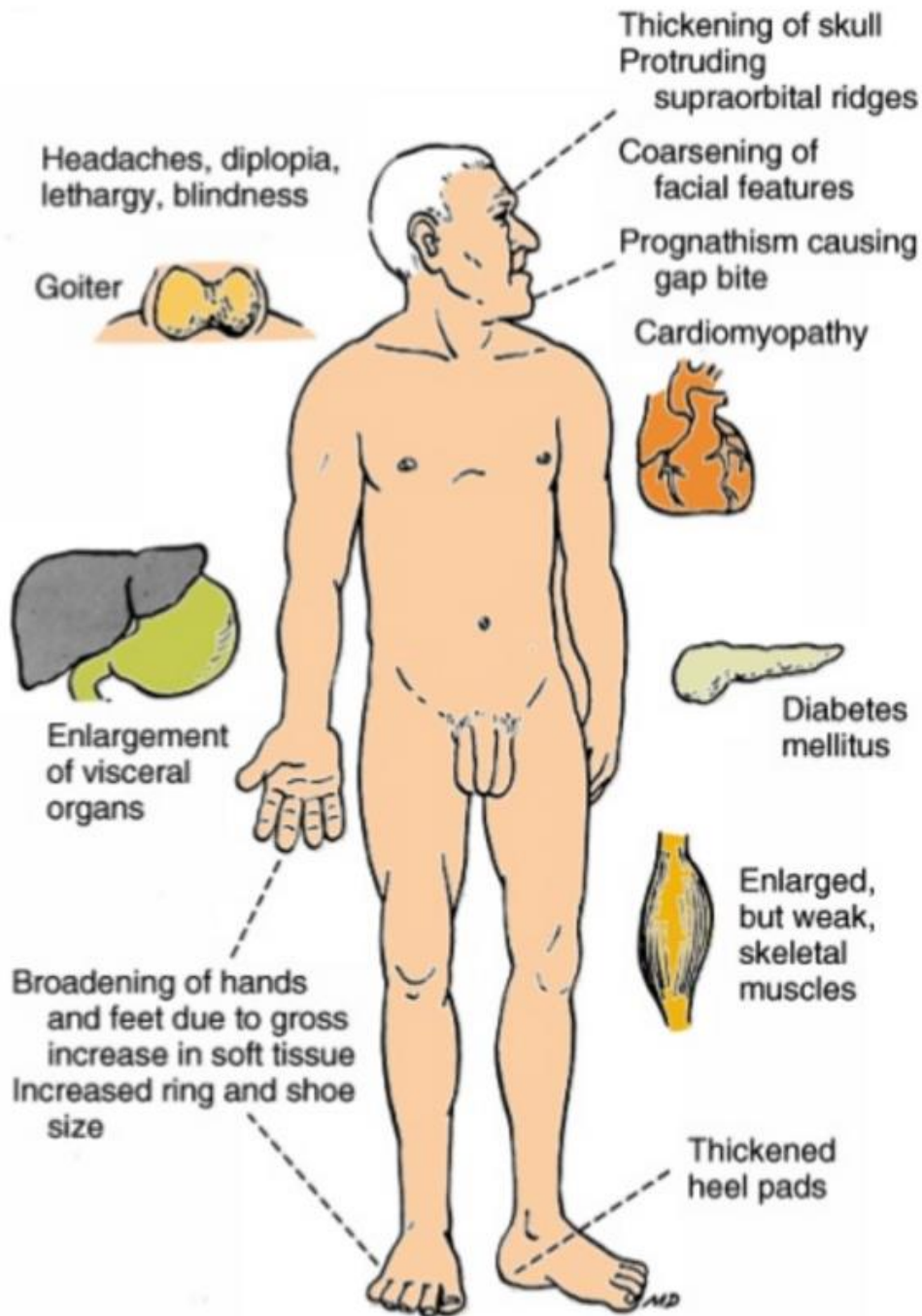
Фото. Гіпофізарний гігантизм.

Акромегалія

Це диспропорційне збільшення окремих частин тіла (кистей рук, стоп, внутрішніх органів), що поєднується із суттєвими змінами життєдіяльності організму. Розвивається після завершення окостеніння епіфізарних хрящів.

Прояви:

- Збільшення розмірів кистей та стоп (за рахунок периостального росту кісток під впливом СТГ);
- Огрубіння рис обличчя (збільшення нижньої щелепи, носа, надбрівних дуг, скул, формування товстих шкірних складок);
- Збільшення розмірів внутрішніх органів – спланхномегалія (покропово розвиваються ознаки поліорганної недостатності);
- Потовщення шкіри (пов'язане із розростанням сполучнотканинних елементів);
- Збільшення язика (макроглюсія);
- Розлади обміну речовин (ліполітична, анаболічна, контрінсулярна дія СТГ);
- Статеві розлади (недостатність синтезу гонадотропінів).



Source: <http://www.slideshare.net/girlie/endo-crine-disorders-pituitary>

Мал. Прояви акромегалії.

Хвороба Іценко–Кушинга

Етіологія. Базофільна аденома гіпофізу.

Патогенез. Підвищення рівня АКТГ викликає гіперпродукцію глюкокортикоїдів наднирниками.

Прояви. Такі ж як і при синдромі Іценко-Кушинга (опис у методичній розробці № 7).

Гіперпролактинемія

Це стан, що характеризується підвищенням рівня пролактину у сироватці крові. Має наступні характерні ознаки:

- Порушення менструального циклу – аменорея, ановуляторний цикл, олігоменорея;
- Безпліддя;
- Лакторея – аномальна секреція молока чи молозива;
- Акне – запалення сальних залоз;
- Метаболічні порушення (остеопороз, ожиріння, гіперінсулінемія);
- Психоемоційні порушення.

ПАТОЛОГІЯ НЕЙРОГІПОФІЗУ

Це порушення водного балансу у результаті недостатності чи надлишкових ефектів АДГ.

Нецукровий діабет

Це захворювання, яке характеризується неспроможністю нирок реабсорбувати воду та концентрувати сечу, що виникає внаслідок дефіциту синтезу вазопресину (АДГ) та проявляється вираженою спрагою, екскрецією великої кількості розведеної сечі.

Розрізняють два патогенетичні варіанти нецукрового діабету:

•**Центральний** (гіпоталамічний, гіпофізарний) – порушення синтезу, транспорту вазопресина.

•**Нирковий** (нефрогенний, вазопресин-резистентний) – резистентність нирок до дії вазопресину.

Характерні ознаки нецукрового діабету:

- Поліурія – добовий діурез 3-15 л;
- Гіперосмоляльність плазми крові;
- Гемоконцентрація – викликана поліурією;
- Гіпернатрійемія – викликана активацією ефектів альдостерону;
- Полідипсія (підвищене споживання рідини, обумовлене патологічно посиленою спрагою). Полідипсія пов'язана з активацією нейронів центру спраги гіпоталамуса внаслідок гіперосмоляльності плазми крові.

Приклади тестових завдань

1. У хворої після пологів через декілька місяців почалося випадіння волосся, втрата ваги, млявість, випадіння зубів. АТ, температура тіла, рівень глюкози крові - знижені. При обстеженні рівень соматотропного і кортикотропного гормонів в крові знижений. Яке порушення функції гіпофізу у хворої?

- А. Пангіпопітуїтризм.
- В. Гіпофізарний нанізм.
- С. Акромегалія.
- Д. Хвороба Іценко-Кушінга.
- Е. Нецукровий діабет.

2. Хворий К., 35 років, скаржиться на постійну спрагу, зниження апетиту. Кількість випитої за добу рідини складає 9 л. Добовий діурез збільшений,

сеча знебарвлена, відносна густина - 1005. Найбільш вірогідна причина розвитку даної патології у хворого - це пошкодження:

- A. Гіпоталамічних ядер.
- B. Епітелія ниркових канальців.
- C. Аденогіпофізу.
- D. Епіфізу.
- E. Базальної мембрани капілярів клубочків.

Приклади ситуаційних задач

1. Хворий Б. 18 років. Поступив на обстеження для постановки діагнозу. З анамнезу відомо, що у віці 10 років зріст хлопчика був 180 см. На момент обстеження зріст пацієнта 220 см, маса тіла 123 кг, АТ 135/80, глюкоза крові – 9 ммоль/л.

- 1. Яку патологію ендокринної системи можна запідозрити?
- 2. Чим пояснюється надмірний зріст хворого?
- 3. Поясніть механізми розвитку глікемії та її наслідки.

2. Хворий Н. 32 роки. Поступив у клініку із скаргами на головний біль, сонливість, зміни зовнішності за останні 2 роки, протягом яких і вважає себе хворим. При обстеженні виявлено: збільшення надбрівних дуг, підборіддя, носа, вушних раковин, розходження зубів. Непропорційно збільшені кисті та стопи. АТ – 160/95, ЧСС – 90 уд., збільшення розмірів печінки, межі серця розширені, глюкоза крові – 10 ммоль/л, загальний білок – 90 г/л, глюкоза сечі +.

- 1. Яку патологію ендокринної системи можна запідозрити?
- 2. Чим пояснити збільшення дистальних частин тіла та внутрішніх органів?
- 3. Поясніть механізми виникнення гіперглікемії та глюкозурії.
- 4. Оцініть рівень загального білка крові.

3. Хвора В., 23 роки. Поступила у клініку із скаргами на аменорею. При обстеженні виявлено: зріст 110 см, маса тіла 48 кг. Відставання у зрості відмічалось з 3-річного віку. Тілобудова пропорційна, шкіра дрябла, зморшкувата. Статеві органи інфантильні, молочні залози не розвинені. Інтелект збережений. Глюкоза крові – 4 ммоль/л, загальний білок – 58 г/л.

- 1. Яку патологію ендокринної системи можна запідозрити?
- 2. Чим пояснити низький зріст, дряблість шкіри, інфантилізм статевих органів?
- 3. Оцініть вміст глюкози та білка у крові.

4. У хворої Л., 30 років, під час пологів спостерігалася масивна крововтрата. Через 6 місяців у хворої відмічаються наступні зміни: схуднення (на 10 кг від ваги до вагітності), дистрофічні зміни шкіри, випадіння волосся, атрофія м'язів, гіпотрофія внутрішніх органів. При обстеженні: АТ 100/60, ЧСС – 90 уд., $t - 35,1^{\circ}C$, глюкоза крові – 3 ммоль/л, загальний білок - 50 г/л.

- 1. Яку патологію ендокринної системи можна запідозрити?
- 2. Поясніть механізми виникнення клінічних та лабораторних симптомів.

Методичні вказівки № 6
ТЕМА: ЕНДОКРИННА ФУНКЦІЯ НАДНИРНИКІВ

Мета заняття:

Знати:

- Функціональну будову наднирників.
- Основні фізіологічні ефекти мінералокортикоїдів та регуляція їх секреції.
- Основні фізіологічні ефекти глюкокортикоїдів та регуляція їх секреції.
- Основні фізіологічні ефекти адреналіну та норадреналіну.
- Види адренорецепторів та впливи катехоламінів на різні органи та обмін речовин.

Вміти:

- Пояснити механізми фізіологічних ефектів та регуляції гормонів клубочкового та пучкового шару кори наднирників.
- Інтерпретувати фізіологічні ефекти катехоламінів в залежності від α - та β -адренорецепторів у ефекторах.

Теоретичні питання:

1. Функціональна анатомія наднирників.
2. Фізіологічні ефекти мінералокортикоїдів та регуляція їх секреції.
3. Фізіологічні ефекти глюкокортикоїдів та регуляція їх секреції.
4. Фізіологічні ефекти гормонів сітчастого шару кори наднирників.
5. Гормони мозкового речовини наднирників, основні фізіологічні ефекти та регуляція їх секреції.

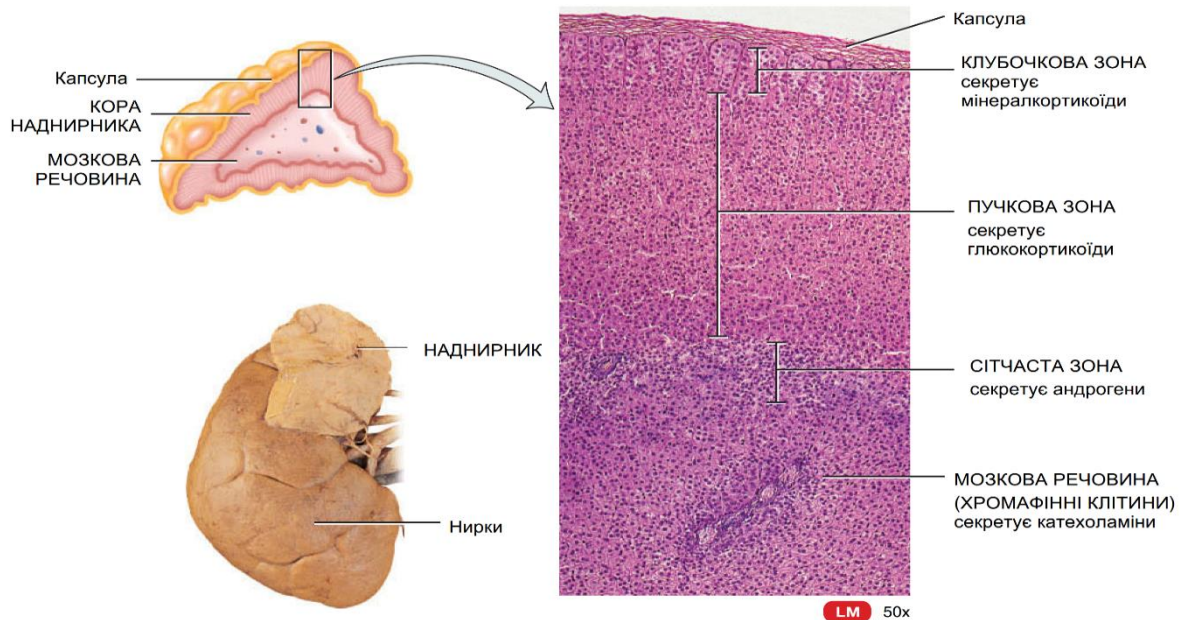
Теоретичні відомості

Функціональна анатомія наднирників.

Наднирники – це парні ендокринні залози, які складаються із двох різних у морфологічному і функціональному відношенні частин: зовнішньої частини (**кори наднирника**) та внутрішньої (**мозкової речовини**). Кора наднирників побудована із 3-х різних гістологічних шарів, кожен з яких секретує в кров відповідну функціональну групу гормонів: зовнішній клубочковий шар – мінералокортикоїди, середній пучковий шар – глюкокортикоїди, внутрішній сітчастий шар – чоловічі статеві гормони (андрогени), причому, як у чоловіків, так і у жінок. Усі гормони кори наднирників є похідними ліпиду холестерину, тому належать до одної хімічної групи (стероїдів) і мають схожий механізм дії на клітини-мішені, який не вимагає участі вторинних месенджерів, а реалізується шляхом дії гормону на рецептори органодів та ядра клітини.

Мозкова речовина наднирників складається із особливих хромафінних клітин, які можуть розглядатися, як видозмінені постгангліонарні нейрони симпатичного відділу автономної нервової системи. На відміну від справжніх симпатичних нейронів, ці клітини не мають відростків і виділяють свої секрети не в синаптичну щілину, а безпосередньо в кров. Цими секретами є два гормони: адреналін та норадреналін (останній аналогічний до медіатора

норадреналіну, що виділяється у закінченнях постгангліонарних симпатичних нейронів), які секретуються у відношенні 4:1. Обидва гормони є похідними амінокислоти тирозину і реалізують свій механізм дії на клітину через вторинні месенджери (в основному цАМФ). Часто ці гормони позначають спільним терміном «катехоламіни».



Мал.4.11. Анатомія та гістологія наднирника.

Реконструйовано із: Principles of Anatomy and Physiology/Tortora - 14th ed. - p.639.

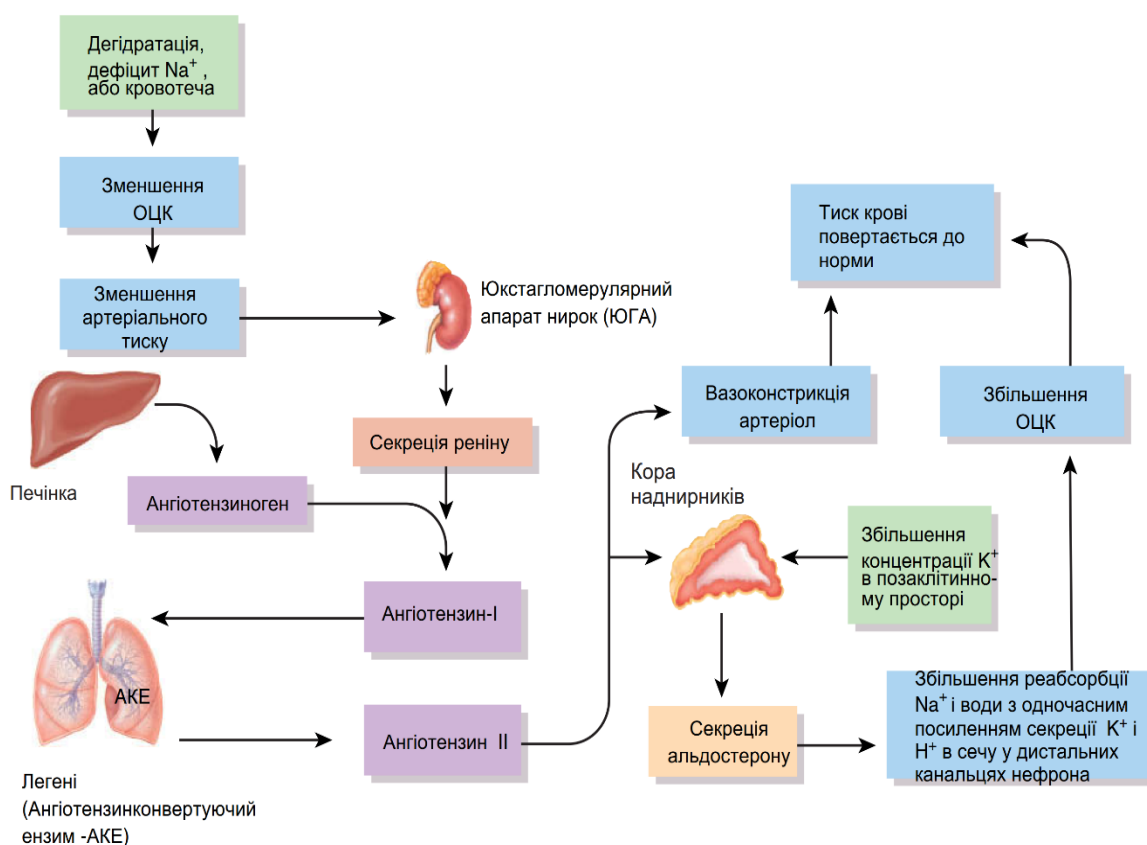
© 2017, В.П. Фекета. Фізіологія людини для лікарів

Фізіологічні ефекти мінералкортикоїдів та регуляція їх секреції.

Фізіологічні ефекти мінералокортикоїдів (представником є гормон альдостерон) пов'язані з регуляцією концентрації в крові іонів натрію, калію, водню. Клітинами-мішенями для альдостерону є епітелій дистального звивистого сегмента та збірних трубочок нефронів нирок. Механізм дії його реалізується завдяки стимуляції біосинтезу в клітинах мішенях транспортних білків, які посилюють рух іонів натрію і калію в протилежних напрямках. Під дією гормону посилюється реабсорбція натрію із первинної сечі в кров з одночасним пригніченням реабсорбції іонів калію. Результатом цих впливів є затримка іонів натрію у крові і посилене виділення іонів калію з кінцевою сечею. Оскільки іони натрію вносять основний вклад в створення осмотичного тиску плазми, то їх накопичення в крові викликає збільшення об'єму циркулюючої крові і зростання артеріального тиску. Саме тому секреція альдостерону є однією із ключових ланок у системі підтримання артеріального тиску (особливо при гіпотензії). Разом з натрієм у кров із сечі реабсорбуються аніони гідрокарбонату. Також альдостерон посилює антипорт в дистальному звивистому сегменті нефрона – секрецію іонів водню в сечу в обмін на реабсорбцію іонів натрію в кров.

Системні ефекти альдостерону в значній мірі пов'язані із підвищенням концентрації іонів натрію в крові та міжклітинному середовищі: 1) імуностимулююча дія, 2) посилення запальних реакцій, 3) зсув кислотно-лужної рівноваги в сторону алкалозу, 4) підвищення збудливості ЦНС та м'язової системи.

Регуляція секреції альдостерону забезпечується двома шляхами. Перший реалізується через позитивний зворотний зв'язок між рівнем іонів K^+ в крові та секреторною активністю клубочкового епітелію (чим вища концентрація іонів K^+ в крові, тим більше секретується альдостерону). Другий шлях – це активація **ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)**, в юстагломерулярному апараті (ЮГА) нирок при гіпотензії або гіпонатрійемії. Клітини ЮГА продукують гормон **ренін**. Ренін - це фермент, під впливом якого неактивний білок плазми із фракції альфа-глобулінів ангіотензиноген трансформується в **ангіотензин-I**, який у свою чергу в тканинах організму під дією ферментів катепсинів перетворюється в біологічно активну речовину - **ангіотензин-II** і безпосередньо впливає на клітини клубочкової зони наднирників, стимулюючи секрецію альдостерону.



Мал.4.13. Участь РААС у регуляції артеріального тиску крові (ОЦК- об'єм циркулюючої крові).

Реконструйовано із: Principles of Anatomy and Physiology/Tortora - 14th ed. - p.640.

Фізіологічні ефекти глюкокортикоїдів та регуляція їх секреції.

Клітини пучкової зони секретують в кров два глюкокортикоїди: **кортизол і кортикостерон**, причому кортизолу приблизно в 10 разів більше. Фізіологічні ефекти цих гормонів стосуються впливів на обмін всіх видів поживних речовин (метаболічна дія), реактогенної дії по відношенню до інших гормонів і системних ефектів, включаючи гормональне забезпечення неспецифічної адаптаційної реакції на стрес.

Метаболічні ефекти:

- **стимуляції гліюконеогенезу в печінці.** Синтез глюкози переважно із амінокислот, який особливо важливе значення має у періоди між прийомами їжі та при голодуванні, коли глюкоза не поступає в кров у достатній кількості із шлунково-кишкового тракту. Надлишки синтезованої при гліюконеогенезі глюкози у печінці конвертуються у гліюкоген. У разі необхідності (стрес, психо-емоційне та фізичне навантаження), цей гліюкоген швидко поповнює вміст глюкози в крові.
- **пригнічення споживання глюкози іншими тканинами** (за винятком мозку). Цей ефект спрямований на користь нервової тканини, яка не має власних запасів гліюкогену і приводить до підвищення рівня глюкози крові.
- **стимуляції розпаду білків у багатьох тканинах**, особливо у скелетних м'язях. В результаті у крові зростає концентрація вільних амінокислот, які стають доступними для гліюконеогенезу та відновлення пошкоджених білкових структур у клітинах.
- **полегшення ліполізу тригліцеридів у жирових депо** та виходу вільних жирних кислот у кров. Ці кислоти стають альтернативним джерелом енергії для тканин, які здатні їх споживати, зберігаючи цим самим глюкозу для потреб мозку.

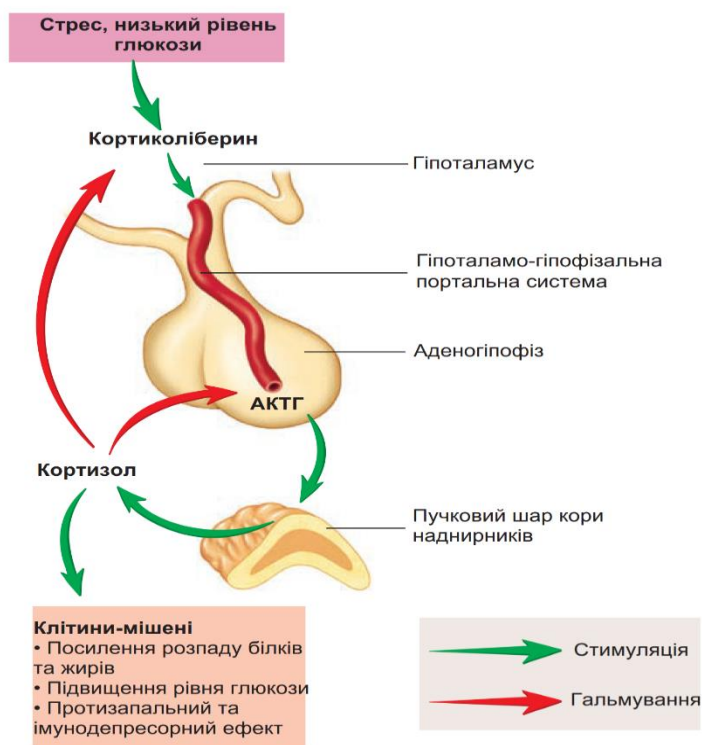
Системні ефекти:

- **протизапальна дія** пов'язана з тим, що кортизон блокує продукцію клітинами медіаторів запалення, таких як простагландини та лейкотрієни, пригнічує міграцію нейтрофілів до вогнища запалення та зменшує їх фагоцитарну активність, зменшує проліферацію фібробластів.
- **імуносупресорний ефект** полягає в тому, що кортизол перешкоджає виробленню антитіл лімфоцитами і гальмує вироблення ними цитокінів (IL-1, IL-2, IL-6), знижуючи ефективність імунної відповіді.
- **підвищення артеріального тиску через** пермісивну дію по відношенню до катехоламінів. У фізіологічних концентраціях, катехоламіни проявляють свої ефекти тільки в обов'язковій присутності глюкокортикоїдів. У випадку ж гіперсекреції глюкокортикоїдів, навіть фізіологічні концентрації катехоламінів викликають їх посилені ефекти на клітини-мішені. Це, зокрема, підвищення артеріального тиску, пов'язане з вазоконстрикцією, тахікардія та підвищення скоротливості міокарду, посилення ліполізу та гліюкогенолізу.
- **підвищення стійкості організму до дії стресових факторів**, кортизол відіграють ключову роль у адаптації до стресу будь-якої етіології.

Фізіологічна доцільність підвищення секреції глюкокортикоїдів у стресовій ситуації пов'язана з необхідністю швидкого підвищення рівня глюкози в крові в інтересах мозку, а також насичення крові амінокислотами та вільними жирними кислотами для потреб енергозабезпечення та репарації інших тканин.

Регуляція секреції глюкокортикоїдів здійснюється через гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову вісь, що функціонує на основі негативних зворотних зв'язків. (мал. 4.14) Оптимальний рівень глюкокортикоїдів підтримується завдяки негативному зворотному зв'язку між рівнем цих гормонів та секрецією АКТГ аденогіпофізом. В свою чергу, рівень АКТГ регулюється негативним зворотним зв'язком з секрецією кортиколиберину гіпоталамуса. АКТГ не тільки посилює секрецію кортизолу і кортикостерону, але й стимулює розростання пучкової та сітчастої зон кори наднирників. При тривалому зниженні рівня АКТГ крові (наприклад, при вживанні великих доз синтетичних глюкокортикоїдів) пучкова та сітчаста зони кори наднирників піддаються інволюції. На клубочкову зону АКТГ практично не впливає.

Секреція глюкокортикоїдів має виражену добову ритмічність. Генератором добового ритму в секретії глюкокортикоїдів є супрахізматичне ядро гіпоталамуса, яке вважається біологічним годинником організму. Цей ритм узгоджений із циклом сон-бадьорість. Найвищою концентрація глюкокортикоїдів є у ранкові години перед пробудженням, а мінімальною – під час сну.



Мал.4.14. Регуляція секреції кортизолу.
Реконструйовано із: The Seely's Principles of Anatomy and Physiology - 2th ed. - p.451.

Фізіологічні ефекти гормонів сітчастого шару кори наднирників.

Клітинами сітчастої зони у людини в кров секретуються переважно 3 гормони, що відносяться до **андрогенів**, тобто чоловічих статевих гормонів: *андростендіон*, *дегідроепіандростерон* та *11-β-гідрокси-андростендіон*. Ці гормони утворюються як у чоловіків, так і у жінок. У периферичних тканинах (шкіра, печінка, жирові депо) вони можуть конвертуватися у естрогени з участю ферментів ароматаз. Особливо інтенсивно цей процес відбувається у чоловіків із ожирінням. Можливе також конвертація андрогенів кори наднирників у тестостерон. У період статевої зрілості у чоловіків ці гормони відіграють незначну роль у регуляції репродуктивної функції, оскільки це є прерогативою тестостерону сім'яників, якого утворюється значно більше. Однак у пубертатному періоді саме ці гормони стимулюють формування вторинних статевих ознак за чоловічим типом. У жінок найбільше значення з андрогенів кори наднирника має **дегідроепіандростерон (ДГЕА)**. Він відповідає за оволосіння лобка та ріст волосся у пахових складках, а також за лібідо. У випадку гіперсекреції цього гормону (наприклад, при пухлинах наднирника) спостерігається формування чоловічих рис у жіночому організмі (оволосіння за чоловічим типом, низький голос, збільшення маси скелетної мускулатури), яке позначають терміном – **вірилізм**.

Регуляція секреції андрогенів кори наднирників здійснюється АКТГ гіпофізу, але зворотного зв'язку між цими гормонами та рівнем АКТГ не існує. Такий зв'язок виникає між рівнем андрогенів та гонадотропними гормонами гіпофізу, які впливають на периферичні статеві залози. Тому відсутня тонка, незалежна від глюкокортикоїдів регуляція концентрації цих гормонів у крові. Їх рівень зростає в тих ситуаціях, коли посилюється секреція глюкокортикоїдів.

Фізіологічні ефекти гормонів мозкової речовини наднирників та регуляція їх секреції.

Адреналін і норадреналін на одні клітини-мішені, в яких виявлено щонайменше 2 види адренергічних рецепторів: α- і β-адренорецептори, які в свою чергу діляться на α₁ і α₂ та β₁, β₂ і β₃ рецептори. Дія катехоламінів на α₁-адренорецепторів у гладком'язових клітинах викликає їх скорочення, а на β₂-адренорецепторів - розслаблення. Метаболічні ефекти та збудження міокарду залежать від β₁-рецепторів, скелетних м'язів та печінки - від β₂-рецепторів, жирової тканини – від β₃ рецепторів. Основні ефекти від збудження α- і β-адренорецепторів у різних тканинах наведені в таблиці 1.

Встановлено, що норадреналін має більшу спорідненість до α-, а адреналін – до β-адренорецепторів. Окрім цього, різні ефекти катехоламінів на органи мішені залежать від співвідношення α-, та β-адренорецепторів в цих органах.

Адренергічні рецептори та їх функції

α -адренорецептори	β -адренорецептори
<ul style="list-style-type: none"> • Вазоконстрикція (α_1) • Розширення зіниці (α_1) • Скорочення сфінктерів шлунково-кишкового тракту (α_1) • Пригнічення секреції більшості залоз травного тракту (α_2) • Скорочення піломоторних м'язів (α_1) • Скорочення сфінктерів жовче-видільної системи (α_1) • Стимуляція потових залоз (α_1) • Ейякуляція та оргазм (α_1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Вазодилатація (β_2) • Підвищення частоти серцевих скорочень (β_1) • Посилення скорочень міокарда (β_1) • Розслаблення гладенької мускулатури шлунково-кишкового тракту (β_2) • Розслаблення гладенької мускулатури сечовивідних шляхів (β_2) • Розслаблення гладенької мускулатури бронхів (β_2) • Розслаблення циліарного м'язу (β_2) • Посилення глікогенолізу (β_2) • Посилення ліполізу (β_3) • Розслаблення гладенької мускулатури жовчного міхура (β_2)

Фізіологічні ефекти:

- **Периферичний кровотік.** У всіх відділах судинної системи норадреналін викликає звуження судин, а адреналін звужує судини шкіри, проте розширює артерії в скелетній мускулатурі, серці та мозку.
- **Серце.** Обидва катехоламіни посилюють частоту і силу серцевих скорочень. Проте ізольоване введення норадреналіну може привести до брадикардії за рахунок рефлекторного збудження блукаючого нерву.
- **Артеріальний тиск.** норадреналін підвищує як систолічний, так і діастолічний артеріальний тиск, а адреналін - тільки систолічний.
- **Дихання.** Адреналін розслабляє бронхи і завдяки цьому збільшує глибину дихання.
- **Шлунково-кишковий тракт (ШКТ).** Обидва гормони гальмують скорочення поздовжньої гладенької мускулатури ШКТ і стимулюють скорочення сфінктерів.
- **Обмін вуглеводів.** Адреналін викликає розпад глікогену печінки і тим самим збільшує кількість глюкози крові. Норадреналін майже не діє на обмін вуглеводів.

- **Обмін жирів.** Обидва гормони мають ліполітичну дію, що приводить до збільшення кількості вільних жирних кислот в плазмі.
- **Енергетичний обмін.** Обидва гормони стимулюють енергетичний обмін. Під впливом фізіологічних доз гормонів основний обмін збільшується приблизно на 30 %.
- **ЦНС.** Діє переважно адреналін. Він стимулює ретикулярну формацію, а оскільки ретикулярна формація визначає тонус кори головного мозку, то він викликає так звану реакцію активації.

Регуляція секреції адреналіну та норадреналіну здійснюється рефлекторно з участю симпатичної ланки автономної нервової системи. В умовах спокою секреція цих гормонів невелика, але вона суттєво зростає при збудженні різних вісцеро- та екстерорецепторів організму, особливо при реалізації стрес-реакції.

Приклади тестових завдань

1. Виділення гормонів кори наднирників регулюється адренокортикотропним гормоном аденогіпофізу. Які гормони виділяються наднирниками при дії останнього?
 - A. Глюкокортикоїди.
 - B. Андрогени.
 - C. Катехоламіни.
 - D. Мінералокортикоїди.
 - E. Простагландини.
2. У людини виник крововилив у клубочкову зону кори наднирника. Це спричинило зменшення виділення такого гормону:
 - A. Адреналіну.
 - B. Прогестерону.
 - C. Кортизолу.
 - D. Альдостерону.
 - E. Норадреналіну.
3. Адреналін використовується для подовження дії новокаїну під час інфільтраційної анестезії. З якою дією адреналіну пов'язаний цей ефект?
 - A. Пригнічення тканинних естераз.
 - B. Пригнічення функцій нервових закінчень і волокон.
 - C. Розширення судин.
 - D. Звуження судин.
 - E. Потенціювання дії новокаїну на рівні ЦНС.

Приклади ситуаційних задач

1. У хворого спостерігається виражена аутоімунна реакція організму. Вкажіть які гормони необхідно ввести хворому, щоб знизити концентрацію аутоімунних антитіл? Поясніть механізм їх дії.
2. У людини спостерігається зменшений діурез, гіпернатріємія, гіпокаліємія. Поясніть з гіперсекрецією якого гормону можуть бути пов'язані такі змін. Як регулюється секреція цього гормону?

Методична розробка № 7
ТЕМА: ПАТОЛОГІЯ НАДНИРНИКІВ

Мета заняття:

Знати:

- Ендокринні захворювання, пов'язані з порушенням секреції гормонів наднирників.

Вміти:

- Пояснити загальні механізми розвитку патології наднирників.

Теоретичні питання:

1. Гіперфункція кори наднирників. Причини, механізми розвитку, основні прояви.
2. Гіпофункція кори наднирників. Причини, механізми розвитку, основні прояви.
3. Гіпер- та гіпофункція мозкового шару наднирників. Причини, механізми розвитку, основні прояви.

Теоретичні відомості

Актуальність теми. У наднирниках відбувається вироблення ряду гормонів, які відіграють життєво важливу роль у підтриманні судинного тону, регуляції водно-електролітного, вуглеводного, ліпідного обмінів.

Зважаючи на сказане вище, майбутньому фахівцю надзвичайно важливо знати етіологічні чинники, що призводять до розвитку гіпо-, гіперфункції наднирникових залоз. Особливо небезпечним для життя є розвиток гострої недостатності наднирників. Тому розуміння механізмів розвитку основних проявів цієї ендокринної патології є необхідним для лікаря будь-якого фаху, враховуючи те, що патологія наднирникової регуляції призводить до виникнення патології з боку різноманітних органів та систем, як організму дорослої людини, так і дитини.

Типові форми патології наднирників поділяються на дві великі групи:

1. Гіперфункція органу.

Гіперфункція кори наднирників

-Гіперкортицизм (надлишок кортизолу)

-Гіперальдостеронізм (надлишкова секреція альдостерону)

-Адреногенітальний синдром (надлишковий синтез андрогенів)

Гіперфункція мозкової речовини наднирників

-Гіперкатехоламінемія (спостерігається при пухлині хромафінних клітин наднирників – феохромоцитомі).

2. Гіпофункція органу.

Проявляється гострою чи хронічною, тотальною чи парціальною недостатністю кори наднирників.

ГІПЕРКОРТИЦИЗМ – стан, який супроводжується підвищенням рівня глюкокортикоїдів, зокрема кортизолу.

Форми гіперкортицизму:

- Екзогенні (прийом препаратів ГКС);
- Ендогенні (пухлини наднирників чи аденогіпофізу).

Центральний гіперкортицизм – хвороба Іценко-Кушинга.

Етіологія: аденома гіпофізу, пухлина гіпоталамусу (надлишкова продукція кортиколиберину).

Патогенез: посилене утворення АКТГ призводить до надмірної стимуляції пучкової та сітчастої зон наднирників та їх двосторонньої гіперплазії.

↑ вміст у крові АКТГ та кортизолу.

Периферична форма гіперкортицизму – синдром Іценко-Кушинга.

Етіологія: кортикостерома – гормонально-активна пухлина кори наднирників, що розвивається з пучкової зони та продукує кортизол.

Патогенез: при синдромі Іценко-Кушинга продукція АКТГ за механізмом зворотного зв'язку пригнічена первинним надлишком глюкокортикостероїдів.

- рівень кортизолу у сироватці крові ↑
- рівень АКТГ ↓

Ятрогенний синдром Іценко–Кушинга.

Етіологія: розвивається при тривалому введенні в організм препаратів глюкокортикоїдів з лікувальною метою. При цьому, як правило, спостерігається гіпотрофія кори обох наднирників.



Фото. Ятрогенний синдром Іценко–Кушинга на фоні лікування ревматоїдного артриту.

Патогенез основних проявів гіперкортицизму:

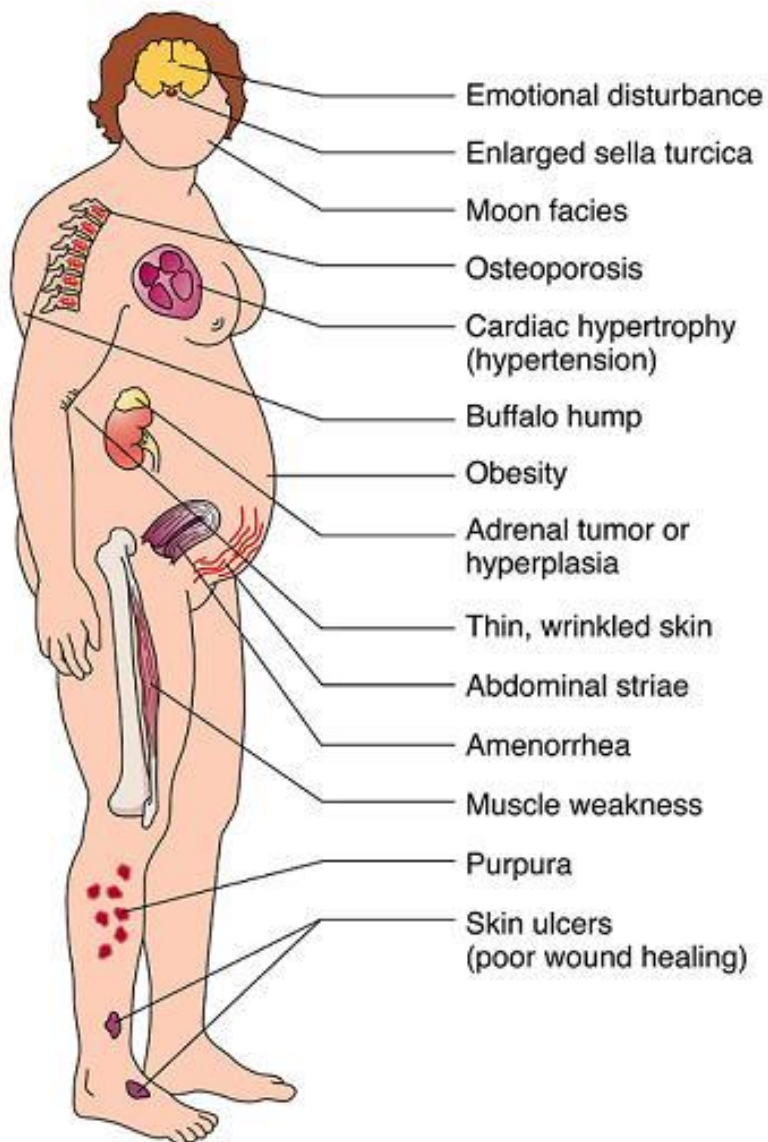
- **Артеріальна гіпертензія.** Виявляється у близько 75% пацієнтів. Причини: судинні ефекти кортизолу,) збільшення реабсорбції хлориду натрію у нирках, збільшення продукції альдостерону у клубочковій зоні кори наднирників (спостерігається при пухлинах, гіпертрофії кори наднирників з ураженням клубочкової та пучкової зон).
- **Специфічна зовнішність – «кушингоїд».** Спостерігається не менш ніж у 85-90% пацієнтів і є результатом ліпосинтетичної дії ГК. При надлишковому утворенні жиру відбувається його перерозподіл з накопиченням в області шиї («горб бізона»), живота та грудей при зменшенні жиру на кінцівках. Обличчя набуває округлу «місяцеподібну» форму.
- **М'язева слабкість та гіподинамія.** Спостерігається більш ніж у 80% пацієнтів. Причиною є гіпокаліємія, зменшення внутрішньоклітинного K^+ та збільшення внутрішньоклітинного Na^+ , зниження вмісту глюкози у мязевих волокнах (обумовлено контрінсулярним ефектом надлишку кортизолу), дистрофічні зміни скелетних м'язів.
- **Остеопороз.** Виявляється майже у 75% хворих. Причиною є інгібуючий ефект кортизолу на синтез колагену та всмоктування кальцію. Це обумовлює збільшення катаболізму білків кісткової тканини, гальмування протеосинтезу у кістках, порушення фіксації Ca^{2+} білковим матриксом кістки.
- **Гіперглікемія – «стероїдний діабет».** Виявляють у 75% хворих. Причина – контрінсулярні ефекти надлишку кортизолу.
- **Стрії на шкірі** – червоно-багрові чи фіолетові «полоси розтягнення», які з'являються на шкірі живота, плечей, стегон, молочних залоз. Спостерігаються більш ніж у половини пацієнтів. Причини: активація катаболізму білків та пригнічення протеосинтезу у шкірі, що веде до дефіциту у ній колагену, еластину та інших білків, що формують структуру шкіри. Багрянний колір стрій обумовлений застоєм венозної крові у мікросудинах клітковини.
- **Зниження резистентності організму до інфекцій.** Гальмування синтезу білка, у крові зменшується рівень антитіл. Гальмування розвитку запалення, зменшують синтез ендопірогенів.
- **Стероїдна пептична виразка.** Кортизол гальмує утворення простагландинів, які мають мембраностабілізуючий ефект.
- **Гірсутизм.**



Фото. Багряні стрії на шкірі як прояв порушення білкового синтезу



Фото. Типовий вигляд хворих на хворобу / синдром Кушинга, «місяцеподібне» обличчя – «Кушінгоїд».



Мал. Ознаки гіперкортицизму. https://www.physio-pedia.com/Cushing%27s_Syndrome

ГПЕРАЛЬДОСТЕРОНІЗМ – стан, який характеризується тривалою надлишковою секрецією альдостерону.

Розрізняють дві форми: **первинний та вторинний гіперальдостеронізм.**

Первинний гіперальдостеронізм

Етіологія:

- гормонально-активна пухлина з клубочкової зони – альдостерома
- ідіопатична двостороння вузлова гіперплазія кори наднирників.

При цих станах розвивається **синдром Кона** – розлад, який характеризується надмірною секрецією альдостерону та проявляється головним болем, поліурією, слабкістю, АГ, гіпокаліємічним алкалозом, гіперволемією.

Вторинний гіперальдостеронізм

Етіологія:

Посилена продукція альдостерону пов'язана з активацією ренін-ангіотензинової системи:

- зниження перфузії нирок;
- артеріальна гіповолемія, набряки.

Патогенез проявів первинного гіперальдостеронізму:

- **АГ.** Пов'язана із **збільшенням вмісту натрію** в плазмі крові (гіперосмія), що обумовлює ланцюгову реакцію у патогенезі: активація осморорецепторів та стимуляція секреції АДГ, підвищення реабсорбції рідини у дистальних відділах канальців нирок, пропорційне гіперосмії збільшення ОЦК у звуженому судинному руслі, підвищення серцевого викиду та збільшення АТ.

- **Гіпокаліємія** (посилена секреція іонів калію в канальцях нирок). Порушення діяльності збудливих органів і тканин (порушення роботи серця, міастенія, гіпотонія, судоми).

- **Зниження активності реніну в плазмі крові.** Причина: пригнічення активності РААС в умовах гіперальдостеронізму та гіперволемії.

- **Зміна показників сечі.** Причина: гіпостенурія (через низький вміст Na^+ у сечі), олігурія на початковому етапі хвороби (через підвищену реабсорбцію Na^+), поліурія та ніктурія на наступних етапах хвороби, протеїнурія (через дистрофію епітелію ниркових канальців та гіпосенситизацію рецепторів епітелію канальців нирок до АДГ внаслідок зниження рівня K^+ у клітинах. Цим пояснюється відсутність збільшення ОЦК.

- **Зниження гостроти зору.** Причина: порушення кровопостачання сітківки ока у зв'язку із змінами в її мікросудинах і розладами мікроциркуляції (ішемія, стаз).

- **Негазовий гіпокаліємічний алкалоз.** Причина: посилення ацидогенезу в дистальних звивистих канальцях нефронів;

Прояви вторинного гіперальдостеронізму:

- Підвищення активності реніну плазми крові.

- Інші прояви, аналогічні тим, які спостерігаються при первинному альдостеронізмі.

АДРЕНОГЕНІТАЛЬНИЙ СИНДРОМ (вроджена дисфункція кори наднирників, гіперплазія) – типова форма патології, яка характеризується дисфункцією кори наднирників (надмірною секрецією андрогенів) та проявляється ознаками вірилізації.

Практично всі випадки адреногенітального синдрому – вроджені. Може зустрічатися у обох статей. Призводить до розвитку передчасного статевого дозрівання.

Етіопатогенез:

Характерною причиною є недостатність одного з ферментів, необхідних для синтезу кортизолу та альдостерону. Дефіцит кортизолу стимулює вироблення АКТГ, що призводить до гіперплазії кори наднирників та надлишкової продукції АКТГ-залежних стероїдів, синтез яких при даній нестачі ферментів не порушений (в основному наднирникових андрогенів: дегідроепіандростерону, андростендіону, тестостерону).

Розрізняють дві основні форми:

- вроджена вірилізуюча гіперплазія кори наднирників, пов'язано з генетичним дефектом систем біосинтезу глюко- та мінералокортикоїдів – 95% випадків.
- гормоно-активна пухлина – андростерома.

Патогенез проявів адреногенітального синдрому:

- **Вроджена вірилізація зовнішніх статевих органів у дівчат** (пенісоподібний клітор, збільшення великих статевих губ). Внутрішні статеві органи не змінені. Причина вірилізації: надлишок в організмі андрогенів, які викликають маскулінізацію зовнішніх геніталій.

- **Макросомія** (збільшення ваги та зросту новонароджених). У перші роки життя хворі діти ростуть швидше, ніж їх однолітки. Однак у 12-14 років відбувається припинення епіфізарного росту трубчатих кісток, і діти залишаються низькорослими з непропорційною тілобудовою, сильно розвиненою мускулатурою. Причина: анаболічна дія надлишку андрогенів.

- **Гірсутизм** – ріст волосся на тілі за чоловічим типом – рання ознака вірилізму, може з'явитися у віці 2-5 років у вигляді надлишкового оволосіння на обличчі, пахвах, на грудях, спині, кінцівках.

- **Маскулінізація** – розвиток вторинних чоловічих статевих ознак у осіб жіночої статі. Проявляється атрофією молочних залоз, аменореєю, тілобудовою за чоловічим типом, низьким голосом, зміною поведінки.



Фото.

Пацієнтка С., 42 роки, зріст 146 см. Тілобудова за чоловічим типом, голос низький, виражена мускулатура, широка грудна клітка, неповна лисина, гірсутизм. У пацієнтки у віці 6 років виникли ознаки передчасного статевого дозрівання, у 8 років припинився ріст (передчасне закриття епіфізів).

ГІПЕРФУНКЦІЯ МОЗКОВОГО ШАРУ НАДНИРНИКІВ - пухлина хромафінних клітин – **феохромочитома**.

Патогенез:

Проявляється артеріальною гіпертензією, тахікардією, екстрасистолією, миготінням передсердь, гіперглікемією, гіперліпацидемією, гіпертермією.

Під час пароксизмів проявляється запамороченням, головним болем, галюцинаціями, підвищеною збудливістю нервової системи, судомами, блідістю.

ГІПОКОРТИЦИЗМ – недостатність кори наднирників.

Кортикоїдна недостатність може бути:

- **тотальною**, коли випадає дія всіх гормонів,
- **частковою** – при випадінні активності одного з гормонів кори наднирників.
- **госта,**
- **хронічна** – хвороба Адісона.

Етіологія:

- Первинний гіпокортицизм (захворювання наднирників);
- Вторинний гіпокортицизм (порушення стимуляції наднирників внаслідок дефіциту АКТГ).

Хронічна недостатність кори наднирників – хвороба Аддісона

Етіологія:

- двосторонній туберкульозний процес, метастази пухлин, токсичні ураження наднирників;
- ідіопатична атрофія наднирників аутоімунного походження (аутоімунний адреналіт) – 80% випадків.
- центральні форми недостатності функції наднирників обумовлені дефіцитом АКТГ внаслідок ушкодження аденогіпофіза та гіпоталамуса.

Ятрогенна форма хвороби Аддісона або «синдром відміни кортикостероїдів». Причина: припинення введення в організм кортикостероїдів після тривалого їх використання з лікувальною метою. Патологія обумовлена тривалим пригніченням функції гіпоталамо-гіпофізарної системи і атрофією кори наднирників.

Патогенез проявів:

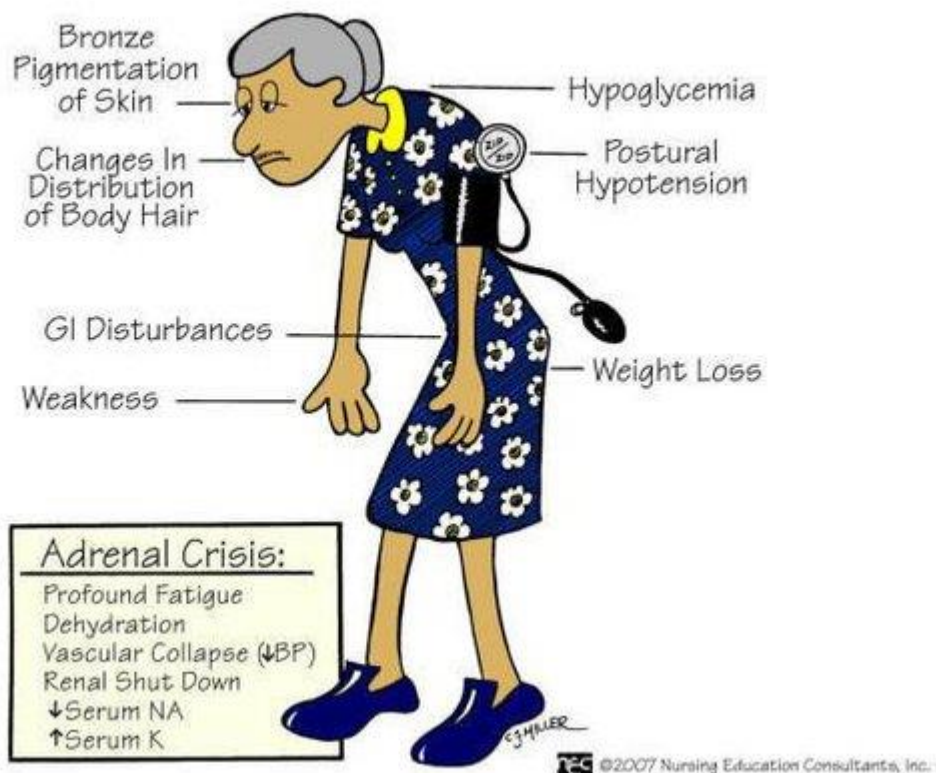
- **М'язева слабкість:** пов'язана з порушенням електролітного балансу (при дефіциті альдостерону), гіпоглікемією (дефіцит ГКС), зменшення м'язової маси (внаслідок дефіциту андрогенів);
- **Артеріальна гіпотензія:** пов'язана з гіпонатріємією, випадінням ефектів ГКС;
- **Розлади травлення:** пов'язані з недостатньою секрецією травних соків, інтенсивним виділенням слизовою оболонкою кишечника іонів натрію, що призводить до профузних проносів, а також сприяє гіпогідратації; механізми мальабсорбції: екскреція надлишкової кількості Na^+ у просвіт кишечника (у зв'язку з гіпоальдостеронізмом), що призводить до підвищення осмоляльності кишкового вмісту. Це викликає транспорт рідини у кишечник і так званий осмотичний пронос.
- **Поліурія.** Причина: зниження реабсорбції рідини у канальцях нирок внаслідок гіпоальдостеронізму.
- **Гіперпигментація шкіри та слизових:** характерна для первинної наднирникової недостатності, при якій гіпофіз не уражений. Причина: підвищення секреції АКТГ та МСГ, за принципом негативного зворотнього зв'язку.



Фото. Гіперпигментація шкіри та слизових при хворобі Аддісона

- **Зменшення оволосіння тіла.** Причина: нестача наднирникових андрогенів.

ADDISON'S DISEASE



Мал. Типові ознаки хвороби Аддісона <https://www.pinterest.ca/pin/11470174023736771/>

Первинна гостра недостатність кори наднирників

Етіологія:

- травма наднирників;
- масивний крововилив у наднирники з пошкодженням кори (травма, терапія антикоагулянтами, ДВЗ синдром) – синдром Уотерхауза-Фрідеріксена;
- видалення наднирника, пухлинний процес.

Патогенез:

- прогресуюча мязева слабкість;
- важка артеріальна гіпотензія;
- диспепсичні прояви.

Смерть настає від гострої недостатності кровообігу.

Приклади тестових завдань

1. Після перенесеного сепсису у хворої 27 років з'явився бронзовий колір шкіри, характерний для аддісонової хвороби. Механізм гіперпігментації полягає в підвищенні секреції гормону:

- A. Меланоцитстимулюючого.
- B. Соматотропного.
- C. Гонадотропного.
- D. В-ліпотропного.
- E. Тиреотропного.

2. Хворому з ревматоїдним артритом тривалий час вводили гідрокортизон. У нього з'явилися гіперглікемія, поліурія, глюкозурія, спрага. Ці ускладнення лікування є наслідком активації процесу:

- А. Гліконеогенезу.
- В. Глікогенолізу.
- С. Глікогенезу.
- Д. Гліколізу.
- Е. Ліполізу.

3. У хворої з феохромоцитомою після психічного навантаження виникає тахікардія, підвищується артеріальний тиск, з'являється різкий біль у надчрепній ділянці. Ці приступи можна пояснити:

- А. Масивним викидом катехоламінів наднирниками.
- В. Звільненням норадреналіну симпатичними нервами.
- С. Активацією вегетативних ядер гіпоталамуса.
- Д. Збільшенням секреції тиреоїдних гормонів.
- Е. Підвищенням синтезом адренкортикотропного гормону.

Приклади ситуаційних задач

1. У хворого з аденомою кори наднирників спостерігається підвищення артеріального тиску, гіперглікемія, відкладання жиру на обличчі та тулубі.

- 1. Яка патологія у хворого?
- 2. Вкажіть причини та механізми розвитку вказаних ознак.

2. Чоловік, 40 років, звернувся до лікаря зі скаргами на зниження зору, періодичний головний біль, підвищення артеріального тиску, поліурію. АТ – 130/110 мм.рт.ст. Електроліти крові: Na – 175 ммоль/л, К - 2,8 ммоль/л.

- 1. Яка патологія у хворого?
- 2. Вкажіть причини та механізми розвитку вказаних ознак.

Методичні вказівки № 8
ТЕМА: ЕНДОКРИННА ФУНКЦІЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ТА
ПРИЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗ

Мета заняття:

Знати:

- Фізіологічні ефекти тиреоїдних гормонів та механізми регуляції їх рівня у крові людини.
- Фізіологічні ефекти тиреокальцитоніну та механізми регуляції його секреція.
- Фізіологічні ефекти та механізм дії паратгормону і кальцитріолу.

Вміти:

- Намалювати схему регуляції обміну іонів кальцію.

Теоретичні питання:

1. Гормони щитоподібної залози, механізми їх секреції та впливу на клітини-мішені.
2. Фізіологічні ефекти йодованих гормонів щитоподібної залози та регуляція їх секреції.
3. Роль гормонів у забезпеченні та регуляції психічного, фізичного росту та розвитку організму.
4. Паратгормон, його фізіологічні ефекти та регуляція секреції.
5. Гормони, які регулюють кальцієвий гомеостаз (прищитоподібних залоз, щитоподібної залози, вітамін Дз).

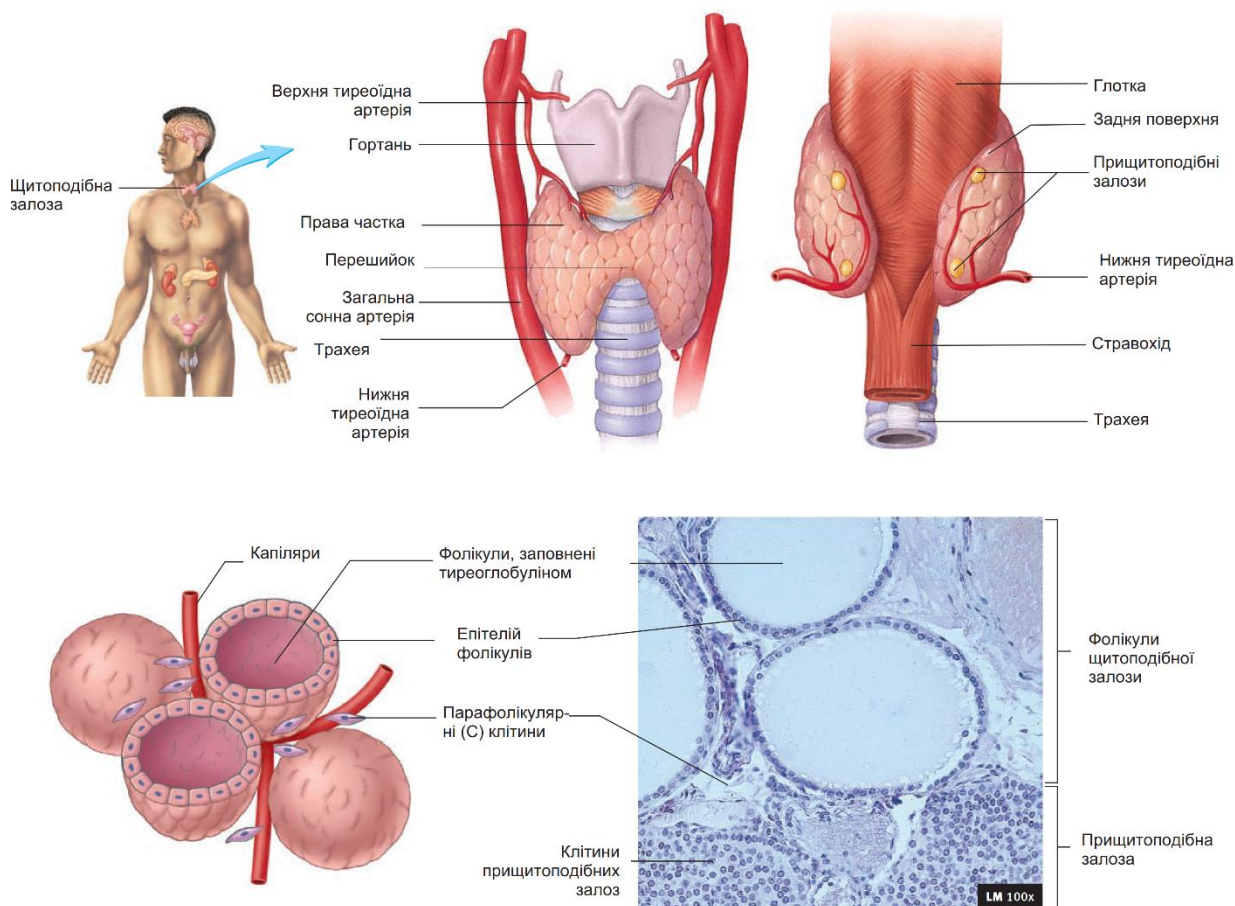
Теоретичні відомості

Механізми секреції та впливу на клітини-мішені йодованих гормонів щитоподібної залози.

Одна з найбільших ендокринних залоз організму є щитоподібна залоза. Її маса становить близько 20 грам. Щитоподібна залоза складається із двох часток, що з'єднані вузьким перешийком, і розміщена на трахеї трохи нижче гортані (мал.4.8.) Залоза є добре васкуляризованою, для неї характерне одне з найбільших співвідношень кровопостачання на один грам тканини серед усіх органів людського організму. Щитоподібна залоза складається з багатьох ацинусів (фолікулів). Кожен фолікул оточений одним шаром клітин і заповнений білком тиреоглобуліном у вигляді колоїдного розчину. За межами фолікул у тканині щитоподібної залози розкидані парафолікулярні С-клітини, які секретують в кров гормон білкового походження – **кальцитонін**, що регулює рівень іонів кальцію у плазмі. Гормони **тироксин (Т₄)** та **трийодтиронін (Т₃)** синтезуються в колоїді шляхом йодування, а також конденсації молекул тирозину, з'єднаних пептидним зв'язком з тиреоглобуліном. У складі тиреоглобуліну заходяться два йодовмісні гормони Т₄ і Т₃. За хімічною будовою вони відрізняються тільки кількістю атомів йоду в їх молекулі. Вплив на клітини-мішені цих гормонів є однаковий, але фізіологічна активність Т₃ приблизно у 10 разів вища, ніж Т₄ за рахунок вищої спорідненості до рецепторів. Йодовані тиреоїдні гормони впливають практично

на всі тканини й органи. Механізм їх дії пов'язаний з впливом на рецептори у ядрі клітин-мішеней. Це, в свою чергу, активує транскрипцію і-РНК і біосинтез у клітині ферментів, що змінюють її функцію.

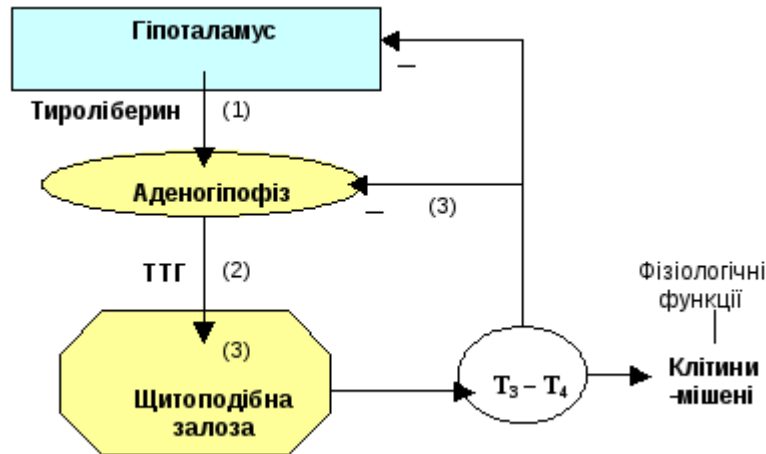
Амінокислота тирозин, що необхідна для біосинтезу гормонів T_4 і T_3 , може синтезуватися у печінці, тому суттєвий вплив на їх утворення має дефіцит йоду. Мінімальне добове поглинання йоду, яке підтримує нормальну діяльність щитоподібної залози, становить у дорослих 150 мкг. Якщо поглинання йоду з їжею є меншим 50 мкг/добу, то синтез тиреоїдних гормонів стає недостатнім, і їх секреція зменшується. Як наслідок збільшеної секреції тиреотропного гормону (ТТГ) виникає гіпертрофія щитоподібної залози, зумовлюючи йододефіцитний зоб. Такий «ендемичний зоб» відомий з давніх часів і був поширений у Центральній та Східній Європі, на територіях, де йод вимивається з ґрунту дощами, тому продукти харчування містили мало цього елемента.



Мал.4.8. Анатомія та гістологія щитоподібної та прищитоподібних залоз.
Реконструйовано із: The Seely's Principles of Anatomy and Physiology - 2th ed. - p.441.

© 2017, В.П. Фекета. Фізіологія людини для лікарів

Секреція йодованих гормонів в кров регулюється тиретропним гормоном гіпофізу, утворення якого збільшується під впливом гіпофізотропного тиреоліберину і зменшується завдяки механізму зворотного зв'язку через дію вільних T_4 і T_3 , що циркулюють у крові (мал.1).



Мал 1. Регуляція секреції йодованих гормонів щитоподібної залози.

Фізіологічні ефекти йодованих гормонів щитоподібної залози

1. **Вплив на нервову систему та процеси росту і диференціювання тканин.** Тиреоїдні гормони збільшують активність зв'язаної з мембраною Na-K-АТФ-ази в багатьох тканинах. T_3 і T_4 посилюють секрецію СТГ у аденогіпофізі та IGF-I у печінці, що сприяє процесам росту та формоутворення у більшості тканин, зокрема у ЦНС. Деякі дії тиреоїдних гормонів на головний мозок є вторинні та пов'язані зі збільшенням відповіді на катехоламіни і закономірним зростанням активування ретикулярної системи. Ці гормони також діють на розвиток мозку. Вони найбільше впливають на такі ділянки ЦНС, як кора мозку та базальні ганглії. Нестача тиреоїдних гормонів під час розвитку організму спричинює розумову затримку, моторну ригідність та глухонімоту. Тому, в умовах дефіциту йодованих тиреоїдних гормонів порушується як ріст скелету, так і формування структур ЦНС, що призводить до сповільнення розумових процесів та розвитку у дітей хвороби, яка називається **кретинізм**. У випадку збільшення їх секреції при гіпертиреозі виникає прискорення розумових процесів, дратівливість та невгамовність.
2. **Вплив на енергетичний обмін та теплопродукцію.** Цей ефект реалізується через активацію ферментів, що каталізують аеробне окислення всіх видів речовин у мітохондріях. В результаті у клітині утворюється більша кількість АТФ та зростає основний обмін. Побічним наслідком посилення енергетичного обміну є теплопродукція, яку прийнято називати **калоригенним ефектом** йодованих тиреоїдних гормонів. Цей ефект пояснює постійну субфебрильну температуру у хворих з гіперпродукцією T_3 і T_4 . Деякі з теплоутворювальних впливів тиреоїдних гормонів виникають внаслідок метаболізму жирних кислот, які вони мобілізують.

3. **Вплив на обмін білків, жирів та вуглеводів.** Цей вплив залежить від концентрації вільних гормонів у крові. Так, у невисоких концентраціях T_3 і T_4 посилюють перетворення глюкози у глікоген, стимулюють біосинтез білків і практично не впливають на обмін жирів. Однак при гіперсекреції цих гормонів і їх високій концентрації в крові спостерігається розпад глікогену на глюкозу, гідроліз білків та жирів і окислення продуктів гідролізу в мітохондріях. Шкіра містить багато білків, з'єднаних з полісахаридами, гіалуроновою кислотою та хондроїтинсульфатом. У разі гіпотиреоїдизму ці комплекси накопичуються, сприяючи утриманню води і утворенню характерної набряклості шкіри (мікседеми). Після введення тиреоїдних гормонів білки метаболізують, збільшується діурез, зникають симптоми мікседеми.
4. **Реактогенна дія по відношенню до катехоламінів** реалізується завдяки збільшенню кількості адренорецепторів у клітинах під впливом йодованих гормонів. При цьому клітини мішені відповідають посиленими реакціями навіть на фізіологічні концентрації адреналіну та норадреналіну. Тому, при гіперсекреції T_3 і T_4 спостерігаються симптоми, аналогічні тим, що виникають при перезбудженні симпатичного відділу АНС (пітливість, тремор, тахікардія, підвищена збудливість).
5. **Вплив на серцево-судинну систему** проявляється тахікардією, підвищенням артеріального тиску, периферичною вазодилатацією. Ці ефекти пояснюються тим, що тиреоїдні гормони збільшують кількість та спорідненість бета-адренергічних рецепторів у серці, посилюючи його чутливість до іно- та хронотропної дії катехоламінів, а також від прямої дії йодованих гормонів на міокард в напрямку посилення окислення субстратів у кардіоміоцитах. Підвищений кровотік у шкірі сприяє виділенню надлишкового тепла в зовнішнє середовище.

Фізіологічна роль кальцитоніну та регуляція його секреції.

Кальцитонін – це гормон, який секретується парафолікулярними С-клітинами щитоподібної залози. За хімічною природою відноситься до поліпептидів (містить 32 амінокислотні залишки). Механізм дії гормону реалізується через систему вторинних месенджерів (аденілатциклазну систему). Клітинами-мішенями для кальцитоніну є кістки та нирки. Функція остеокластів при дії гормону пригнічується, що зменшує резорбцію кісток і транспорт іонів кальцію із кістки в кров. Одночасно зменшується транспорт у кров фосфатів. Кальцитонін також діє на епітелій каналців нефрону, пригнічуює реабсорбцію Ca^{2+} та фосфатів із первинної сечі в кров. Інтегральним ефектом дії гормону є зниження рівня іонів кальцію та фосфатів у крові. Останніми дослідженнями встановлено, що кальцитонін не впливає на всмоктування цих іонів з тонкої кишки.

У фізіологічних умовах роль кальцитоніну в регуляції рівня іонів кальцію крові незначна, оскільки цей рівень регулюється переважно паратгормоном та кальцитріолом. Вважається, що кальцитонін запобігає різкому підвищенню концентрації Ca^{2+} в крові після прийому багатої на цей мікроелемент їжі.

Існують гіпотези про те, що цей гормон підтримує структурну цілісність кісток при вагітності та у періоди росту організму, коли потреба в іонах кальцію є особливо великою. Однак, згідно клінічних спостережень, гормональні пухлини, щитоподібної залози з гіперсекрецією кальцитоніну суттєво не впливають на рівень Ca^{2+} і фосфатів крові, що узгоджується із поглядами про відносно несуттєву роль цього гормону у гомеостазі кальцію в організмі.

Регуляція секреції кальцитоніну забезпечується негативним зворотним зв'язком з рівнем Ca^{2+} крові. Головним стимулом до секреції цього гормону є підвищення концентрації Ca^{2+} в крові.

Паратгормон, його фізіологічні ефекти та регуляція секреції.

Паратгормон – це гормон прищитоподібних залоз, що розташовані на задній поверхні латеральних часток щитоподібної залози, вони представлені двома парами овальних структур діаметром 4-6 мм і вкриті сполучнотканинною капсулою. У 15-20% людей зустрічаються не 2, а 3-4 пари залоз. Разом з кальцитоніном щитоподібної залози та гормоном нирок кальцитріолом (похідне вітаміну D_3) **паратгормон** регулює концентрацію іонів кальцію та фосфатів у крові. За хімічною природою паратгормон відновиться до поліпептидів (містить 84 амінокислотні залишки). Механізм дії гормону реалізується через систему вторинних месенджерів (аденілатциклазну систему).

Інтегральним фізіологічним ефектом паратгормону є підвищення рівня іонів кальцію і одночасне зниження рівня фосфатів крові. Цей ефект досягається за рахунок прямої дії гормону на кістки та епітелій нирки, а також за рахунок непрямої стимуляції всмоктування кальцію із шлунково-кишкового тракту, опосередкованої кальцитріолом. У кістковій тканині паратгормон посилює функцію остеокластів і одночасно пригнічує функцію остеобластів, сприяючи резорбції кісткової тканини, виходу іонів кальцію і фосфатів в міжклітинний простір та їх транспорту в кров. На рівні ниркових каналців гормон посилює реабсорбцію іонів кальцію із первинної сечі в кров і одночасно пригнічує реабсорбцію фосфатів, сприяючи їх виведенню з кінцевою сечею. В результаті рівень вільного кальцію в крові зростає, а втрата фосфатів запобігає надлишковому зв'язуванню ними іонів Ca^{2+} у плазмі. Паратгормон також збільшує в нирках утворення гормону кальцитріолу із вітаміну D_3 , а це посилює всмоктуванню аліментарного кальцію із кишки. При гіпосекреції паратгормону виникають гіпокальціємія та гіперфосфатемія, що приводить до підвищення збудливості нервової та м'язової тканин, внаслідок чого виникають спазми та судоми скелетної мускулатури, порушення дихання аж до зупинки, ментальні розлади у вигляді підвищеної збудливості та параної. Гіперсекреція паратгормону характеризується гіперкальціємією та гіпофосфатемією, що приводить до зменшення збудливості нервової та м'язової тканин та відповідно слабкості м'язів, розвитку таких неврологічних розладів, як гіпорексія, погіршення пам'яті та депресії. Можливе утворення солей кальцію в нирках та розвиток сечокам'яної хвороби, остопороз і схильність до переломів при незначних травмах.

Регуляція секреції паратгормону досягається негативним зворотним зв'язком між рівнем іонів кальцію крові та секреторною активністю прищитоподібних залоз. Якщо цей рівень зменшується, то секреція паратгормону зростає і, навпаки, при збільшенні концентрації кальцію в крові секреція паратгормону зменшується. Описаний вище механізм регуляції рівня Ca^{2+} в крові є основним, незважаючи на гомеостатичну дію по відношенню до іонів кальцію кальцитоніну, роль якого у регуляції концентрації кальцію вважається незначною. Це підтверджується клінічними спостереженнями, згідно яких суттєві розлади у гомеостазі іонів кальцію настають тільки при помилковому хірургічному видаленню прищитоподібних залоз, або ж гормональних пухлинах цих залоз. Вітамін D_3 важливий для регуляції не стільки рівня кальцію в крові, скільки – його балансу в організмі.

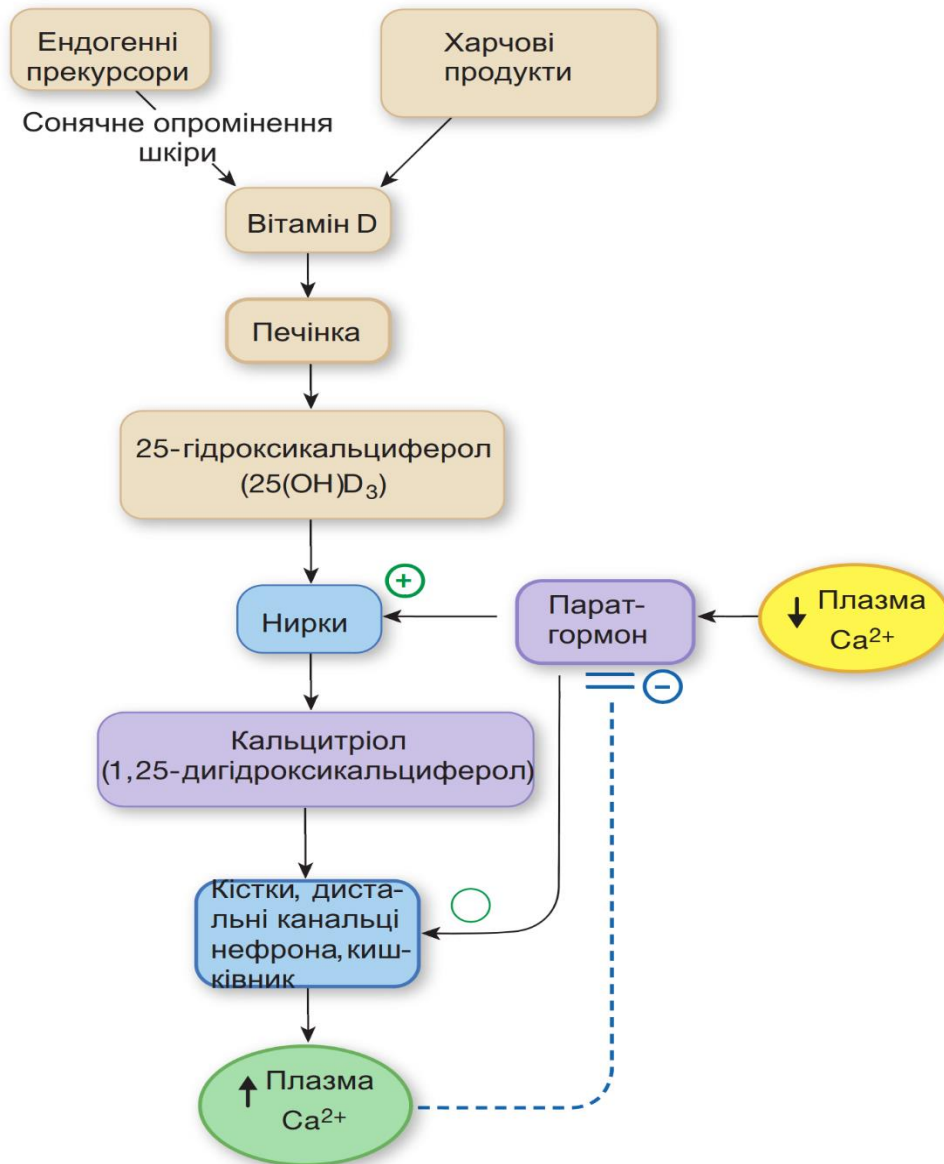
Вітамін D_3 та його роль у гомеостазі кальцію в організмі.

Вітамін D_3 , який ще називають холекальциферолом, утворюється в шкірі під впливом сонячного світла з 7-дегідрохолестеролу. Реакція полягає у швидкому утворенні провітаміну D_3 , який згодом повільніше перетворюється у вітамін D_3 . Вітамін D_3 транспортується в плазмі у зв'язаній з глобуліном формі. У печінці вітамін D_3 перетворюється в 25-гідроксихолекальциферол, а той у клітинах каналців нирок – в активний метаболіт 1,25-дигідроксихолекальциферол, який ще називають **кальцитріолом**. За хімічною природою кальцитріол є стероїдом.

Фізіологічні ефекти кальцитріолу пов'язані з посиленням абсорбції Ca^{2+} з кишки та реабсорбції Ca^{2+} в нирках. Також, він діє на кістки, де мобілізує Ca^{2+} та PO_4^{3-} , збільшуючи кількість зрілих остеокластів, а також стимулює остеобласти, проте кінцевим результатом є мобілізація Ca^{2+} . Нестача вітаміну D_3 спричинює порушення кальцифікації кісткового матриксу та хворобу, що називається рахітом у дітей та остеомаліцією у дорослих. У різко вираженому стані у дітей рахіт зумовлює слабкість та вигини опорних кісток, зубні дефекти та гіпокальціємію. В дорослих цей стан є менш помітний і найчастіше спричинений недостатньою кількістю сонячного проміння та недостатнім споживанням провітамінів.

Регуляція утворення кальцитріолу в нирках відбувається за механізмом зворотніх зв'язків з вмістом Ca^{2+} та PO_4^{3-} у плазмі. Його утворення прискорює паратгормон, і коли рівень Ca^{2+} в плазмі низький, то секреція паратгормону збільшується. Якщо ж рівень Ca^{2+} у плазмі високий, то кальциферолу утворюється мало.

Регуляція гомеостазу кальцію в організмі



Мал.4.10. Ендокринна регуляція гомеостазу кальцію в організмі людини.

Реконструйовано із: Human Physiology. An Integrated Approach/ Silvethorn D.U. - 5th ed. - p.775.

© 2017, В.П. Фекета. Фізіологія людини для лікарів

Приклади тестових завдань

1. Дитині першого року життя лікар призначив вітамін D. Які іони будуть посилено всмоктуватися в травному тракті при застосуванні цього вітаміну?
 - A. Кальцію.
 - B. Кальцію та фосфатів.
 - C. Фосфатів.
 - D. Калію.
 - E. Натрію та хлору.
2. У нирках досліджуваного збільшена реабсорбція іонів кальцію і зменшена — фосфатних іонів. Вплив якого гормону спричинив такі зміни?
 - A. Тирокальцитоніну.
 - B. Гормональної форми вітаміну D3.
 - C. Паратгормону.
 - D. Альдостерону.
 - E. Вазопресин.
3. Чоловік 38 років, мешканець гірської місцевості, звернувся до лікаря зі скаргами на підвищену втомлюваність та сонливість, одутлість обличчя. При обстеженні виявлено, що основний обмін нижче належного на 30%, артеріальний тиск 90/50 мм.рт.ст. Діурез – 1000 мл. Концентрація якого з мікроелементів в плазмі крові знижена?
 - A. Заліза.
 - B. Міді.
 - C. Йоду.
 - D. Алюмінію.
 - E. Магнію.

Приклади ситуаційних задач

1. Під час операції у хворого помилково була видалена ендокринна залоза, що призвело до зниження вмісту іонів кальцію в крові. Яка це залоза? Вкажіть основні фізіологічні ефекти гормону цієї залози.
2. Батьки привели на прийом до ендокринолога хлопчика 14 років. Лікар відмітив відставання в зрості дитини, непропорційну будову тіла, затримку розумового розвитку. Про порушення функції якої ендокринної залози слід думати, перш за все, у цьому випадку? Які фізіологічні ефекти гормонів цієї ендокринної залози?

Методична розробка № 9

ТЕМА: ПАТОЛОГІЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Мета заняття:

Знати:

- Знати механізми дії гормонів щитоподібної залози.
- Знати основні причини та механізми розвитку порушень при патології щитоподібної залози.

Вміти:

- Пояснити причини виникнення та механізми розвитку основних порушень при гіперфункції щитоподібної залози. Навести відповідні приклади.
- Розкрити причини та механізми розвитку основних порушень при гіпофункції щитоподібної залози.

Теоретичні питання:

1. Гіпертиреоз. Етіологія. Механізми порушення обміну речовин. Особливості функціонування різних органів та систем. Механізми розвитку клінічних симптомів. Роль імунних механізмів у розвитку дифузного токсичного зобу.
2. Гіпотиреоз. Причини виникнення, патогенез. Механізми розвитку основних проявів. Обмінні порушення при гіпотиреозі. Гіпотиреоз у дітей. Етіологія, патогенез, прояви, наслідки.

Теоретичні відомості

Актуальність теми. Ріст патології щитоподібної залози спостерігається в усіх економічно розвинутих країнах, в Україні вона займає одне з провідних місць. Основними причинами її виникнення є дія іонізуючого випромінювання, дефіцит йоду в організмі, генетична схильність, тощо.

Захворювання щитовидної залози це стани, які супроводжуються:

- **ГІПЕРТИРЕОЗОМ** – надлишковим виділенням тиреоїдних гормонів;
- **ГІПОТИРЕОЗОМ** – недостатнім виділенням тиреоїдних гормонів.

ГІПЕРТИРЕОЗ

Первинний гіпертиреоз – розвивається в результаті захворювання щитовидної залози:

- дифузний токсичний зоб;
- гіперфункціональний багатовузловий зоб;
- гіперфункціональна аденома щитовидної залози;
- йод-індукований гіпертиреоз.

Вторинний гіпертиреоз – розвивається внаслідок патологічних процесів, що відбуваються за межами щитовидної залози:

- TSH-секретуюча пухлина гіпофізу.

ДИФУЗНИЙ ТОКСИЧНИЙ ЗОБ (ХВОРОБА ГРЕЙВСА-БАЗЕДОВА)

Дифузний токсичний зоб – генетичне аутоімунне захворювання з вродженим дефектом у імунній системі, обумовлене підвищеною секрецією щитовидною залозою гормонів тироксину та трийодтироніну, та яке характеризується змінами у першу чергу серцево-судинної та нервової системи. Внаслідок ізольованого дефекту імунного надзору у таких хворих синтезуються стимулюючі щитовидну залозу імуноглобуліни, які специфічно реагують з антигенами щитовидної залози. Такі тиреоїдстимулюючі антитіла позначають як TSIg. Їх дія на щитовидну залозу майже повністю співпадають з ефектом тиреотропіну, з рецепторами до якого ці імуноглобуліни і взаємодіють. Ефект проявляється швидше і більш тривалий час. Вважають, що у хворих на базедову хворобу є генетично-обумовлений дефект певної популяції Т-супресорів, що призводить до посиленого розмноження клону В-лімфоцитів, які продукують TSIg-антитіла.

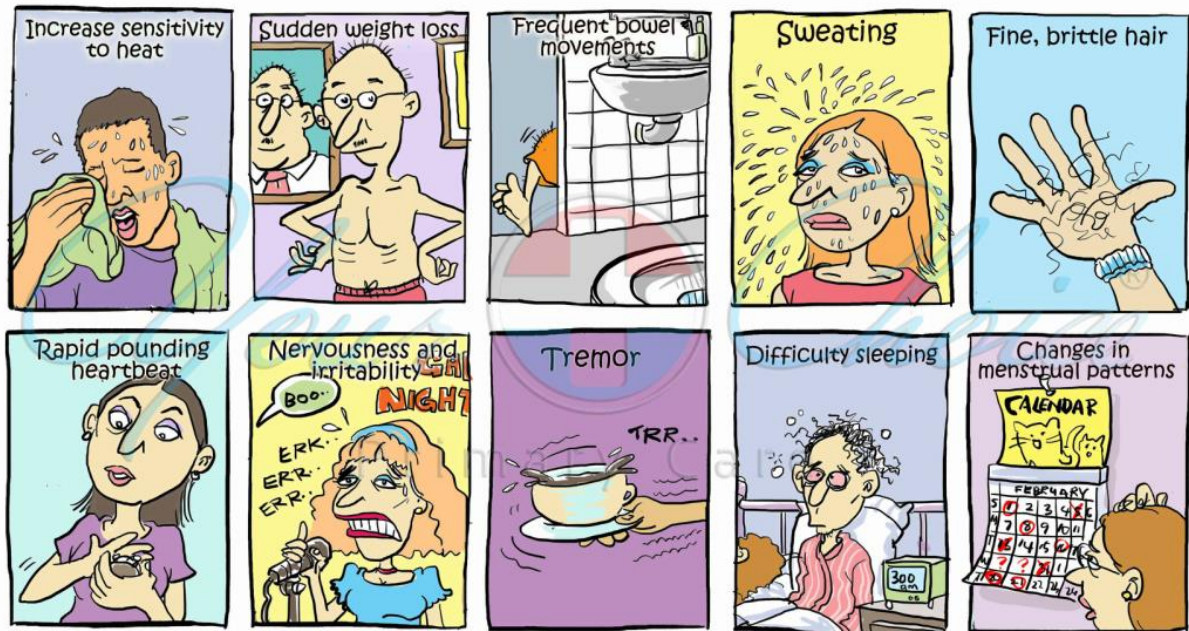
Патогенез проявів симптомів дифузного токсичного зобу

- 1. Зоб** – збільшення розмірів залози - гіперплазія тканинних елементів залози.
- 2. Тахікардія** – до 120-150/хв, пароксизмальна шлуночкова тахікардія - пряма чи опосередкована дія через катехоламіни великих концентрацій тиреоїдних гормонів на міокард → посилення розпаду білків, підвищення протреби міокардом кисню.
- 3. Зростання хвилинного об'єму крові** - за рахунок збільшення ЧСС.
- 4. Розвиток серцевої недостатності** - некрозогенна дія надлишку катехоламінів, енергетичний дефіцит, неможливість розвитку гіпертрофії міокарду в умовах гальмування синтезу білка.
- 5. Артеріальна гіпертензія** (підвищення систолічного тиску при нормальному діастолічному) - збільшення серцевого викиду при одночасному збільшенні ОЦК.
- 6. Екзофтальм** - підвищення тону м'язів очей на фоні посилення симпатичних впливів, збільшення об'єму ретробульбарної клітковини за рахунок накопичення у ній мукополісахаридів.
- 7. Інші очні симптоми:** симптом Грефе (відставання верхньої повіки від райдужної оболонки), симптом Мебіуса (ослаблення конвергенції очей при приближенні предмету до обличчя), симптом Дельрїмпля. Причина: посилення активності вегетативних впливів на відповідні окорухові м'язи, парез кругового м'язу очей (симптом Дельрїмпля).



Двосторонній екзофтальм (випикуватість), широко розкриті очні щілини, полоска склери над райдужкою - с. Дальримпля, вираз переляку на обличчі

8. **Зниження секреторної активності шлунку і виділення панкреатичного соку** - дія тиреоїдних гормонів, зниження парасимпатичного тону.
9. **Порушення функції статевих залоз** (зниження лібідо, порушення менструального циклу у жінок, дегенеративні зміни у яєчках та імпотенція у чоловіків) - токсична дія надлишку тиреоїдних гормонів, виникнення гормонального дисбалансу.
10. **Тремор пальців рук, тремтіння всього тіла, м'язева слабкість, м'язеві паралічі** - порушення вегетативної регуляції, гіперсимпатикотонія.
11. **Підвищення основного обміну, помірна гіпертермія, підвищена пітливість, погана переносимість високої температури навколишнього середовища** - калоригенний ефект надлишку тиреоїдних гормонів.
12. **Зниження маси тіла аж до розвитку кахексії, від'ємний азотистий баланс, підвищення у крові залишкового азоту та амінокислот** - білково-катаболічний ефект надлишку тиреоїдних гормонів, зменшення запасів жиру в депо, гальмування ліпогенезу з вуглеводів.
13. **Нестійкість настрою, роздратованість, тривога, необґрунтований страх, неспроможність зосередитися, порушення послідовності мислення, психастенія, тривожний сон.** У міру прогресування захворювання розвиваються загальмованість, апатія, пригнічення психічної діяльності. Причина: виснажуюча дія надлишку тиреоїдних гормонів на нервові клітини та розвиток у ЦНС спочатку стану «роздратованої слабкості», а далі – глибокого гальмування.



Copyright © 2014 Your Choice Primary Care. All Rights Reserved

Мал. Основні прояви гіпертиреозу.

При несприятливому перебігу гіпертиреозу може виникнути (приблизно у 20% випадків) тиреотоксичний криз – важкий стан, який характеризується спочатку різким підвищенням, а потім різким падінням систолічного артеріального тиску, розвитком серцевої недостатності, появою пароксизмів миготіння передсердь, адинамією, наростанням страху смерті, втратою свідомості. Виникнення тиреотоксичного кризу провокується інфекцією, хірургічним втручанням, чи будь-яким стресорним впливом.

ГІПОТИРЕОЗ

Серед патогенних впливів, що приводять до мікседеми, слід відмітити радіоактивні ізотопи йоду, що можуть потрапити в організм з навколишнього середовища, наприклад внаслідок аварій на АЕС (Чорнобильська катастрофа). Важливу роль у патогенезі мікседеми може мати аутоімунний механізм. В результаті аутоімунних процесів в стромі щитоподібної залози з'являються лімфоплазмочитарні інфільтрати з подальшим розвитком деструкції тиреоїдної паренхіми. Це в результаті приводить до зниження функціональної активності залози.

Особливості набряків при мікседемі полягають в тому, що на відміну від серцевих, ниркових та інших, рідина в тканинах при мікседемі зв'язується з білками, утворює слизоподібну речовину муцин, що містить гіалуронову кислоту та хондроїтинсульфатну. Розвитку слизового набряку сприяє лімфостаз. Муцин, який накопичується в шкірі, приводить до потовщення, ущільнення та набрякості. Така шкіра не збирається в складки і не залишає ямок при натискуванні.

Етіологія та патогенез гіпотиреозів

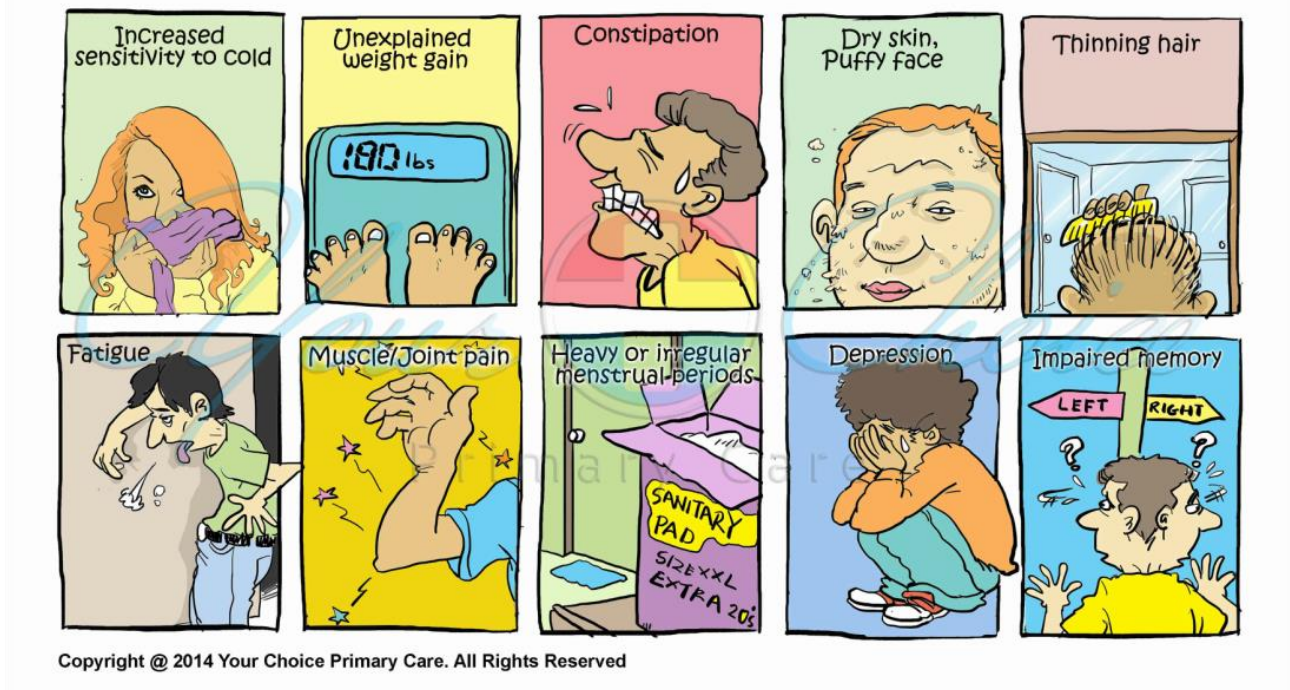
Вид патології	Етіологія	Патогенез
Первинний (периферичний)	Вроджене недорозвинення залози; ушкодження залози патогенними впливами; дефіцит або пригнічення ферментів синтезу гормонів; дефіцит йоду; Позазалозисті причини: посилене зв'язування гормонів транспортними білками крові, посилене руйнування гормонів, блокада ядерних рецепторів до гормонів у клітинах.	Нестача тиреоїдних гормонів приводить до зниження основного обміну, накопичення глікогену, схильності до гіпоглікемії, зниження інтенсивності ліполіза і синтезу білків, а також до загального зниження інтенсивності біоенергетичних процесів.
Вторинний (гіпофізарний)	Ураження аденогіпофіза, що приводить до недостатнього утворення тиреотропіну.	
Третинний (гіпоталамічний)	Ураження гіпоталамуса, що приводить до недостатньої продукції тиреоліберину.	

Патогенез проявів симптомів гіпотиреозу (мікседеми)

- 1. Зміни обміну речовин** - сповільнення синтезу і розпаду білків; підвищення толерантності до вуглеводів, схильність до гіпоглікемії, збільшення вмісту в крові ліпопротеїдів високої та низької щільності (особливо холестерину), затримка в тканинах натрію та води; різке зниження окислювальних процесів і основного обміну, зменшення виділення азоту з сечею.
- 2. Зміни у функціональних системах** - серцево-судинна система: брадикардія, зменшення систолічного артеріального тиску, зменшення систолічного та хвилинного об'ємів крові, зниження об'єму циркулюючої крові і швидкості кровотоку, наявність перикардіального випоту. Дихальна система: гіповентиляція, плевральний випіт. Шлунково-кишковий тракт: нудота, закрепи, зниження секреторної та моторної функції шлунку. Нервова система: млявість, апатія, сонливість, послаблення пам'яті, зниження інтелекту, сповільнення рефлексів і поведінкових реакцій на зовнішні подразники; порушення психіки (психози).
- 3. Інші симптоми** - набряки, що не залишають ямок при натискуванні; припухлість повік, обличчя та рук, набряки ніг; зниження температури; грубі

риси обличчя; суха, холодна, жовтувата шкіра; волосся сухе, ламке, легко випадає; ламкість нігтів; гіперкератоз; збільшення маси тіла; охриплий голос; меноррагія; зниження слуху.

4. **Ускладнення** - гіпотиреоїдна (мікседематозна) кома, що часто виникає у людей похилого віку. Розвитку коми сприяють переохолодження, інфекції, фізичні травми, хірургічні втручання, наркоз. Кома проявляється різким зниженням температури тіла (до 23-24⁰C), посиленням брадикардії, зниженням артеріального тиску, втратою свідомості.



Мал. Основні прояви гіпотиреозу.



Мікседема (слизовий набряк) зумовлена підвищенням ступеня гідратації тканинних колоїдів та накопичення їх у тканинах. Макроглюсія. Випадіння волосся, відсутність брів.

51

Фото. Зовнішній вигляд хворої при мікседемі.

Ендемічний зоб

Ендемічний зоб виникає у людей, які проживають в місцевості з зменшеним вмістом йоду в воді та ґрунті, що приводить до зменшення споживання його людьми. Ендемічний зоб зовнішньо проявляється значним прогресуючим збільшенням щитоподібної залози. Профілактика захворювання полягає у додавання в їжу необхідної кількості йоду, а лікування – в застосуванні тиреоїдину та операції при великому зобі (струмектомія).

Спорадичний зоб виникає у людей, що проживають у місцевості з нормальним вмістом йоду. Пов'язано це з впливом інших патогенних факторів, частіше за все спадкової природи. Вроджений спорадичний зоб, за винятком вкрай важких форм, добре лікується рано призначеною замісною терапією тиреоїдними гормонами.

Ендемічний зоб у жителів Африки



Ендемічний зоб у жительки Прикарпаття



Етіологія, патогенез та прояви ендемічного та спорадичного зобу

Етіологія та патогенез	Прояви
Ендемічний зоб	
Дефіцит йоду в середовищі проживання (воді та їжі). Захворюванню сприяють потрапляння в їжу похідних тиосечовини, тиоурацила, надлишкове споживання солей кальцію та фтору. При зниженні синтезу та концентрації в крові тиреоїдних гормонів збільшується продукція тиреотропного гормону аденогіпофіза. На фоні дефіциту йоду реалізується тільки морфогенетичний	Виражене збільшення щитоподібної залози; напади задухи, дисфагія; хриплість голосу, афонія; поява симптомів, що характерні для мікседеми. Якщо захворювання розвивається в дитячому віці, то спостерігається відставання в рості, непропорційний розвиток окремих частин тулуба, недоумство, глухонімота (кретинізм).

ефект ТТГ (гіпертрофія і гіперплазія тиреоїдних клітин, утворення зобу).	
Спорадичний зоб	
1. Дефект ферментних систем, що призводить до зменшення поглинання та засвоєння йоду щитоподібною залозою → порушення біосинтезу тиреоїдних гормонів. 2. Порушення використання тиреоїдних гормонів в периферичних тканинах (периферична реактивність). Патогенез такий самий, як і при ендемічному зобі.	Аналогічні ендемічному зобу. Відмінності: рідше виникнення зобу, більш частий синдром глухонімоти і більш виражені явища кретинізму аж до ідіотії і повної відсутності інтелекту.

Приклади тестових завдань

1. Для тиреотоксикозу характерний наступний набір ознак:
 - A. Екзофтальм, холодна шкіра, тахікардія.
 - B. Периорбітальний набряк, тахікардія, мязева слабкість.
 - C. Відставання верхньої повіки при погляді вниз, тахікардія, підвищення основного обміну.
 - D. Загальмованість, гаряча шкіра, гіпотонія.
 - E. Гіпертермія, закрепи, погіршення пам'яті.

2. Як змінюється рівень ТТГ у крові при дифузному токсичному зобі та ендемічному зобі:
 - A. Знижується у обох випадках.
 - B. У першому випадку збільшується, у другому – знижується.
 - C. Зростає в обох випадках.
 - D. У першому випадку знижується, у другому – зростає.

Приклади ситуаційних задач

1. Пацієнтка Л., 30 років, скаржиться на швидку втомлюваність, м'язеву слабкість, безсоння, постійне серцебиття, пітливість, погану переносимість тепла, проноси, значне схуднення. Три роки назад перенесла вірусну інфекцію. При обстеженні щитовидна залоза при пальпації щільна, малоболюча, незначно збільшена, ЧСС 98, АТ 150/65 мм рт.ст., ознаки гіпертрофії міокарду лівого шлуночка серця, шкіра тепла, волога, екзофтальм, відставання верхньої повіки при русі очних яблук вниз. У сироватці крові знижений рівень ТТГ, підвищений вміст IgG.

1. Яка форма патології імовірно розвинулась у пацієнтки Л.? Відповідь обґрунтуйте даними з задачі.

2. Які причини та механізми розвитку даної патології? Яку патогенетичну роль відіграє у даному випадку підвищення вмісту у крові IgG?

3. Які механізми розвитку симптомів, що мають місце у пацієнтки?

2. Дитина 10 років, яка проживає у гірській місцевості, поступила у клініку з приводу вузлового зобу IV ступеня. З анамнезу встановлено, що у віці 5 років батьки виявили відставання у фізичному та психічному розвитку дитини, замкнутість, роздратованість, пригніченість. Дані обстеження: брахіоцефалічна форма черепа, широке обличчя з низьким лобом, широкий рот та товсті губи, глибокі очні впадини, суха, зморшкувата шкіра, каріозні зуби. Пульс 42 удари за хвилину, ритм правильний, АТ 85/55 мм рт.ст. Виведення йоду 131 із сечею значно знижене порівняно з нормою.

1. При якому захворюванні щитовидної залози спостерігаються вказані симптоми?

2. Яка причина збільшення щитоподібної залози?

Методична розробка № 10

ТЕМА: ПАТОЛОГІЯ ПРИЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ

Мета заняття:

Знати:

- Механізми дії паратгормону.
- Основні причини порушень при патології прищитоподібних залоз.

Вміти:

- Пояснити причини виникнення та механізми розвитку основних порушень при гіперфункції прищитоподібних залоз. Навести відповідні приклади.
- Розкрити причини та механізми розвитку основних порушень при гіпофункції прищитоподібних залоз.

Теоретичні питання:

1. Гіпофункція прищитоподібних залоз. Види. Причини, механізми розвитку. Основні прояви.
2. Гіперпаратиреоз. Причини, механізми розвитку. Прояви.

Теоретичні відомості

Актуальність теми. Зважаючи на велику фізіологічну роль паратгормону, порушення його продукції прищитоподібними залозами призводить до важкої патології - гіпо-та гіперпаратиреозу, розладу процесів формування кісткового скелету, порушення функції нирок (тубулопатії). Зважаючи на те, що паратгормон регулює обмін Ca^{2+} , а Ca^{2+} відіграє важливу роль в процесах регенерування і проведення імпульсів збудження, порушення функцій прищитоподібних залоз викликає серйозні розлади нервової системи, серця, м'язів. Гіпо- та гіперпаратиреозні кризи є станами небезпечними для життя.

ГІПЕРПАРАТИРЕОЗ. Характеризуються підвищеним вмістом паратгормону у крові та збільшенням його ефектів.

1. Первинний (залозистий) гіперпаратиреоз .

Причини:

- аденома прищитоподібних залоз – 75-80% випадків;
- первинна гіперплазія залоз – 19-15%;
- карцинома прищитоподібних залоз – 5% випадків.

2. Вторинний (гіперкальціємічний) гіперпаратиреоз (розвивається у результаті тривалої гіпокальціємії та гіперфосфатемії і вторинним розвитком гіперфункції та гіперплазії прищитоподібних залоз.

Причини:

- **патологія нирок**, яка призводить до гіпокальціємії: ХНН (супроводжується зниженням екскреції фосфатів та розвитком гіперфосфатемії, що призводить до зниження Ca^{2+} в крові та стимуляції функції прищитоподібних залоз).
- **патологія кишечника**: синдром мальабсорбції, який супроводжується порушенням всмоктування кальцію у кишечнику.



Фото. Гіперпаратиреоз при синдромі мальабсорбції. Юнак 23 роки.

- **патологія кісток**: остеомаліяція, остеодистрофія.
- **гіповітаміноз D**.

3. Псевдогіперпаратиреоз – стан, що характеризується гіперпродукцією паратгормону ектопічними пухлинами. Спостерігається при сімейному поліендокринному аденоматозі та паранеопластичних синдромах.

Патогенез проявів гіперпаратиреозу:

1. Зміни кісткової тканини:

- **остеопороз** (генералізоване зменшення об'єму та щільності кісткової тканини, в тому числі у результаті втрати солей кальцію);
- **деформація кісток** (є результатом остеопорозу, кістки вигнуті. Найбільше деформуються стегнові, тазові кістки, ребра, грудні та поперекові хребці);

- **множинні переломи кісток;**
- **розхитування та випадіння зубів** (є наслідком остеопорозу щелеп).

2. Патологія нирок:

- **поліурія.** Причини: підвищена екскреція кальцію з сечею. Надлишок кальцію викликає осмотичний діурез, а також пошкоджує епітелій ниркових каналців.
- **вторинна полідипсія** (обумовлена втратою значної кількості рідини з сечею і гіперосмією в результаті гіперкальціємії);
- **нефро- та уролітіаз** (утворення множинних каменів, зустрічається у 20-25% пацієнтів). Причина: гіперкальціємія та гіперкальціурія.

3. Нервово-м'язеві розлади:

- **міастенія** (м'язева слабкість швидка стомлюваність);
- **міалгія** (біль найчастіше у нижніх кінцівках)

Причина: гіперкальціємія.

4. Шлунково-кишкові розлади:

- **гастрит, ентероколіт, порушення апетиту, тошнота, блювання.** Причина: порушення кровопостачання та трофіки ШКТ у результаті кальцифікації стінок його судин.

5. Серцево-судинні розлади:

- **кальцифікація стулок аортального та мітрального клапанів, їх деформація.**
- **артеріальна гіпертензія ниркового генезу.** Причина: активація РААС внаслідок нефрокальцинозу та нефросклерозу.

6. Порушення у психічній сфері:

- **психастенія;**
- **підвищена роздратованість;**
- **депресивні стани.**

ГІПОПАРАТИРЕОЗ – характеризується зниженням вмісту у крові та вираження ефектів паратгормону.

1. Залозистий первинний гіпопаратиреоз.

Причина: ушкодження, видалення прищитоподібних залоз

2. Позазалозистий вторинний гіпопаратиреоз (псевдогіпопаратиреоз).

Причина: спадкове захворювання, яке характеризується підвищеною резистентністю клітин-мішеней органів та тканин до паратгормону.

Патогенез симптомів гіпопаратиреозу:

1. Підвищення нервово-м'язевої збудливості з розвитком тетанусу та судом.

- тетанус м'язів: стан тривалого скорочення та максимального напруження м'язів-згиначів кінцівок, у важких випадках м'язів обличчя. Причина: висока частота імпульсів збудження, які поступають до м'язів по нервових волокнах. Характерно для 90% хворих.



Мал. «Рука акушера» та «кінська стопа» при гіпопаратиреозі.

- **судоми:** мимовільне скорочення груп м'язів, що чергується з їх розслабленням (клонічні судоми) або тривале за часом (тонічні судоми). Супроводжуються сильним болем. Характерні для 50% пацієнтів. Тонічні судоми лицевої мускулатури нагадують сардонічну гримасу, тонічні судоми м'язів спини призводять до опістотонусу. Можуть виникати судоми гортані, бронхів, стравоходу, шлунку, кишечника, сечового міхура.



Мал. «Сардонічна посмішка» у хворого з гіпопаратиреозом.

Приклади тестових завдань

1. У жінки, 46 років, після операції на щитоподібній залозі невдовзі з'явилися фібрилярні посмикування м'язів рук, ніг, обличчя. Ці порушення можна усунути шляхом введення:

- A. Тироксину.
- B. Трийодтиронину.
- C. Тиреотропіну.
- D. Паратгормону.
- E. Кальцитоніну.

2. Чоловік, 35 років, загинув від уремії, причиною якої була сечокам'яна хвороба. На розтині виявлено пухлину однієї з ендокринних залоз, розм'якшення та деформацію кісток, в м'язах та внутрішніх органах множинні кальцинати. Діагностована «генералізована фіброзна остеодистрофія», яка пов'язана з гіперпродукцією гормону:

- A. Глюкокортикоїдів.
- B. Кортикотропіну.
- C. Кальцитоніну.
- D. Альдостерону.
- E. Паратирину.

Приклади ситуаційних задач

1. Жінка, 68 років, госпіталізована з переломом хребта. Протягом 5 років неодноразово виникали переломи хребта, кісток гомілки. Відчуває слабкість, швидку втомлюваність, поступово втрачає вагу. 2 роки тому виявлені камінці в нирках. Об'єктивно: пульс - 62 уд/хв, ЧД- 17 уд/хв, АТ-165/105 мм.рт.ст.

- 1. Для якого захворювання характерна наведена клінічна картина?
- 2. Яке обстеження потрібно призначити?
- 3. Причини виникнення даної патології?

2. Хвора прооперована з приводу дифузного токсичного зоба 3 ступеня. Через 2 тижні після операції у неї з'явилися короточасні судомні скорочення м'язів кінцівок, парестезії на руках і ногах. Судоми виникали частіше під час рухів. Об'єктивно: пульс - 72 уд/хв, АТ- 120/80 мм.рт.ст, шкіра помітно волога. Тони серця ритмічні. Дихання везикулярне. З боку внутрішніх органів відхилень від норми не виявлено.

- 1. Яке ускладнення виникло у хворої?
- 2. Яке дослідження треба провести для підтвердження діагнозу?
- 3. Які порушення гомеостазу призвели до появи цього післяопераційного ускладнення?
- 4. Чи можна було запобігти цьому?

Методична розробка № 11
ТЕМА: ЕНДОКРИННА ФУНКЦІЯ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Мета заняття:

Знати:

- Фізіологічні ефекти інсуліну, механізми дії та регуляції секреції.
- Фізіологічні ефекти глюкагону та регуляції секреції.

Вміти:

- Пояснити механізми фізіологічних ефектів гормонів підшлункової залози
- Пояснити гормональну регуляцію підтримання сталості рівня глюкози плазми крові.

Теоретичні питання:

1. Загальна характеристика ендокринної функції підшлункової залози.
2. Фізіологічні ефекти інсуліну та регуляція його секреції.
3. Фізіологічні ефекти глюкагону та регуляція його секреції.
4. Контур гормональної регуляції підтримання сталості концентрації глюкози в крові.

Теоретичні відомості.

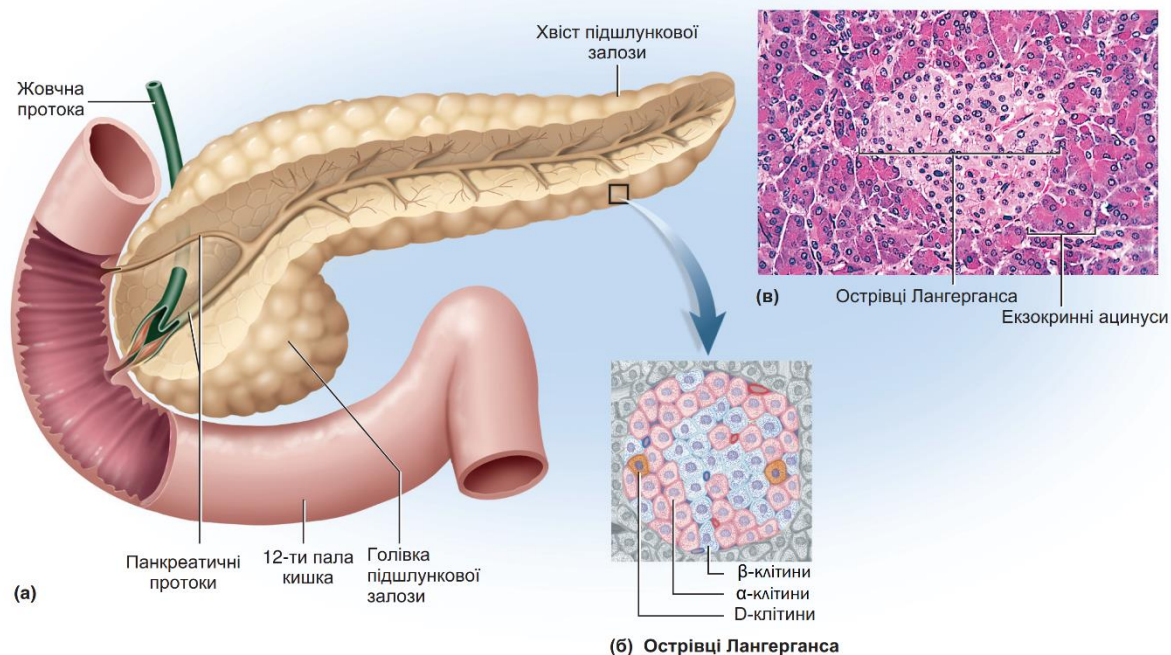
Загальна характеристика ендокринної функції підшлункової залози.

Підшлункова залоза – є залозою змішаної секреції і складається із екзокринної та ендокринної залозистої тканини. Ендокринна залозиста тканина представлена клітинами острівців Лангерганса, які розкидані по підшлунковій залозі і складають 1-2% маси залози. Клітини в острівцях можна розділити за їхніми властивостями щодо фарбування та морфології. Близько 60% усіх ендокринних клітин складають **β -клітини**, які секретують гормон **інсулін**, близько 25% - **α -клітини**, які секретують в кров гормон **глюкагон**, а решта 15% - **D-клітини**, які продукують гормон **соматостатин**. Соматостатин - біологічно активний олігопептид, який впливає на секрецію інсуліну та глюкагону, а також здійснює загальний гальмівний вплив на процеси травлення. Він секретується у відповідь на безпосередню стимуляцію D-клітин підшлункової залози підвищеним рівнем глюкози та амінокислот у крові після прийняття їжі. В результаті його дії на травний тракт сповільнюються процеси гідролізу та всмоктування глюкози та амінокислот, а також - пригнічується секреція α - та β -клітинами відповідно глюкагону та інсуліну. Панкреатичний соматостатин за будовою аналогічний гіпоталамічному соматостатину, який пригнічує секрецію соматотропного гормону.

У острівцях Лангерганса з виявлено ще 2 типи ендокринних клітин: **F-клітини**, які секретують гормон **панкреатичний поліпептид**, що гальмує скоротливість жовчного міхура і гладенької мускулатури кишківника, а також пригнічує зовнішню секрецію підшлункової залози та шлунку та **G-клітини**, які секретують гормон **гастрин**, що стимулює секреторну та рухову функцію шлунку.

Іннервація підшлункової залози здійснюється, як парасимпатичними, так

і симпатичними постгангліонарними волокнами автономної нервової системи.



Мал.4.17. Анатомія та гістологія підшлункової залози: а) макроанатомія підшлункової залози; б) ендокринні клітини острівцевого апарату; в) мікрофотограма фрагменту підшлункової залози.
Реконструйовано із: Anatomy and Physiology: The Unity of Form and Function/K.Saladin. - 6th ed. - p. 651.

© 2017, В.П. Фекета. Фізіологія людини для лікарів

Фізіологічні ефекти інсуліну та регуляція його секреції.

Інсулін за хімічною структурою є гормоном білкової природи, його молекулярна маса становить приблизно 6000 в.о. Клітинами-мішенями для інсуліну, в основному, є гепатоцити печінки, клітини м'язової та жирової тканини. Інсулін підвищує проникність мембран цих клітин для глюкози, вищих жирних кислот та амінокислот і стимулює утворення в клітинах глікогену, тригліцеридів та білків. Механізм дії інсуліну реалізується через зміну активності ферментів клітинної мембрани, що відповідальні за транспорт мономерів поживних речовин у клітину та стимуляції ферментів, які забезпечують анаболічні процеси у клітинах-мішенях (наприклад, ферменту глікогенсинтази у печінці). У деяких випадках інсулін зменшує активність ферментів, що регулюють катаболічні процеси у клітинах-мішенях (наприклад, ферменту гормон-сенситивної ліпази у жировій тканині, який каталізує гідроліз тригліцеридів до жирних кислот та гліцерину).

Інсулін здійснює анаболічний вплив на обмін усіх видів поживних речовин.

- **Обмін вуглеводів.** Інтегральним ефектом інсуліну на вуглеводний обмін є зниження рівня глюкози в крові, яке досягається за рахунок: полегшення транспорту глюкози в клітини-мішені; посилення біосинтезу глікогену у печінці та скелетних м'язах; пригнічення розпаду глікогену в печінці та скелетних м'язах; пригнічення глюконеогенезу в печінці шляхом

зменшення концентрації в крові амінокислот та пригнічення ферментів у гепатоцитах, які конвертують амінокислоти у глюкозу.

- **Обмін ліпідів.** Інсулін знижує рівень жирних кислот у плазмі та стимулює синтез тригліцеридів у жирових депо за рахунок: полегшення транспорту жирних кислот через клітинні мембрани клітин мішеней; посилення конвертації глюкози у клітинах жирової тканини у жирні кислоти та гліцерин; посилення біосинтезу тригліцеридів із жирних кислот та гліцерину у клітинах жирових депо; пригнічення ліполізу у жировій тканині.

- **Обмін білків.** Інсулін знижує рівень амінокислот у плазмі та стимулює синтез білків у скелетних м'язах за рахунок: стимуляції активного транспорту амінокислот із крові у скелетні м'язи та інші тканини; посилення біосинтезу білків у клітинах-мішенях; пригнічення розпаду білків.

Регуляція секреції інсуліну здійснюється через негативний зворотний зв'язок між секреторною активністю β -клітин та концентрацією глюкози в крові. Зростання концентрації глюкози (наприклад, після споживання багатої на вуглеводи їжі) безпосередньо стимулює секрецію інсуліну β -клітинами. Навпаки, при зниженні рівня глюкози (наприклад, при голодуванні) секреція інсуліну зменшується. Аналогічним чином на секрецію інсуліну впливає рівень амінокислот крові, який підвищується після прийняття багатої на білок їжі. Останнім часом встановлено, що секрецію інсуліну підсилюють деякі гастроінтестинальні гормони, які секретуються слизовою оболонкою тонкого кишківника при дії на нього хімусу. Це, зокрема, глюкозо-залежний інсулінотропний пептид (GIP) та глюкагоноподібний пептид (GLP).

Пригнічує секрецію інсуліну симпатична нервова система шляхом дії норадреналіну на α_2 -адренорецептори, а посилює парасимпатична через впливи ацетилхоліну на M_4 -холінорецептори.

Фізіологічні ефекти глюкагону та регуляція його секреції.

Глюкагон - гормон білкової природи з молекулярною масою приблизно 3600 в.о. Клітинами-мішенями для цього гормону аналогічно до інсуліну є клітини печінки, м'язової та жирової тканини. Механізм дії глюкагону пов'язаний із вторинним месенджером - цАМФ, що утворюється при зв'язуванні гормону із G-протеїном клітинної мембрани.

Глюкагон має катаболічний вплив на обмін білків, жирів та вуглеводів

- **Обмін вуглеводів.** Інтегральним ефектом глюкагону на вуглеводний обмін є підвищення рівня глюкози в крові, яке досягається за рахунок посилення глюконеогенезу та глікогенолізу у печінці і одночасного пригнічення синтезу глікогену у печінці та скелетних м'язах.

- **Обмін жирів.** Глюкагон пригнічує біосинтез і посилює розпад тригліцеридів у жировій тканині. У печінці він стимулює утворення кетонових тіл із жирних кислот. В результаті у крові зростає концентрація вільних жирних кислот та кетонових тіл.

- **Обмін білків.** Глюкагон пригнічує біосинтез білків у печінці і посилює їх розпад до амінокислот, які під його впливом конвертуються у глюкозу. До того ж він практично не впливає на метаболізм білків у скелетних м'язах. Тому

суттєво не змінює рівень амінокислот крові.

Регуляція секреції глюкагону здійснюється також негативним зворотним зв'язком між рівнем глюкози та секреторною активністю α -клітин. Вона стимулюється зменшенням концентрації глюкози в крові і пригнічується підвищенням концентрації глюкози. Секрецію глюкагону стимулюють також гормони шлунково-кишкового тракту (шлунковий інгібуючий пептид, гастрин, секретин, холецистокінін-панкреозимін), дефіцит Ca^{+2} в крові, симпатична нервова система. Пригнічують секрецію глюкагону інсулін, соматостатин і парасимпатична нервова система.

Антагоністами інсуліну за характером дії на вуглеводний обмін є глюкагон, соматотропний гормон, глюкокортикоїди, адреналін, тироксин. Ці гормони викликають гіперглікемію і їх називають **контрінсулярними**.

Соматотропний гормон зменшує здатність реагувати на інсулін. Крім того, гормон росту мобілізує вільні жирні кислоти з жирової тканини, сприяючи кетогенезу, зменшує поглинання глюкози в деяких тканинах (анти інсулінова дія), збільшує вихід глюкози з печінки і може зменшувати тканинне зв'язування інсуліну. Припускають, що кетонемія і зменшена толерантність до глюкози, які виникають під час голодування, є наслідком гіперсекреції гормону росту. Цей гормон прямо не стимулює секрецію інсуліну, однак гіперглікемія, яку він спричинює, вторинно стимулює підшлункову залозу і може виснажити β -клітини.

Глюкокортикоїди підвищують рівень глюкози крові і зумовлюють діабетичний тип кривої толерантності до глюкози. Головними діабетогенними ефектами глюкокортикоїдів є підвищення катаболізму білків зі збільшенням глюконеогенезу в печінці, збільшення глікогенезу і кетогенезу в печінці, зменшення периферійної утилізації глюкози щодо рівня інсуліну в крові, що може бути наслідком сповільненого фосфорилування глюкози.

Катехоламіни підвищують глікогеноліз і печінковий вихід глюкози збільшується, створюючи гіперглікемію. Адреналін та норадреналін вивільняють вільні жирні кислоти в кров, а адреналін знижує периферійну утилізацію глюкози.

Тиреоїдні гормони збільшують поглинання глюкози з кишки, вони також спричиняють (можливо шляхом підсилення дії катехоламінів) певний ступінь виснаження глікогену печінки. Ці гормони можуть також прискорювати розпад інсуліну. Усі ці дії мають гіперглікемічний ефект і, якщо резерви підшлункової залози низькі, можуть призвести до виснаження β -клітин.

Приклади тестових завдань

1. Хворий 55 років спостерігається у ендокринолога з приводу порушення ендокринної функції підшлункової залози, що проявляється зменшенням кількості гормону глюкагону в крові. Функція яких клітин цієї залози порушена в цьому випадку?

- А. Альфа-клітини острівців Лангерганса.
- В. Бета-клітини острівців Лангерганса.
- С. Дельта-клітини острівців Лангерганса.

D. PP-клітини острівців Лангерганса.

E. Дельта1-клітини острівців Лангерганса.

2. У хворого на цукровий діабет після введення інсуліну настала втрата свідомості, спостерігаються судоми. Який результат дав біохімічний аналіз крові на вміст цукру?

A. 1,5 ммоль/л.

B. 5,5 ммоль/л.

C. 3,3 ммоль/л.

D. 10 ммоль/л.

E. 8 ммоль/л.

3. Хвора 30 років скаржиться на сильну спрагу та сухість у роті, які з'явилися після сильного нервового напруження. Під час лабораторного обстеження виявлено збільшення цукру в крові до 10 ммоль/л. Захворювання якої ендокринної залози спостерігається у хворой?

A. Підшлункова.

B. Епіфіз.

C. Наднирники.

D. Щитоподібна.

E. Статеві.

Приклади ситуаційних задач

1. У крові пацієнта вміст глюкози натщесерце був 5,56 ммоль/л, через 1 годину після цукрового навантаження становив 8,55 ммоль/л, а через 2 години – 4,95 ммоль/л. Поясніть такі зміни показників характерні для здорової чи хворої людини? Як зміниться секреція інсуліну і глюкагону при введенні глюкози у кров; який механізм?

2. В експерименті встановлено посилення надходження глюкози всередину клітин (за винятком клітин головного мозку), активація перетворення глюкози на глікоген в печінці та м'язах, зниження неоглюконеозу. Яким гормоном викликані зазначені ефекти? Назвіть контрінсулярні гормони та місця їх секреції.

Методична розробка № 12

ТЕМА: ПОРУШЕННЯ ЕНДОКРИННОЇ ФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Мета заняття: розглянути сучасні уявлення про етіопатогенез цукрового діабету (ЦД).

Знати:

- Сучасну (за ВООЗ) класифікацію ЦД, характеризувати зазначені типи діабету.

Вміти:

- Аналізувати взаємовідношення патології спадковості та факторів зовнішнього середовища в виникненні і розвитку цукрового діабету 1-го і 2-го типів.
- Аналізувати порушення обміну речовин в патогенезі основних типів (тип 1, тип 2) цукрового діабету та його ускладнень.

Теоретичні питання:

1. Цукровий діабет. Визначення поняття, класифікація (за ВООЗ).
2. Етіологія, патогенез цукрового діабету 1-го типу. Патогенез абсолютної інсулінової недостатності, її прояви та наслідки.
3. Етіологія, патогенез цукрового діабету 2-го типу. Варіанти відносної інсулінової недостатності при діабеті 2-го типу (секреторні порушення Вета-клітин, резистентність тканин - мішеней до інсуліну). Прояви та наслідки відносної інсулінової недостатності.
4. Ускладнення цукрового діабету.

Теоретичні відомості

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ – хронічне захворювання, викликане абсолютною чи відносною інсуліновою недостатністю. Для нього характерно порушення всіх видів обміну речовин (перш за все вуглеводного обміну, що проявляється гіперглікемією), ураження судин (ангіопатії), нервової системи (нейропатії), патологічні зміни у різних органах та тканинах. Це найбільш розповсюджене ендокринне захворювання. Кількість хворих на ЦД серед всього населення сягає 4-7%, а серед осіб старших 70 років перевищує 10%.

ЕТІОЛОГІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

- ЦД 1-го типу, проявляється деструкцією β -клітин панкреатичних острівців та абсолютною інсуліновою недостатністю.
- ЦД 2-го типу - проявляється відносною інсуліновою недостатністю та резистентністю до інсуліну.

ЕТІОПАТОГЕНЕЗ ЦД 1-ГО ТИПУ

Характерна генетична схильність з рецесивним типом спадкування. Діабетогенні HLA-антигени виявляють у 95% хворих. Ініціюючі фактори: вірусні інфекції (цитомегаловіруси, віруси Коксакі, кору, краснухи, паротиту), хімічні сполуки (стрептозотонин, аллоксан). Ці фактори пошкоджують цитоплазматичну мембрану β -клітин та змінюють їх антигенні властивості. У

осіб з генетичною схильністю утворюються аутоантитіла – маркери захворювання, що викликають запалення острівців підшлункової залози (інсуліт) та активують механізми апоптозу β -клітин. На початку захворювання виникає імунний інсуліт з наявністю у запальному інфільтраті Т-лімфоцитів (CD8+ та CD4+), В-лімфоцитів, макрофагів та природніх кілерів (NK-клітин). Т-лімфоцити взаємодіють з молекулами антигенів системи HLA, розташованих на поверхні β -клітин, формуючи антигенпрезентуючі клітини. Комплекс останніх з Т-лімфоцитами викликає нерегульовану активацію клітин імунної системи, що виробляють антитіла. Останні ушкоджують β -клітини шляхом безпосереднього контакту з ними чи опосередковано через вільні радикали та цитокіни (ІЛ-1 β , ФНП- α , γ -інтерферон). Перераховані цитокіни посилюють синтез простагландинів, що мають прозапальну дію та збільшують явища інсуліта, що викликає ще більшу деструкцію β -клітин та абсолютну недостатність інсуліну. У підшлунковій залозі відбувається атрофія острівців та розростання сполучної тканини.

ЕТИОПАТОГЕНЕЗ ЦД 2-ГО ТИПУ

Захворювання має аутосомно-домінантний тип спадкування. Ризик його розвитку при наявності у батьків складає до 40%. Провокуючі фактори: ожиріння (у більшості хворих), похилий вік, хронічний стрес, Відносна інсулінова недостатність та інсулінорезистентність виникають внаслідок порушень на пререцепторному, рецепторному та пострецепторному рівнях. Їх розвитку сприяє ожиріння, висока активність контрінсулярних гормонів, вікова інволюція клітин острівців.

Ожиріння, як генетично обумовлене, так і набуте – важливий фактор ризику розвитку ЦД 2-го типу. Воно зазвичай перебігає за гіпертрофічним типом із збільшенням розмірів адипоцитів. Це знижує площу цитоплазматичних мембран та кількість розташованих на них інсулінових рецепторів на одиницю маси жирової тканини. Результат – компенсаторне збільшення секреції інсуліну, при цьому його кількість недостатня для адипоцитів, але надлишкова для клітин інших тканин. Розвивається відносна інсулінова недостатність, оскільки кількість клітин острівців залишається у межах вікової норми. Крім того, у хворих спостерігають пошкодження клітинних рецепторів до інсуліну, постійне зменшення їх концентрації та чутливості по мір росту маси тіла. Ураження пострецепторного механізму транспорту глюкози за рахунок пригнічення синтезу білка-транспортера ГЛЮТ-4, розташованого у інсулінозалежних тканинах ще більше посилює інсулінову резистентність. У подальшому відмічають виснаження функціональної здатності β -клітин, чому сприяє ліпоматоз підшлункової залози при загальному ожирінні. При ожирінні спостерігають надлишок лептину жирової клітковини, що пригнічує секрецію інсуліну та сприяє розвитку інсулінорезистентності.

ДІАБЕТ ТИПУ MODY

Діабет типу MODY (*maturity-onset diabetes young*, пізній діабет молодих) діагностують у 2-4% хворих з ЦД, як правило, з нормальною масою тіла. Характерний аутосомно-домінантний тип спадкування. Захворювання моногенне, на відміну від полігенного ЦД 2-го типу, має сімейний характер.

Виділяють наступні варіанти діабету типу MODY:

- MODY-1 виникає у віці 15-25 років через мутацію гена печінкового ядерного фактору 4 α (хромосома 20, локус ADA). При цьому сповільнена швидкість секреції інсуліну. Захворювання має важкий перебіг.

- MODY-2 діагностують у дітей 5-10 років. Пов'язаний з мутацією гену глюкозидази на хромосомі 7, що порушує пряму реакцію β -клітин на рівень глюкози, не впливаючи на інші регуляторні механізми секреції інсуліну. Має легкий перебіг, часто відмічають тільки порушення толерантності до глюкози.

- MODY-3 виникає частіше у дівчат у віці 10-20 років, що пов'язано з ураженням печінкового ядерного фактору 1 α на хромосомі 12. Викликає суттєве порушення секреції інсуліну, але без розвитку інсулінорезистентності. Складає до 65% всіх форм MODY-діабету.

- MODY-4 проявляється у віці 17-67 років (в середньому 35 років) і носить спорадичний, а не сімейний характер. Обумовлений мутацією інсулін-промоторного фактору-1 на хромосомі 13, який відповідає за розвиток підшлункової залози та експресію гену інсуліну. Має середньоважкий перебіг.

- MODY-5 буває рідко, пов'язаний з мутацією гену печінкового ядерного фактору 1 β на хромосомі 17. Має важкий перебіг.

ГЕСТАЦІЙНИЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Цей вид ЦД виникає у 2-4% вагітних, і, як правило минає після пологів. Захворювання, не дивлячись на легкий перебіг, призводить до частих ускладнень вагітності: багатоводдя, артеріальної гіпертензії, гестозів, вторинної інфекції (перш за все сечових шляхів), переривання вагітності, передчасних пологів. У дітей внаслідок відносної інсулінової недостатності більш ніж у 2 рази зростає ризик вад розвитку (діабетична ембріопатія), збільшується ризик постнатальної смертності. Гіперглікемія вагітних призводить до збільшення розмірів плода.

МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ

Основний симптом ЦД – гіперглікемія більше 7-10 ммоль/л, яка супроводжується глюкозурією (повної реабсорбції глюкози нирковими каналцями не відбувається і вона потрапляє у вторинну сечу. Це викликає розвиток поліурії, оскільки глюкоза є осмотично-активною речовиною, що тягне на себе воду, збільшуючи добовий діурез. Втрата води та гіперосмія крові викликають спрагу – полідипсію. Гіперглікемія призводить до порушення всіх видів обміну, хронічної гіпоксії та енергетичного голодування тканин. Це активує процеси неферментного глікозилювання, перекисного окислення ліпідів, змінює адгезивні властивості формених елементів крові, а посилення ліполізу підвищує ризик гіперкетонемії та кетонурії.

ПАТОГЕНЕЗ ГОСТРИХ (ДІАБЕТИЧНІ КОМИ) ТА ХРОНІЧНИХ (ПІЗНІХ) УСКЛАДНЕНЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Кетоацидотична кома – найбільш розповсюджене гостре ускладнення ЦД 1-го типу. Смертність сягає 6-10%. До розвитку коми призводить швидко прогресуючий дефіцит інсуліну.

Етіологія:

- призначення занадто малих доз інсуліну при лікуванні;
- порушення режиму інсулінотерапії;
- різке зростання потреби в інсуліні при інфекційних захворюваннях, травмах, стресі, вагітності, ...

Патогенез: пошкодження при кетоацидотичній комі пов'язані з інтоксикацією кетоновими тілами, метаболічним ацидозом, гіповолемією, гіпоксією, дегідратацією клітин. Кетонові тіла активно взаємодіють з ліпідними компонентами клітинних мембран, а також пригнічують нормальне функціонування багатьох внутрішньоклітинних ферментів. Найбільше страждають багаті фосфоліпідами структури ЦНС. Симптомами кетоацидозу є втрата апетиту, тошнота, блювання, біль у животі, погіршення зору, втрата свідомості, падіння АТ, дихання Кусмауля, дегідратація, запах ацетону у видихуваному повітрі.

Гіперосмолярна (гіперглікемічна) кома – найчастіше зустрічається при ЦД 2-го типу. У 30% хворих вона виявляється першим проявом ЦД 2. Це зумовлює високу смертність при гіперосмолярній комі (до 30%).

Етіологія:

- викликаний інсулінорезистентністю відносний дефіцит інсуліну, кількість якого в організмі достатня для попередження процесів посиленого ліполізу та кетогенезу, але недостатня для протидії наростаючій гіперглікемії: інфекції, травми, операції, гострий панкреатит, інфаркт міокарда, тиреотоксикоз, акромегалія, феохромоцитома, хвороба Кушинга.

Патогенез: пошкодження при гіперосмолярній комі пов'язані з дегідратацією всіх тканин, обумовленою гіперосмолярністю плазми крові (>350 мосмоль/кг) на фоні різко вираженої гіперглікемії (> 40 ммоль/л) і зменшення об'єму крові.

Дегідратація структур головного мозку з різким падінням внутрішньочерепного тиску призводить до загального пригнічення ЦНС, що проявляється неврологічними порушеннями, розладами свідомості. Симптоми гіперосмолярної коми можуть наростати поступово, протягом днів чи тижнів і проявляються спочатку спрагою, поліурією, полідипсією, втратою МТ, слабкістю. Вказані симптоми пов'язані з гіперглікемією, осмотичним діурезом, дегідратацією, втратою електролітів. Дегідратація при гіперосмолярній комі виражена набагато більше, ніж при кетоацидотичній. Характерні лабораторні ознаки: дуже висока концентрація глюкози, кетоацидоз відсутній, рН у нормі.

Лактоацидемічна кома – при ЦД зустрічається набагато рідше, ніж кетоацидоз чи гіперосмолярна кома.

Етіологія:

- виражена тканинна гіпоксія при якій компенсаторно активується гліколіз, що призводить до накопичення молочної кислоти;
- важкі ураження печінки та нирок, у яких метаболізується молочна кислота.
- будь-які стани, що обумовлюють ацидоз із значеннями $pH < 7,2$ (при $pH < 7,2$ пригнічується розпад лактату у печінці та нирках).

Розвиток лактацидемічної коми швидкий, як правило протягом кількох годин. Дегідратація виражена менше, запаз ацетону відсутній.

Діабетична ангіопатія.

У більшості пацієнтів серед клінічних проявів ЦД переважають генералізовані судинні зміни, які у 65-85% призводять до смерті. Виділяють діабетичну макро- та мікроангіопатію. Для ЦД1 типова мікроангіопатія, а для ЦД2 - макроангіопатія. Остання пов'язана з віковим фактором, оскільки пацієнти з ЦД2 – це переважно люди похилого та старечого віку, для якого характерне поступове прогресування системного атеросклерозу, який потенціює ефект хронічної гіперглікемії на артеріальні судини.

Патогенез макроангіопатій:

В основі діабетичної макроангіопатії лежить атеросклероз, ризик розвитку якого при ЦД майже у 4-5 разів вищий. Найбільш типовим є ураження артерій головного мозку, серця та нижніх кінцівок.

Патогенетичні передумови розвитку діабетичної макроангіопатії:

- **порушення обміну ліпідів** проявляється при ЦД загальною ліпемією з підвищенням ЛПДШЩ, ЛПНЩ, зниженням ЛПВЩ. Це призводить до посилення відкладання ліпідів у інтимі артерій;

- **дисфункція ендотелія.** У хворих на ЦД знижене утворення оксиду азоту, що сприяє постійному підвищенню судинного тону і більш активному утворенню молекул адгезії. Підвищена адгезія до ендотелію тромбоцитів, макрофагів та моноцитів сприяє виділенню з них біологічно активних речовин, які провокують локальне запалення та тромбоутворення.

- **зміни у системі гемостазу.** При ЦД відмічається тенденція до зниження фібринолітичної активності, підвищення багатьох факторів коагуляційного та судинно-тромботичного гемостазу.

- **проліферація гладкомязевих клітин артерій** при ЦД стимулюється надлишком утворення СТГ, а також ростовими факторами, що виділяються з активованих тромбоцитів та макрофагів.

- **окислювальний стрес.** Є наслідком аутоокислення глюкози при тривалій гіперглікемії. З'являються такі глікоокислені продукти як білкові карбонази, ліпідні пероксиди, які ушкоджують судинну стінку.

Патогенез мікроангіопатій.

Погано контрольована глікемія є головним етіологічним фактором всіх хронічних ускладнень ЦД. Тривалий та неконтрольований вплив глюкози на

різні структури клітин, тканин, органів отримав назву **глюкозотоксичності**. Цей феномен реалізується в основному через **глікозилювання білків**. Глюкоза здатна взаємодіяти з білком з утворенням глікованих продуктів без участі ферментів. Ступінь глікування найбільш висока у тривало живучих білків. При цьому порушуються функції білків сироватки крові, клітинних мембран, периферичних нервів, колагену, еластину, кришталіка, гемоглобіну, ЛПНЩ.

Конформаційні зміни білків через їх глікування не тільки порушують їх функцію, але і провокують утворення аутоантитіл до таких білків, що сприяє їх деструкції.

ГЛІКОЗИЛЮВАННЯ БІЛКІВ ЯК ОСНОВНИЙ МЕХАНІЗМ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Білки ендотеліальних клітин → порушення проникності

Фактори зсідання крові → порушення зсідання крові

Імуноглобуліни, Т-клітинні рецептори → порушення імунітету

Гемоглобін → анемія

Білки базальної мембрани нирок → нефропатія

Колаген → порушення загоєння ран

Мієлін → полінейропатія

Ліпопротеїди та їх рецептори → порушення ліпідного обміну

При гіпеглікемії глюкоза накопичується у інсулінонезалежних тканинах (нервовій системі, перичитах сітківки, кришталіку, стінках судин, підшлунковій залозі), куди вона поступає за градієнтом концентрації. Під впливом альдозоредуктази глюкоза перетворюється у циклічний спирт – сорбіт (в нормі практично вся глюкоза внутрішньоклітинно повинна метаболізуватися у гексокіназній реакції з утворенням глюкозо-6-фосфату, який потім використовується у різних реакціях метаболізму). Під впливом сорбітолу відмічається підвищення внутрішньоклітинного осмотичного тиску, що викликає клітинну гіпергідратацію (осмотичний набряк).

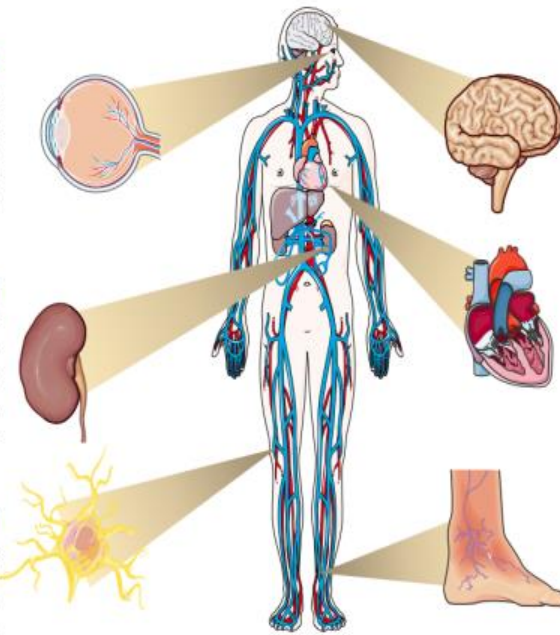
Діабетична мікроангіопатія характеризується потовщенням базальної мембрани, дистрофією та атрофією ендотеліоцитів, гіалінозом артеріол та капілярів, їх частковою та повною облітерацією. Частота розвитку та вираження мікроангіопатії прямо залежать від тривалості захворювання. Мікроангіопатія призводить до ураження майже всіх органів та тканин, особливо нирок, очей, нервової системи.

Microvascular

Eye
High blood glucose and high blood pressure can damage eye blood vessels, causing retinopathy, cataracts and glaucoma

Kidney
High blood pressure damages small blood vessels and excess blood glucose overworks the kidneys, resulting in nephropathy.

Neuropathy
Hyperglycemia damages nerves in the peripheral nervous system. This may result in pain and/or numbness. Feet wounds may go undetected, get infected and lead to gangrene.



Macrovascular

Brain
Increased risk of stroke and cerebrovascular disease, including transient ischemic attack, cognitive impairment, etc.

Heart
High blood pressure and insulin resistance increase risk of coronary heart disease

Extremities
Peripheral vascular disease results from narrowing of blood vessels increasing the risk for reduced or lack of blood flow in legs. Feet wounds are likely to heal slowly contributing to gangrene and other complications.

Мал. Хронічні ускладнення цукрового діабету

<https://cdn.rcsb.org/pdb101/global-health/diabetes-mellitus/files/DM-Micro-Macro-Complicns.png>

Діабетична нефропатія.

У хворих діагностують діабетичний гломерулосклероз (синдром Кімельстіля-Вільсона), що призводить до важкого нефротичного синдрому.

Діабетична ретинопатія.

Окрім морфологічних змін, що характерні для діабетичної мікроангіопатії, у капілярах та венулах сітківки розвиваються мікроаневризми, а периваскулярно набряк, крововиливи, дистрофічні та атрофічні зміни зорового нерву. Можливий розвиток глаукоми та відшарування сітківки. Крім того, у хворих на ЦД підвищений ризик розвитку катаракти, крововиливів у скловидне тіло.

Діабетична нейропатія.

Характерне симетричне порушення чутливості периферичних нервів (парестезії, порушення тактильної, вібраційної, больової чутливості). У патогенезі нейропатії велике значення відводять діабетичній мікроангіопатії *vasa nervorum*. У хворих відмічають зменшення числа аксонів, сегментарну демієлінізацію переважно у дистальних відділах, набряк, дистрофію нервових волокон. Можлива безбольова форма інфаркту міокарду, порушення моторної функції внутрішніх органів.

Ураження нижніх кінцівок (синдром діабетичної стопи). Проявляється ішемічними (прояви макро- та мікроангіопатії аж до розвитку гангрени), нейропатичними (невропатія з формуванням трофічних виразок) змінами.

Приклади тестових завдань

1. У хворої А., 18 років, після перенесеної краснухи відзначається втрата маси тіла, постійне відчуття сухості в роті, спрага, підвищення апетиту, часте сечовиділення. Об'єктивно: добова кількість сечі 6 л, глюкоза крові 17,8 ммоль/л, у сечі виявлені глюкоза й ацетон. Який найбільш імовірний патогенетичний механізм викликав підвищення рівня глюкози у хворий?

- А. Ушкодження інсулінових рецепторів.
- В. Збільшення глюконеогенеза.
- С. Підвищене руйнування інсуліну.
- Д. Зменшення вироблення інсуліну.
- Е. Збільшення вироблення глюкокортикоїдів.

2. У хворого, який хворіє цукровим діабетом 2-го типу, після порушення дієти /уживання в їжу легкозасвоюємих вуглеводів/ поступово наростала загальна слабкість, знизився артеріальний тиск, з'явилися галюцинації, судоми. Шкіра суха, чіткі прояви дегідратації організму. Рівень глюкози крові 40 ммоль/л. Який вид коми є причиною погіршення стану?

- А. Кетонемічна.
- В. Ацидотична.
- С. Лактатацидемична.
- Д. Гіперосмолярна.
- Е. Гіпоглікемічна.

Приклади ситуаційних задач

1. У юнака під час забігу на 5 км виникло різке падіння артеріального тиску. Він був у свідомому стані, проте дезорієнтований, шкіра волога, прискорене серцебиття, відчував страх смерті. Був доставлений у лікарню, де визначили зниження рівня глюкози до 2,1 ммоль/л. Було введено в/венно 25 г глюкози, що призвело до швидкого покращення стану хворого. З'ясувалося, що юнак страждає на ЦД 1-го типу, вранці він ввів звичну дозу інсуліну, з'їв сніданок, як зазвичай.

1. Встановіть діагноз хворого на момент поступлення.
2. Перерахуйте умови розвитку даного стану у пацієнтів з ЦД I типу.

Методична розробка №13
ТЕМА: ЗАГАЛЬНИЙ АДАПТАЦІЙНИЙ СИНДРОМ (СТРЕС)

Мета заняття: розглянути сучасні уявлення про основні механізми стресу та його роль у патогенезі захворювань людини.

Знати:

- Основні патологічні ланки стресу.

Вміти:

- Використовувати отримані знання для характеристики патогенетичних проявів дистресу.

Теоретичні питання:

1. Стрес. Визначення, поняття про стресори.
2. Прояви стрес-реакції.
3. Патогенетичні механізми стресу.
4. Стрес, як основний механізм відновлення гомеостазу, його захисний ефект.
5. Стрес як основа патогенезу хвороб.

Теоретичні відомості.

СТРЕС (від англ. stress — напруження) – сукупність захисних та руйнівних реакцій організму, які виникають у результаті нейроендокринних та метаболічних порушень у відповідь на дію надзвичайних чи патологічних факторів, що проявляються **загальним адаптаційним синдромом**. При загальному адаптаційному синдромі поєднуються стереотипні реакції, які виникають в організмі у відповідь на дію надзвичайних подразників і забезпечують йому стійкість не лише до стресору, а й по відношенню до інших хвороботворних факторів, що збільшує життєстійкість організму у екстремальних умовах.

Термін **стрес** був введений у наукову медичну літературу у 1936 році канадським патологом Гансом Сел'є. Він звернув увагу на те, що при різних захворюваннях виникають стереотипні реакції організму, а саме втрата апетиту, схуднення, зниження м'язової сили, підвищення температури, слабкість та ін. Типові зміни у органах, які виникають при дії стресових факторів Сел'є назвав загальним адаптаційним синдромом, який складається з трьох стадій:

1) **Стадія тривоги** – розвивається одразу після дії надзвичайного подразника і триває 6-48 годин. Вона включає фазу шоку та фазу протишоку. У фазу шоку виникає загроза всім життєвоважливим функціям організму, при цьому може розвиватися гіпоксія, зниження артеріального тиску, гіпотермія, гіпоглікемія, організм може загинути від пошкодження, якщо не включиться механізм дії адаптивних гормонів. У фазу протишоку починається активація наднирників, викид кортикостероїдів, що призводить до зростання резистентності.

2) **Стадія резистентності**. У цій стадії рівень резистентності тривалий час тримається на високому рівні, достатньому для протидії організму стресору,

і якщо дія стресору припиняється, то резистентність повертається до норми. Якщо дія стресору сильна і тривала, то можливе настання третьої фази стресу.

3) **Стадія виснаження.** Характеризується всіма ознаками, характерними для фази шоку, резистентність організму падає, а дія стресорів може призвести до загибелі організму.

Етіологія стресу

Фактори, які викликають стрес-реакцію отримали назву **стресорів**.

Вони відрізняються за силою, тривалістю та специфічністю, але основна їх роль полягає у мобілізації неспецифічної біологічної реакції. Стрес виникає не тільки при дії сильних або надзвичайних подразників, але і слабких, які тривають по часу.

Класифікація стресорів:

- фізичні (травма, хірургічне втручання, інтенсивне охолодження чи перегрівання);
- хімічні (зменшення напруги кисню в крові, порушення кислотно-лужної рівноваги);
- фізіологічні (інтенсивні фізичні навантаження, больові стимули, геморагічний шок, гіпоксія);
- інфекційні (вірусні або бактеріальні інвазії);
- психологічні (тривога, страх, сум);
- соціальні (персональні конфлікти, різкі зміни способу життя).

Усі стресори, залежно від характеру впливу на організм поділяють на системні, у результаті дії яких розвивається загальний адаптаційний синдром, і локальні, які формують локальний стрес, типовим прикладом якого є фактори, які викликають запалення.

У розвитку стресу мають значення реактивність організму, порушення нервової та ендокринної системи, обміну речовин, перенесені захворювання, які змінюють здатність організму реагувати на дію стресорів.

Патогенез стресу

1. Зміни нейрогуморальної регуляції при стресі.

Сучасні дослідження загального адаптаційного синдрому показали, що він забезпечується координованою взаємодією нервової та ендокринної регуляції функцій з метою забезпечити готовність до швидких компенсаторних реакцій на дію стресора та мобілізацію біохімічних енергетичних ресурсів. Центральним органом, який координує цю взаємодію є гіпоталамус. Секреція глюкокортикоїдів є тільки однією із ланок загального адаптаційного синдрому.

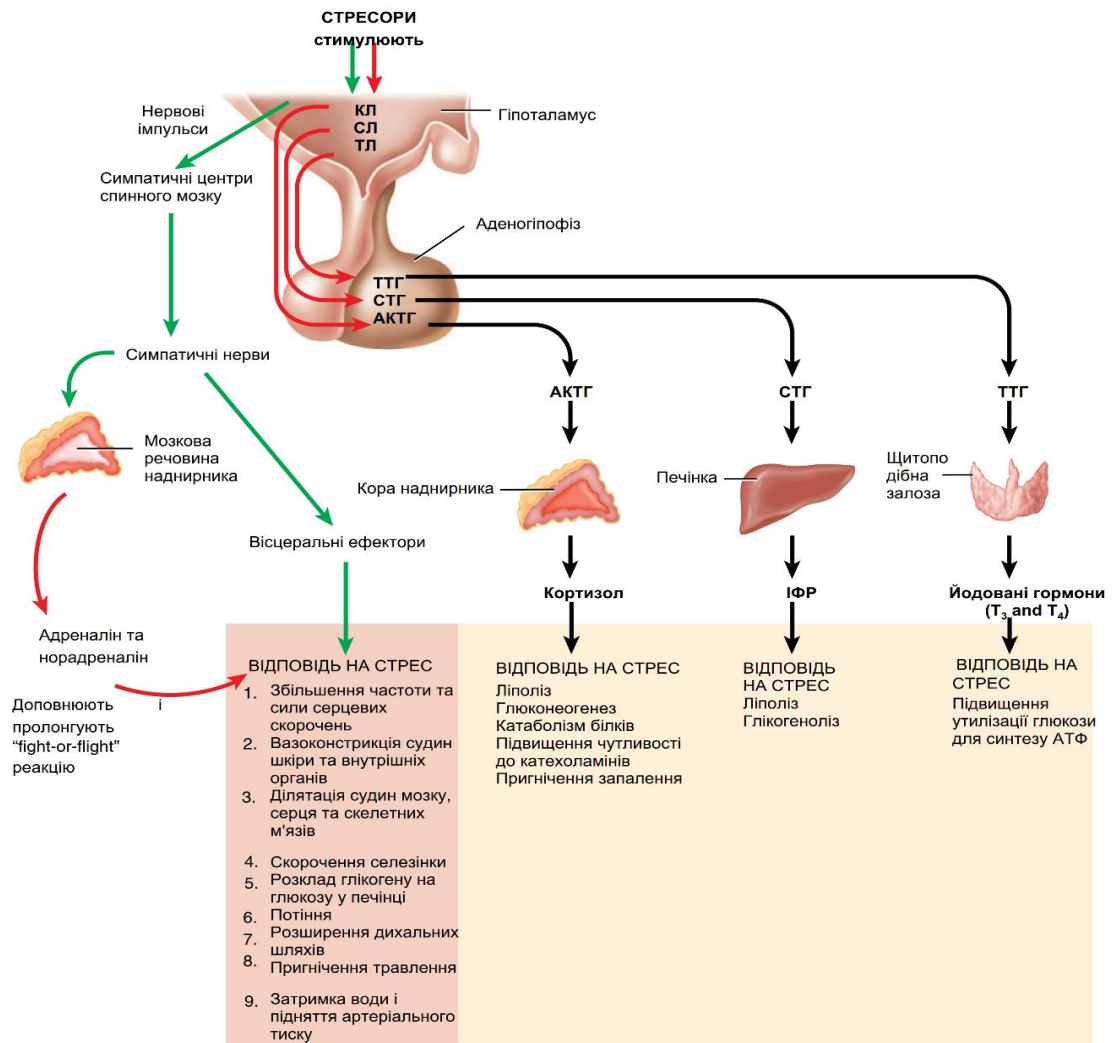
Першою реакцією на дію стресора є генералізована активація симпатичної нервової системи. Результатом цієї активації є збільшення серцевого викиду і вентиляції легень, а також перерозподіл крові від органів травлення і нирок (вазоконстрикція) до скелетних м'язів, серця і мозку (вазодилатація). Таким чином симпатична система готує організм до fight or flight реакції («бийся або тікай»). Одночасно симпатична система стимулює викид в кров великої кількості катехоламінів з мозкової речовини наднирників.

Адреналін підсилює ефекти симпатичної нервової системи, а також досягає тих органів і тканин, які не мають прямої симпатичної іннервації, підвищуючи концентрацію в крові глюкози та жирних кислот за рахунок посилення глікогенолізу та ліполізу.

Збудження гіпоталамусу від дії стресора на рецептори залучає до реалізації стрес-реакції інші гормони. В першу чергу, це гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальна вісь, яка реалізується шляхом посилення секреції гіпоталамусом кортиколіберину, що стимулює секрецію аденогіпофізом АКТГ, який, у свою чергу, викликає посилену секрецію глюкокортикоїдів. Антистресорна дія глюкокортикоїдів пов'язана головним чином із їх метаболічними ефектами: посилення глюконеогенезу, ліполізу, катаболічним впливом на білки. В результаті у крові збільшується концентрація глюкози, вільних жирних кислот, амінокислот, які стають доступні життєво важливим органам для покриття їх енергетичних потреб і репараційних процесів. Встановлено, що АКТГ до того ж здатний полегшувати навчання в ЦНС при адаптації до психоемоційного стресу. Поряд з кортиколіберином гіпофізотропна зона гіпоталамусу продукує тиреоліберин та соматоліберин, які посилюють секрецію відповідних тропних гормонів – СТГ та ТТГ. Результатом є активація ліполізу в жировій тканині та глікогенолізу в скелетних м'язах під дією СТГ, секреція печінкою інсуліноподібного фактору росту, який доповнює ефекти СТГ та викид в кров додаткової кількості йодованих гормонів щитоподібної залози. Ці гормони стимулюють окислення субстратів (глюкози та жирних кислот) в мітохондріях і забезпечують організм енергією (АТФ), необхідною для реалізації стресорної відповіді.

Поряд із гіпоталамо-гіпофізарно-сомато-тирео-адренкортикальною віссю до ендокринного забезпечення стресу підключаються інші гормональні реакції:

- Підвищення рівня глюкози та жирних кислот через пригнічення секреції інсуліну та посилення секреції глюкагону. Такий різнонаправлений вплив на ці два гормони підшлункової залози реалізується через симпатичну систему та адреналін мозкової речовини наднирників. Глюкагон разом з адреналіном посилюють глікогеноліз та неоглюконеоз у печінці, а також - ліполіз у жировій тканині. Зрозуміло, що пригнічення секреції інсуліну в цих умовах необхідне для підтримання у крові високої концентрації глюкози, жирних кислот та амінокислот.
- Збільшення об'єму циркулюючої крові та підвищення артеріального тиску через активацію РААС та підвищену секрецію АДГ. Стимулом до активації РААС є вазоконстрикція в нирках, яка виникає при збудженні симпатичної системи, а підвищена секреція АДГ є наслідком збудження паравентрикулярного і супраоптичного ядер гіпоталамусу внаслідок дії стресора. Результуючим ефектом цих гормонів є затримка іонів натрію та води в крові, звуження більшості судин (вазоконстрикція). Окрім того, показано, що вазопресин (АДГ) покращує навчання і закріплення в майбутньому оптимальних адаптаційних реакцій.



Мал.4.16. Гормональне забезпечення загального адаптаційного синдрому при стресі (Позначення: КЛ- кортиколіберин; СЛ- соматоліберин; ТЛ- тиреоліберин; ІФР - інсуліноподібний фактор росту). Реконструйовано із: Principles of Anatomy and Physiology/Tortora - 14th ed. - p.649.

© 2017, В.П. Фекета. Фізіологія людини для лікарів

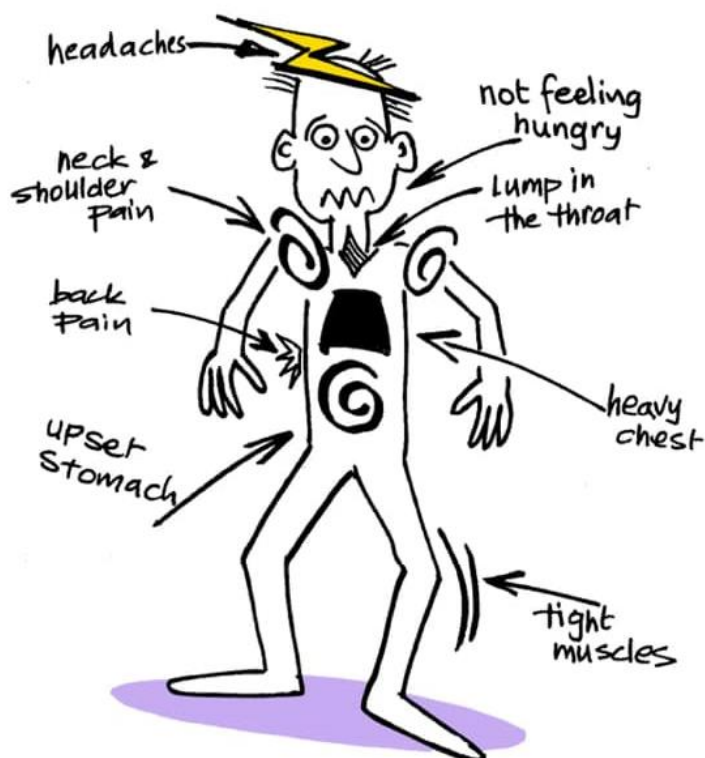
2. Гематологічні зміни при стресі:

- лімфопенія (зумовлена виходом лімфоцитів у тканини для забезпечення імунного захисту);
- еозинопенія (ознака захисту, еозинофіли виходять у тканини, забезпечують там руйнування гістаміну і таким чином зменшують пошкодження у тканинах);
- нейтрофільний лейкоцитоз (викид у кров з кісткового мозку наявного запасу нейтрофілів, чим забезпечується неспецифічний захист від бактерій).

3. Біохімічні зміни при стресі:

- змінюється загальний обмін: 1-ша фаза – катаболічна (розпад білків, жирів, вуглеводів, розпад та лізис клітин у вогнищі ушкодження); 2-га фаза – анаболічна, починається у фазу резистентності: посилюється синтез білка, активується проліферація клітин,
- гіперглікемія – виникає у результаті активації глюконеогенезу під впливом глюкокортикоїдів,

- розпад жирів із вивільненням енергії і використанні її у метаболізмі і живленні клітин,
- затримка жирів та натрію в організмі.



Мал. Найбільш характерні симптоми стресу (<https://scontentiev11.xx.fbcdn.net/v/t1.>)

Види стресу

Прийнято виділяти два види стресу: еустрес та дистрес.

Еустрес – фізіологічний стрес, адаптаційний, направлений на мобілізацію та тренування захисних ресурсів організму без завдання шкоди організму. Характеризується оптимальним протіканням загального адаптаційного синдрому. Реакція організму відповідає рівню пошкодження. Може супроводжуватись піднесеним настроєм, підвищенням імунітету, задовільним самопочуттям.

Дистрес – це патологічний, ушкоджуючий стрес, що призводить до розвитку патології. Супроводжується несприятливим перебігом загального адаптаційного синдрому. Для нього характерні: підвищена збудливість, порушення концентрації, підвищена стомлюваність, пригнічений настрій, безсоння, втрата апетиту, погіршення пам'яті, можливе виникнення «психосоматичного» болю в області голови, спини, живота.

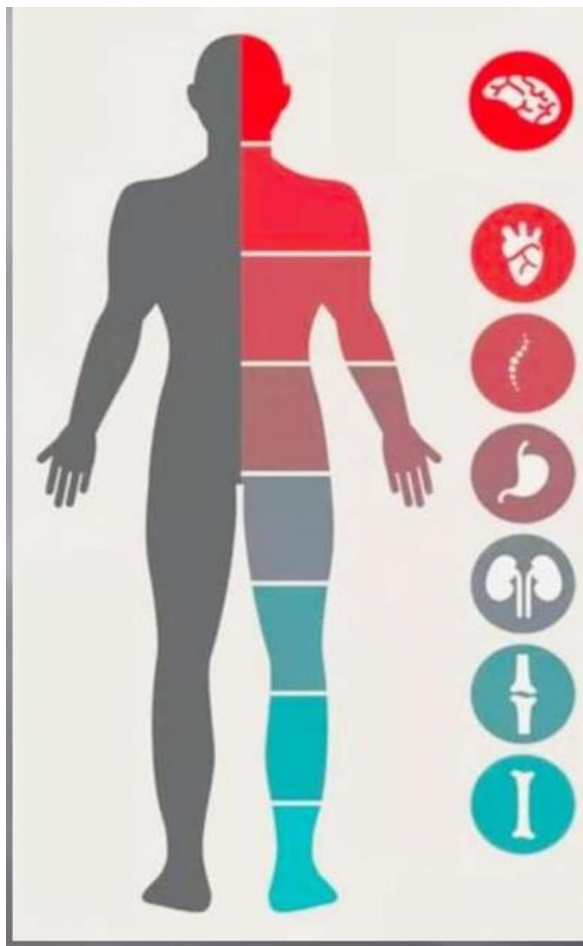
Форми дистресу:

- 1) емоційний дистрес – стресори діють тривало, виникають важкі соматичні захворювання (гіпертонічна хвороба, атеросклероз, ІХС, бронхіальна астма, алергічний дерматит, невроз та ін.)
- 2) дистрес, пов'язаний з патологією гормональних механізмів:

- глюкокортикоїдна недостатність при екстремальних станах – ГК не вистачає, особливо у стадії тривоги і виникає їх дефіцит; при екстремальних станах ГК багато, але рецепори до них на клітинах не чутливі; після тривалої терапії ГК синтез власних ГК знижений; вроджена ГК недостатність у дітей часто супроводжується (status thymicolymphaticus (збільшення тимусу та лімфовузлів). ГК недостатність проявляється зниженням резистентності, неможливістю відповідати реакцією на стрес.

- надлишкова ГК активність проявляється у вигляді виснаження, зниження резистентності до інфекцій, артеріальної гіпертензії, гіперглікемії – цукровий діабет; виникає при надлишковій секреції ГК, при повільному їх руйнуванні; при надлишковій чутливості рецепторів до ГК, при терапії ГК у період їх призначення.

- надлишкова мінералокортикоїдна активність проявляється у вигляді запалення (артрити, міокардити, склерозування судин, АГ).



Зміна настрою. Виникає гнів, роздратованість, депресія. Виникає дефіцит енергії, порушення концентрації, розлади сну, головний біль, тривожні розлади, панічні атаки.

Підвищення АТ, серцебиття.

Зниження протиінфекційної резистентності.

Тошнота, біль у шлунку

Зниження лібідо та сексуального потягу, розлади репродуктивної системи

Біль у суглобах та м'язах

Зменшення щільності кісток

Мал. Вплив стресу на організм

Методи визначення стрес-реакції:

1. Визначення вмісту гормонів АКТГ, глюко- та мінералокортикоїдів у крові.
2. Визначення продуктів метаболізму гормонів у сечі - 17-оксикетостероїдів.
3. Визначення динаміки маси тіла – у стадії тривоги маса знижується, у стадії резистентності маса зростає.

4. Визначення вмісту еозинофілів у крові – еозинопенія.
5. Визначення ступеня емоційного стресу за тонусом м'язів: чим вищий тонус м'язів, тим вищий ступінь стресу.
6. Визначення вмісту КХ.

Приклади тестових завдань

1. Для стадії тривоги закономірні:
 - A. Гіпертрофія кори наднирників.
 - B. Гіперадреналінемія.
 - C. Атрофія лімфоїдного апарату.
 - D. Активація мікросомального окислення у гепатоцитах.
 - E. Крововиливи у слизову оболонку шлунка і 12-палої кишки.

2. Які гормони приймають участь у формуванні загального адаптаційного синдрому при дії стресових факторів?
 - A. Кортизон, андрогени, паратгормон, окситоцин.
 - B. Кортикостерон, прогестерон, адреналін, норадреналін.
 - C. Кортикотропін, тироксин, норадреналін, глюкагон.
 - D. Соматотропін, кортикотропін, адреналін, прогестерон.
 - E. Кортикотропін, глюкокортикоїди, адреналін, норадреналін.

Приклади ситуаційних задач

1. У спортсмена при підйомі у гори АТ 130/80 мм рт. ст., ЧСС — 78 уд/хв, цукор крові — 5,8 ммоль/л, вміст сечовини у добовому об'ємі сечі — 26 г; кількість лейкоцитів — $6 \cdot 10^9$ /л, лейкоцитарна формула: Б — 0, Е — 0, Ю — 0, П — 2, С — 69, Л — 21, М — 8. Добова екскреція з сечею 17-оксикортикостероїдів — 40 мкмоль. Визначте стадію загального адаптаційного синдрому та ступінь стійкості організму до дії стресору.

2. До складання іспитів у період літньої екзаменаційної сесії маса тіла студента складала 62 кг. На першому іспиті ЧСС - 88 уд/хв, АТ 130/80 мм рт.ст., ЧД 24/хв, цукор крові – 7,1 ммоль/л, вміст сечовини у добовому об'ємі сечі — 48 г, МТ – 59 кг. На третьому іспиті ЧСС 78 уд/хв, АТ 120/70 мм рт.ст., ЧД 18/хв, цукор крові – 5,4 ммоль/л, вміст сечовини у добовому об'ємі сечі — 36, МТ – 63 кг. Визначте стадію загального адаптаційного синдрому та ступінь стійкості організму до дії стресору.

Методична розробка № 14
ТЕМА: ІНДИВІДУАЛЬНЕ ЗАВДАННЯ

Мета заняття:

- представити презентацію за темою вибраного індивідуального завдання, у виступі обґрунтувати актуальність обраної теми, сформулювати мету та завдання дослідження. Провести критичний аналіз суті та змісту першоджерел. Викладений матеріал подати у вигляді презентації в логічній послідовності та проаналізувати матеріал дослідження.

Перелік індивідуальних завдань

1. Патолофізіологія епіфізу: гіпо- і гіперфункція.
2. Психогенні розлади при ендокринопатіях (психологічні складові ендокринології).
3. Синдром Пархона. Етіологія, патогенез, характеристика.
4. Синдром Шихана. Етіологія, патогенез, основні прояви, наслідки
5. Синдроми Кіарі-Фроммеля та Форбса-Олбрайта. Етіологія, патогенез.
6. Патологія вилочкової залози. Гіпо-та гіпертимія: причини, механізми розвитку, основні прояви.
7. Аутоімунний тиреоїдит Хашімото. Етіологія, патогенез.
8. Радіаційна забрудненість України і патологія щитоподібної залози.
9. Псевдогіпопаратиреоз. Причини. Механізми розвитку.
10. Тиреостимулюючі аутоантитіла та їх роль в патології щитоподібної залози.
11. Адреногенітальний синдром: характеристика патогенетичних варіантів перебігу.
12. Діабет типу MODY. Етіологія, патогенез.
13. Гестаційний діабет. Етіологія, патогенез.
14. Поняття про дистрес. «Хвороби адаптації».
15. Аутоімунний синдром Шмідта. Етіологія, патогенез.
16. Синдром Вермера – МЕН-I. Етіологія, патогенез.
17. Синдром Сіпла – МЕН-II. Етіологія, патогенез.
18. Синдром Ван Віка-Грумбах. Етіологія, патогенез.
19. Синдром Ларона. Етіологія, патогенез.
20. Порушення ендокринної функції жіночих статевих залоз. Етіологія, патогенез. Гіпер- та гіпофункція.
21. Порушення ендокринної функції чоловічих статевих залоз. Етіологія, патогенез. Гіпер- та гіпофункція.
22. Захворювання APUD - системи. Етіологія, патогенез.
23. Порушення гормональної регуляції водно-сольового обміну.

№ п/п	Критерії оцінювання індивідуального завдання	Максимальна кількість балів за критерієм
1.	Обґрунтування актуальності, формування мети та завдання дослідження. Критичний аналіз суті та змісту першоджерел. Викладення матеріалу в логічній послідовності та аналіз матеріалу дослідження.	10
2.	Якість оформлення доповіді у вигляді презентації.	6
Всього балів		16

Методична розробка № 15
ТЕМА: ПІДСУМКОВИЙ МОДУЛЬНИЙ КОНТРОЛЬ

Перелік теоретичних питань для письмового контролю:

1. Структурно-функціональна організація та функції ендокринної системи.
2. Класифікація, фізіологічні властивості гормонів.
3. Механізм дії гормонів на клітини-мішені.
4. Регуляція функції ендокринних залоз
5. Основні типи ендокринних порушень.
6. Порушення механізмів центральної регуляції діяльності ендокринних залоз.
7. Залозисті причини ендокринопатій.
8. Позазалозисті механізми порушення активності гормонів.
9. Ендокринна функція гіпоталамо-гіпофізарної системи.
10. Фізіологічні ефекти гормонів гіпофізу та регуляція їх секреції
11. Типові форми порушень аденогіпофіза.
12. Типові форми порушень нейрогіпофіза.
13. Фізіологічні ефекти гормонів наднирників та регуляція їх секреції
14. Ендокринні захворювання, пов'язані з порушенням секреції гормонів кори наднирників.
15. Постійна та пароксизмальна форми гіперфункції мозкового шару наднирників.
16. Гормони щитоподібної залози, механізми їх секреції та впливу на клітини-мішені.
17. Ендокринна патологія, пов'язана із порушенням функції щитоподібної залози.
18. Патологія прищитовидних залоз: гіпопаратиреоз, гіперпаратиреоз.
19. Гормони підшлункової залози (інсулін, глюкагон, соматостатин) їх впливи на метаболізм та концентрацію глюкози в крові.
20. Характеристика основних типів цукрового діабету (тип інсулінової недостатності, її походження, особливості перебігу, типові прояви).
21. Етіологія, патогенез та клінічні прояви цукрового діабету 1-го типу.
22. Етіологія, патогенез та клінічні прояви цукрового діабету 2-го типу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Фекета В.П. Фізіологія людини для лікарів. – К.: ТОВ НВП «Інтерсервіс», 2017. – 482 с.
2. Патолофізіологія ендокринної системи. Кеттайл В.М., Арки Р.А. Пер. с англ. - 2001. – 336 с.
2. Патолофізіологія у 2 т. Т2. Патолофізіологія органів і систем / О.В. Атаман. – Вінниця: Нова Книга, 2016. – 448 с.
3. Основи патології за Роббінсом : переклад 10-го англійського видання. : у 2 т. Т.1. – Київ.: ВСВ «Медицина», 2019. – 420 с.
4. Основи патології за Роббінсом : переклад 10-го англійського видання. : у 2 т. Т.1. – Київ.: ВСВ «Медицина», 2020. – 532 с.