

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

Е. В. ЛЕОНОВА, Н. А. СТЕПАНОВА

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2009

УДК 616.43/45–092 (075.8)
ББК 54.15 я 73
Л 47

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 20.02.2008 г., протокол № 6

Р е ц е н з е н т ы: д-р мед. наук, проф. каф. нормальной физиологии Белорусско-
го государственного медицинского университета В. А. Переверзев; канд. мед. наук,
доц. каф. эндокринологии Белорусской медицинской академии последипломного обра-
зования В. И. Шутова

Леонова, Е. В.

Л 47 Патологическая физиология эндокринной системы : учеб.-метод. пособие /
Е. В. Леонова, Н. А. Степанова. – Минск : БГМУ, 2009. – 36 с.

ISBN 978–985–462–891–2.

Рассматриваются общие вопросы патофизиологии эндокринной системы, этиология и пато-
генез эндокринных расстройств, классификация эндокринопатий, типовые формы нарушений
функций отдельных эндокринных желез, принципы профилактики и лечения эндокринных рас-
стройств.

Предназначено для студентов 3-го курса всех факультетов.

УДК 616.43/45–092 (075.8)
ББК 54.15 я 73

ISBN 978–985–462–891–2

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2009

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД — артериальное давление

АКТГ — адренокортикотропный гормон

АМФ — аденозинмонофосфат

АДГ — антидиуретический гормон

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ГрРГ — гормон роста-рилизинг-гормон

ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон

ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови

ИБС — ишемическая болезнь сердца

КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон

ЛГ — лютеинизирующий гормон

СТГ — соматотропный гормон

ТРГ — тиреотропин-рилизинг-гормон

ТТГ — тиреотропный гормон

T₃ — трийодтиронин

T₄ — тироксин

ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

ЦНС — центральная нервная система

VIP — вазоактивный интестинальный полипептид

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятия — 5 академических часов для студентов всех факультетов.

Эндокринная система является важным звеном координации функций, обеспечивающим сохранение гомеостаза и адаптационно-компенсаторных возможностей организма. Неуклонный рост эндокринной патологии в последние десятилетия определяет необходимость всестороннего изучения этой проблемы, что для будущего врача имеет существенное значение.

Заболевания желез внутренней секреции являются предметом изучения самостоятельной медицинской науки — эндокринологии. В связи с этим в настоящем пособии рассматриваются лишь патофизиологические аспекты проблемы.

Учебно-методическое пособие разработано с целью оптимизации учебного процесса и предлагается для подготовки студентов к лабораторному занятию по теме «Патологическая физиология эндокринной системы». Целесообразность выпуска данного издания обусловлена изложением в доступной для студентов форме ряда вопросов, не нашедших соответствующего отражения в учебной литературе по патологической физиологии.

Цель занятия: рассмотреть патофизиологические аспекты патологии эндокринной системы, механизмы развития эндокринной патологии, научиться давать патогенетическую оценку основным проявлениям эндокринных расстройств.

Задачи занятия. Студенты должны:

1. Знать:
 - общую этиологию эндокринных нарушений;
 - основные патогенетические механизмы развития эндокринной патологии;
 - основные проявления гипоталамического (диэнцефального) синдрома;
 - вопросы нарушения механизмов саморегуляции в нейроэндокринной системе;
 - первичные нарушения синтеза гормонов в периферических эндокринных железах;
 - внежелезистые формы эндокринных расстройств;
 - основные типы эндокринопатий;
 - внутриутробные эндокринопатии;
 - роль эндокринных факторов в развитии неэндокринных заболеваний;

– общие механизмы развития типовых форм патологии отдельных эндокринных органов;

– принципы лечения эндокринных расстройств.

2. Приобрести навыки решения ситуационных задач, включающих общие и частные вопросы эндокринной патологии.

3. Уметь по комплексу симптомов дать обоснованное заключение, включающее:

– вывод, о поражении какой эндокринной железы свидетельствуют указанные симптомы;

– название заболевания;

– основные механизмы его развития;

– патогенетическую (а в некоторых случаях и прогностическую) оценку приведенному комплексу симптомов.

Контрольные вопросы по смежным дисциплинам:

1. Понятие о гормонах и их функциях.

2. Классификация гормонов.

3. Основные эндокринные органы и выделяемые ими гормоны.

4. Механизмы действия гормонов.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Понятие о гипоталамо-гипофизарной системе, её функциональное значение. Факторы, формирующие гипоталамо-гипофизарные взаимоотношения.

2. Общая этиология эндокринных нарушений. Основные патогенетические механизмы развития эндокринной патологии.

3. Гипоталамический (диэнцефальный) синдром, основные проявления.

4. Нарушения обратных связей и механизмов саморегуляции в нейроэндокринной системе. Трансаденогипофизарные, парагипофизарные механизмы регуляторных расстройств. Психогенные эндокринопатии.

5. Первичные нарушения синтеза гормонов в периферических эндокринных железах как следствие патологических процессов в ткани железы, истощения на почве длительной гиперфункции, дефицита необходимых для синтеза гормонов компонентов, генетически обусловленных дефектов биосинтеза гормонов.

6. Периферические (внежелезистые) формы эндокринных расстройств: нарушение связывания гормонов с транспортными белками крови, инактивация циркулирующего гормона, изменения реактивности периферических эффекторов, связанные с нарушениями гормональной рецепции в клетках-мишенях.

7. Основные типы эндокринопатий: гипо-, гипер-, дисфункциональные; моно- и плюригландулярные; парциальные и тотальные; абсолют-

ные, относительные, абсолютно-относительные, скрытые формы; первичные, вторичные, третичные.

8. Понятия о внутриутробных эндокринопатиях. Особенности функциональной интеграции гомологичных эндокринных органов материнского организма и плода.

9. Роль эндокринных факторов в развитии неэндокринных заболеваний.

10. Патология гипоталамо-гипофизарной системы. Парциальная и тотальная гипофункция передней доли гипофиза.

11. Гиперфункция передней доли гипофиза. Гипер- и гипофункция задней доли гипофиза.

12. Патология надпочечников. Острая и хроническая недостаточность надпочечников. Ранние и поздние формы парциальной и тотальной гиперфункции коры надпочечников. Вторичные недостаточность и гиперфункция коры надпочечников. Постоянная и пароксизмальная формы гиперфункции мозгового слоя надпочечников.

13. Патология щитовидной железы. Ранние и поздние формы гипотиреоза. Гипертиреоз, тиреотоксикоз. Тиреоидный зоб, его основные формы. Гипо- и гиперпродукция тиреокальцитонина. Вторичные недостаточность и гиперфункция щитовидной железы.

14. Патология околощитовидных желез: гипопаратиреоз, гиперпаратиреоз.

15. Принципы лечения эндокринных расстройств.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Эндокринная система — система, состоящая из специализированных структур, расположенных в центральной нервной системе, различных органах и тканях, а также желез внутренней секреции, вырабатывающих специфические биологически активные вещества (гормоны). Наряду с нервной системой она участвует в регуляции функций различных систем, органов и метаболических процессов. Это позволяет говорить о единой нейроэндокринной системе.

Нервная и эндокринная системы, представляя собой единый комплекс, имеют и свой морфологический субстрат — нейросекреторные клетки, которые занимают промежуточное положение между нервными и эндокринными элементами. Они выделяют нейросекреты, имеющие сходство и различие и с гормонами, и с медиаторами. Нейросекреты выделяются в синапсах, как и медиаторы, но в отличие от последних обладают не кратковременным и локальным эффектом, а длительным, дистантным, как гормоны. Место концентрации этих клеток — гипоталамус — мозговой центр всех висцеральных функций, в том числе и эндок-

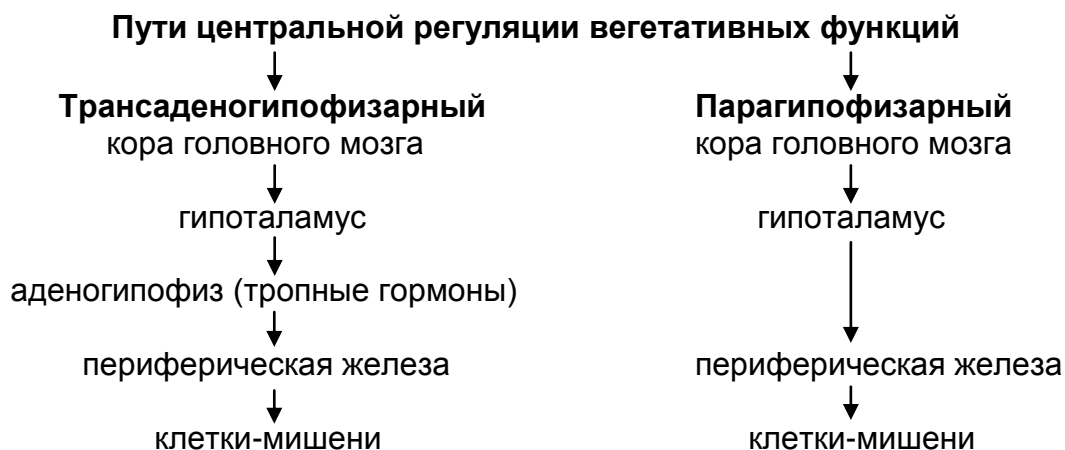
ринных. Совмещая нервную и эндокринную функции, нейросекреторные клетки с одной стороны воспринимают импульсы, поступающие к ним из других отделов нервной системы, а с другой — передают эти импульсы в кровь посредством нейрогормонов.

В нейроэндокринной системе выделяют несколько звеньев.

1. Центральное звено — это гипоталамо-гипофизарная система («эндокринный мозг») в целом и гипоталамо-гипофизарный нейросекреторный аппарат в частности, представляющий собой функциональный комплекс, состоящий из гипоталамической области, промежуточного мозга и гипофиза. Главное функциональное значение ее — регуляции вегетативных функций. Со стороны гипоталамуса это осуществляется двумя основными путями:

1) *трансаденогипофизарным* (гипофиззависимым), когда вегетативные функции регулируются через комплекс периферических эндокринных желез-мишеней, зависимых от гипофиза;

2) *парагипофизарным* (гипофизнезависимым) — через систему эфферентных центральных нейронов ствола головного и спинного мозга, периферических симпатических и парасимпатических нейронов. Этот путь осуществляет секреторные, сосудистые и трофические влияния ЦНС и является важнейшим для мозгового слоя надпочечников, островков Лангерганса, параситовидных желез. Ниже пути регуляции вегетативных функций представлены схематически:



В формировании гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений участвуют:

1) *ризилинг-факторы*, или либерины (тиролиберин, гонадолиберин, соматолиберин и др.), — стимуляторы и статины (тиростатин, соматостатин и др.) — ингибиторы освобождения гипофизарных гормонов. Это вещества олиго- и полипептидной природы, секретирующиеся в гипоталамусе и поступающие в капилляры портальной системы аденогипофиза;

2) *окситоцин и вазопрессин* — активные вещества, которые синтезируются в гипоталамусе и накапливаются в нейрогипофизе (задней доле гипофиза);

3) *опиоидные пептиды, эндорфины* (энкефалины, β -эндорфины) — морфиноподобные соединения, фрагменты аденогипофизотропного гормона, играющие роль нейромедиаторов и нейромодуляторов.

Нарушение образования в гипоталамусе какого-либо либерина или усиление продукции статина приводят к нарушению выработки соответствующего тропного гормона в аденогипофизе (например, угнетение секреции тиролиберина приводит к недостаточному образованию тиротропина и т. п.).

2. Периферическое звено — железы, зависимые (щитовидная железа, кора надпочечников, гонады) и независимые (мозговая часть надпочечников, околофолликулярные клетки щитовидной железы, α -, β -, γ -клетки поджелудочной железы, а также гормонопродуцирующие клетки желудочно-кишечного тракта, вилочковой железы и др.) от аденогипофиза.

3. Дисперсная (диффузная) эндокринная система — APUD-система. Открытие этой системы подорвало классический принцип «одна клетка — один гормон», так как апудоциты оказались способны вырабатывать различные пептиды и даже амины и пептиды в пределах одной клетки. При этом пептиды действуют и как гормоны, и как медиаторы. Исходя из этого было сформулировано понятие о диффузных эндокринных эпителиальных органах. Подобные клетки были обнаружены в ЖКТ, слизистых оболочках бронхов, щитовидной железе, почках, островках Лангерганса и др. Далее оказалось, что пептидные гормоны, первоначально найденные в ЖКТ (гастрин, инсулин, глюкагон и др.), содержатся также в ЦНС. Даже в коре больших полушарий имеются клетки диффузной эндокринной системы, вырабатывающие нейропептидные гормоны. А некоторые первично открытые в ЦНС нейропептиды (соматостатин, нейротензин и др.) были позже обнаружены как инкреторные продукты диффузных эндокриноцитов (апудоцитов) кишечника и островков Лангерганса. Кроме того, были установлены эндокринные функции сердца (атриальный натрийуретический полипептид, кардиодепрессорный полипептид), почек (ренин, эритропоэтин, производные кальциферола), жировой ткани (адипсин, лептин, адипокин-резистин, адипонектин). Оказалось, что многие диффузные эндокриноциты выделяют прогормоны (предшественники), а активный гормон может формироваться уже вне клеток, в крови. Например, предшественники ангиотензинов II и III образуются в печени и диффузных эндокриноцитах разной локализации, а активные гормоны образуются прямо в плазме за счет протеолитического эффекта почечного ренина и легочной ангиотензин-конвертазы. В настоящее время насчитывается около 100 гормонов млекопитающих (табл. 1).

Сводная таблица эндокринных желез и их гормонов

Железы	Гормоны
Шишковидная железа	Мелатонин
Гипоталамус	ТРГ, КРГ, ГнРГ, ГрРГ, лактотропный гормон. Допамин, соматостатин, тиреотропин ингибиторный гормон, гонадотропин ингибиторный гормон. Вазопрессин (антидиуретический гормон), окситоцин
Гипофиз: – передняя доля – задняя доля	ТТГ, АКТГ, ЛГ и ФСГ, гормон роста, пролактин АДГ, окситоцин (хранилище)
Щитовидная железа: – фолликулярные – парафолликулярные (С-клетки)	Тироксин, трийодтиронин Кальцитонин
Паращитовидные железы	Паратиреоидный гормон
Поджелудочная железа (островки Лангерганса)	А-клетки — глюкагон, В-клетки — инсулин, D-клетки — соматостатин, F-клетки — VIP
Надпочечники: – кора – мозговой слой	Глюкокортикоиды (кортизол), минералкортикоиды (альдостерон), надпочечниковые андрогены Адреналин, норадреналин, допамин
Половые железы: – яички – яичники	Тестостерон, дегидротестостерон, андростендион, эстрогены Прогестерон, эстрадиол, тестостерон
Диффузная эндокринная система кишечника	Гастрин, секретин, бомбезин, холецистокинин и др.
Вилочковая железа	Гормоны, стимулирующие созревание Т-лимфоцитов
Неэндокринные органы, секретирующие гормоны: – сердце – почки – жировая ткань	Предсердный натрийуретический фактор Эритропоэтины, активный витамин D ₃ Адипсин, лептин, адипокин-резистин, адипонектин

Отличительными свойствами гормонов являются: высокая и специфическая биологическая активность, секретируемость в циркулирующие жидкости, дистантность действия, тропность физиологического эффекта.

Некоторые гормоны освобождаются в кровь постоянным, меняющимся по интенсивности потоком (паратгормон, пролактин, тиреоидные гормоны). Но для большинства характерен импульсный режим секреций, когда гормон поступает в кровь порциями, толчками. Инсулин сочетает пульсовый и постоянный режим освобождения, но многие другие — АКТГ, СТГ, гонадотропины, стероиды — секретируются только импульсно. Толчковый характер секреций важен для действия гормона, а его нарушения свойственны некоторым формам патологии. Так, утрата импульсного характера секреции люлиберина при сохранении его про-

дукции закономерно наблюдается у больных психогенной анорексией — булимией.

Органы, ткани и клетки, избирательно реагирующие на гормон, называются соответственно органами, тканями, клетками-мишенями или гормонокомпетентными структурами. Остальные структуры организма — «не мишени» или гормонорезистентные. Выделяют также гормонозависимые структуры, функционирование которых зависит от соответствующего гормона, и гормоночувствительные, фенотипические признаки которых могут проявиться и без соответствующего гормона, но степень их проявления определяется гормоном. Действие гормонов на клетки осуществляется посредством особых биоспецифических белков — клеточных рецепторов. Различают два типа таких рецепторов: внутриклеточные и мембранные (поверхностные). В зависимости от химической структуры гормоны действуют различно. Они могут проникать через плазменную мембрану внутрь клетки (стероиды, тиреоидные гормоны) и там взаимодействовать с внутриклеточными рецепторами. Низкомолекулярные гормоны (в том числе и гормоны щитовидной железы) действуют на ядро, происходит активация хроматина, депрессируются структурные гены, происходит синтез белка фермента *de novo*. Другие (катехоламины, белковые и пептидные гормоны) плохо проникают внутрь клетки, а действуют на нее, контактируя с мембранными рецепторами на ее поверхности, в результате чего происходит активация аденилатциклазы, и изменения в клетке обуславливаются активностью фермента. Ряд гормонов увеличивает проницаемость клеточных мембран для тех или иных веществ, например, инсулин — для глюкозы. Некоторые гормоны действуют через Ca^{++} каналы (через кальмодолин), что также сопровождается активацией различных функций клеток.

Существует несколько путей действия гормонов:

- *эндокринный* (классический): гормон из железы поступает в кровоток и по нему достигает своего эффекторного органа;
- *паракринный*: гормон поступает во внеклеточную жидкость и действует на лежащие рядом другие клетки в железе, не поступая в кровоток;
- *аутокринный*: гормон секретируется во внеклеточную жидкость и вновь поступает в ту же клетку (например, инсулин секретируется из β -клетки во внеклеточную жидкость, затем вновь поступает в ту же клетку и тормозит секрецию инсулина);
- *юкстакринный*: гормон из клетки, в которой он синтезирован, оказывает действие на близлежащую клетку, на которой есть рецептор к этому гормону (гемопоэтический фактор роста);
- *нейрокринный* (нейротрансмиттерный): нейротрансмиттеры по аксонам нервной клетки поступают в синаптическую щель и на рецептор

конечного органа; в ЦНС нейротрансмиттерами являются допамин, норадреналин, на периферии — допамин.

Один и тот же гормон может обладать несколькими путями действия

По патофизиологическому эффекту различают «пусковые» гормоны, активизирующие деятельность других желез (аденогипофизотропные гормоны гипоталамуса, кринотропные гормоны передней доли гипофиза, адреналин, норадреналин) и гормоны-«исполнители», оказывающие действие непосредственно на обмен веществ, рост, размножение и т. д. Однако большинство гормонов обладают многообразными эффектами.

Изменения состояния организма под воздействием гормонов опосредуются:

а) через центральную нервную систему, в том числе кору головного мозга, в связи с их влиянием на соотношение между возбуждением и тормозными процессами и, тем самым, на характер высшей нервной деятельности. Так, преобладание процессов возбуждения у больных гипертиреозом обуславливает их раздражительность, эмоциональную неустойчивость, легкую возбудимость. При гипотиреозе преобладают процессы торможения — больные вялы, малоподвижны, инертны, нередко с признаками слабоумия. При болезни Аддисона (недостаточность надпочечников) — депрессия; при введении больших доз глюкокортикоидов — эйфория. Характер эффекта зависит от химической структуры гормона и обмена веществ в нервной ткани;

б) путем воздействия на афферентную часть рефлекторной дуги, рецептор и восприимчивость эффектора к нервному импульсу, меняя обмен веществ на периферии;

в) непосредственным действием на эффекторы без участия нервной системы, о чем свидетельствуют наблюдения на изолированных органах. Так, гонадотропные гормоны гипофиза вызывают овуляцию в изолированных в пробирке кусочках яичника.

В патологии эндокринной системы важное значение имеет нарушение перmissiveй функции гормонов, т. е. способности некоторых гормонов (глюкокортикоидов, катехоламинов — гормонов «адаптации») создавать оптимальные условия для действия других гормонов, участвовать в процессах адаптации и резистентности, тем самым поддерживать высокую работоспособность эффекторных клеток. Нарушение перmissiveго действия гормона приводит к патологии. Эффект одного гормона под действием другого может меняться на пострецепторном или эффекторном уровне либо путем влияния одних гормонов на экспрессию рецепторов других. Например, адреналин усиливает гликогенолиз в печени и липолиз в жировой ткани в присутствии кортизола. У адреналэктомизированных животных с пониженной концентрацией кортизола эффекты адреналина значительно снижены. Глюкокортикоиды контролируют

экспрессию катехоламинового рецептора и перmissивно влияют на концентрацию цикла АМФ в клетках, облегчая действие катехоламинов на пострецепторном уровне. Поэтому в условиях гипокортицизма адреналин не оказывает должного гликогенолитического действия, и болезнь Аддисона протекает с тенденцией к гипогликемии. В то же время гиперкортицизм усиливает гипертензивное действие катехоламинов, что имеет значение в патогенезе многих форм повышения артериального кровяного давления.

Основой регуляции деятельности эндокринной системы является принцип обратной связи. Этот принцип впервые был сформулирован М. М. Завадовским под названием «плюс–минус взаимодействие». Различают положительную обратную связь, когда повышение уровня гормона в крови стимулирует высвобождение другого гормона (например, повышение уровня эстрадиола вызывает высвобождение ЛГ в гипофизе), и отрицательную обратную связь, когда повышенный уровень одного гормона угнетает секрецию и высвобождение другого (повышение концентрации тиреоидных гормонов в крови снижает секрецию тиреотропина в гипофизе). Благодаря такому механизму саморегуляции при достижении определенной концентрации гормона в крови дальнейшая его выработка тормозится.

В регуляции функции некоторых желез важную роль играет обратная связь с состоянием метаболизма. Так, гормонообразовательная деятельность паращитовидных желез связана с уровнем кальция в крови, продукция инсулина зависит от концентрации сахара в крови, отношение Na^+ и K^+ определяет секрецию альдостерона.

Бытовавшее одно время представление об абсолютном антагонизме и синергизме между отдельными эндокринными железами, как оказалось, не соответствует действительности. Такие отношения могут складываться лишь временно и меняются в зависимости от ряда условий. Один и тот же гормон в одной и той же дозе, но при различном состоянии организма или в различные возрастные периоды, может вызвать различный эффект. Например, на фоне гипофункции щитовидной железы тироксин в заместительной дозе стимулирует функцию половых желез. Те же дозы тироксина на фоне гипертиреоза угнетают функцию этих желез.

Одна и та же группа гормонов может быть антагонистична в отношении регуляции одних процессов и синергична для других. Так, соматотропин и глюкокортикоиды синергичны в регуляции гликемии и липоцидемии, но антагонисты в регуляции синтеза белков в мышцах и соединительной ткани.

ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НАРУШЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ФУНКЦИЙ

Под нормальной инкреторной функцией понимается такой уровень инкреции, который обеспечивает потребности организма в каждый данный момент его существования в конкретных условиях среды. Нарушения инкреторной функции называются эндокринопатиями. Основные виды эндокринопатий представлены в табл. 2.

Таблица 2

Классификация эндокринопатий

Принцип классификации	Виды эндокринопатий
Инкреторная активность железы	1. Гиперфункциональная (чрезмерно высокая инкреция) 2. Гипофункциональная (чрезмерно низкая инкреция) 3. Дисфункциональная (качественное изменение инкреции)
Распространённость процесса	1. Моногландулярная (поражение одной железы) 2. Плюригландулярная (множественное поражение желез)
Вовлечение гормонов железы	1. Тотальная (нарушение выработки всех гормонов железы) 2. Парциальная (изолированное нарушение секреции того или иного гормона)
Изменение продукции гормона железой или нарушение периферического эффекта	1. Абсолютная недостаточность или избыточность гормонального эффекта (низкая или высокая продукция гормона железой) 2. Относительная недостаточность или избыточность гормонального эффекта (секреция гормонов нормальная, но нарушен периферический эффект) 3. Относительно-абсолютная недостаточность или избыточность гормонального эффекта (одновременное наличие обоих компонентов)
Уровень повреждения	1. Первичная (поражение самой железы) 2. Вторичная (нарушение функции железы, связанное с поражением гипофиза) 3. Третичная (нарушение функции железы, связанное с поражением гипоталамуса)

Однако, как правило, для патологии эндокринной системы всегда характерны одновременные нарушения функции нескольких эндокринных желез, что связано с особенностями их регуляции. Ответ эндокринной системы всегда бывает плюригландулярный. Чистая моногландулярная эндокринопатия и в клинике, и в эксперименте встречается лишь на самых ранних стадиях патологического процесса. В последующем вторично вовлекаются в процесс другие эндокринные органы, степень вторично возникших плюригландулярных изменений определяется набором гормонов первично пораженной железы и ее функциональной активностью.

Плюригландулярные эндокринопатии бывают центрального происхождения (гипоталамо-гипофизарные), аутоиммунного характера, рецепторными и наследственными.

Аутоиммунные проявляются поражением нескольких желез, имеющих сходные или общие антигены (например, аутоиммунный синдром Шмидта, инсулинзависимый сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит, гипопаратиреоз, гонадонадпочечниковая недостаточность).

Рецепторная плюригландулярная эндокринопатия проявляется неэффективностью действия многих гормонов на их мишени (псевдогипопаратиреоз, гипогонадотропный гипогонадизм, первичный гипотиреоз)

Наследственные плюригландулярные синдромы характеризуются аномалией экспрессии онкогенов и неопластическими процессами в гормонообразующих клетках. Тип наследования — аутосомнодоминантный с варьирующей пенетрантностью (МЕН-I — синдром Вернера, МЕН-II, МЕН-III).

ОСНОВНЫЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ

Различают три основных механизма развития эндокринной патологии:

1. Нарушение центральных механизмов регуляции эндокринных функций.
2. Первично-железистые механизмы расстройств.
3. Периферические (внежелезистые) механизмы нарушения активности гормонов.

НАРУШЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ ЭНДОКРИННЫХ ФУНКЦИЙ (ЦЕНТРАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ ПОВРЕЖДЕНИЯ)

Нарушение центральных механизмов регуляции эндокринных функций могут быть обусловлены повреждением:

а) на уровне коры головного мозга нейронов ЦНС, секретирующих гипоталамические гормоны (тромбозы, эмболии, кровоизлияния, инфекции (энцефалиты), опухоли);

б) аденогипофиза (нарушение его кровоснабжения, генные дефекты, травмы, инфекции (туберкуломы, сифиломы), опухоли, аутоиммунные процессы).

Большую роль в развитии нарушений центральных механизмов регуляции играют также алкоголизм, голодание, ионизирующее излучение, а особенно — психические травмы, стрессовые и агрессивные состояния, психозы, неврозы. Так может возникнуть острая форма базедовой болезни, сахарный диабет, несахарное мочеизнурение, нарушение функции половых желез и др. Нарушения гипоталамической регуляции могут проявиться у потомков, если мать во время беременности перенесла инфекционное заболевание или интоксикацию. Значительная часть

эндокринопатий обусловлена первичным поражением гипоталамуса или связанных с ним вышележащих отделов головного мозга. В этом случае возникают множественные центральные (плюригландулярные) поражения эндокринных органов, поскольку в гипоталамусе сосредоточены главные центры регуляции секреции гормонов гипофиза и опосредуемых ими гормонов других желез внутренней секреции.

При поражении гипоталамической области может возникнуть сложный симптомокомплекс, характеризующийся вегетативными, эндокринными, обменными и трофическими расстройствами — гипоталамический или диэнцефальный синдром. В основе этих расстройств лежит прекращение или искажение активирующих импульсов, посылаемых прямо, или опосредовано нервной системой к эндокринным органам. Этот синдром может быть первичным (при заболеваниях головного мозга) и вторичным (при заболеваниях внутренних органов, эндокринных желез, периферической нервной системы и др.). Клиническая картина синдрома разнообразна в зависимости от уровня поражения. Нарушаются соматические функции, обмен веществ, терморегуляция, половые инстинкты, функция эндокринных органов; появляются вегетососудистые, психические расстройства, эпилепсия и др.

В патогенезе ряда эндокринопатий может играть определенную роль и нарушение механизма обратной связи между периферическими эндокринными железами и гипоталамо-гипофизарной системой. Например, при болезни Иценко–Кушинга (гипоталамо-гипофизарное заболевание, сопровождающееся гиперпродукцией глюкокортикоидов) наблюдается повышение порога возбудимости гипоталамических нейронов к тормозному действию кортикостероидов, что приводит к гиперсекреции кортикотропина и вторичной гиперплазии коркового вещества надпочечных желез. При задержке полового созревания (центрального генеза) у мальчиков отмечается снижение возбудимости гипоталамического центра к тормозному действию тестостерона.

ПЕРВИЧНО-ЖЕЛЕЗИСТЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАССТРОЙСТВ (ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В САМОЙ ЖЕЛЕЗЕ)

Местные патологические процессы в эндокринных органах, меняя их функциональную активность, приводят к нарушению биосинтеза и секреции гормонов. Причинами этого могут быть:

1. Инфекция, интоксикация: при туберкулезе надпочечников развивается некроз туберкулезных бугорков и болезнь Аддисона, при сифилисе — некроз сифилитической гуммы. И то, и другое ведет к постепенному разрушению ткани железы и ее гипофункции. При эпидемическом паротите развивается орхит, ведущий к атрофии яичек.

2. Аутоаллергические (аутоиммунные) процессы: аутоиммунные эндокринопатии могут проявляться как органоспецифические заболевания, причиной которых являются тканеспецифические антитела. Например, аутоиммунные гипо- и гипертиреоз, гиперкортицизм, гипопаратиреоз, инсулиновый диабет I типа, тиреоидит Хашимото («лимфоидный зоб», в основе которого лежит выработка аутоантител ко всем антигенам, имеющимся в фолликуле, что сопровождается снижением функций щитовидной железы).

Аутоантитела к гормональным рецепторам периферических тканей-мишеней могут имитировать избыточное действие соответствующих гормонов (инсулиномиметические аутоантитела, связываясь с инсулиновым рецептором, нарушают соотношение между уровнем глюкозы и активностью β -клеток и временно воспроизводят часть эффектов гормона). При некоторых видах бесплодия у мужчин обнаруживаются в сыворотке крови и сперме антитела к сперматозоидам, инсулинзависимый I тип сахарного диабета нередко сочетается с образованием антител к α - и β -клеткам островков Лангерганса. Известны аутоиммунные формы недостаточности паращитовидной, поджелудочной, надпочечных желез, обнаружены антирецепторные антитела, направленные к разным частям гормональных рецепторов. Аутоиммунные эндокринопатии могут быть также частью системных аутоиммунных процессов. В этом случае, как считают, заболевание обусловлено сочетанием генетических и иммунологических факторов, а также факторов среды, комплексно нарушающих аутоиммунную толерантность. При этом антитела образуются не к одному, а ко многим антигенам, что создает основу для развития аутоиммунных плюригландулярных расстройств (например, сочетание диффузного тиреотоксического зоба, сахарного диабета, недостаточности надпочечников и др.).

3. Действие химических ингибиторов, некоторых фармакологических агентов при лечении и самолечении. Например, аллоксан поражает β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, угнетая выработку инсулина, вызывает аллоксановый диабет; мерказолил тормозит выработку тироксина, что приводит к гипотиреозу. Некоторые пищевые факторы — родиниды и цианиды репы, редьки, кабачковых, краснокочанной капусты, маниоки и тапиоки — в больших дозах могут вызвать понижение продукции тиреоидных гормонов; салодка имеет в своем составе аналог альдостерона. Злоупотребление лакричными конфетами и усиленное траволечение салодкой вызывают картину, сходную с первичным альдостеронизмом, провоцируя гипертензию.

4. Врожденная неполноценность железы, генетически детерминированные дефекты ферментных систем, участвующих в биосинтезе гормона (врожденный адреногенитальный синдром, проявляющийся, в частности,

атрофией половых желез, некоторые формы кретинизма, связанные с гипофункцией щитовидной железы, возникающие еще до рождения или в детском возрасте, хромосомные болезни, синдромы Клайнфельтера, Шерешевского–Тернера, сопровождающиеся гипофункцией надпочечников, половых желез, развитием организма по интерсексуальному типу и др.).

5. Опухолевой процесс в железе (при опухолях гипофиза может развиваться гигантизм или акромегалия; синдром Иценко–Кушинга при опухолях тестикул у мальчиков ведет к преждевременному созреванию; при метастазе рака грудной железы в заднюю долю гипофиза возникает несахарный диабет).

При этом клиника заболевания зависит от того, продуцирует ли опухоль гормон или только сдавливает ткань, приводя к атрофии участка железы. В первом случае появляются симптомы гиперфункции, во втором — гипофункции железы. Примером этого являются: эктопическая автономная продукция избытка гормона (образование тиреоидных гормонов в опухолях яичников); инсулома, которая индуцирует инсулин, вызывает у больного периодически возникающие гипогликемические комы; феохромоцитомы (образование из хромоаффинной ткани), время от времени выбрасывающая в кровоток большое количество адреналина, провоцируя тем самым тяжелые гипертонические кризы.

Опухоли могут возникать одновременно в нескольких железах, например, в аденогипофизе, паращитовидных, поджелудочной железах. В этом случае возникает синдром ульцерогенных аденом островков Лангерганса (синдром Zollinger–Ellison), носящий семейный характер и сопровождающийся развитием пептических язв. Иногда опухоли эндокринных желез продуцируют гормоны, не свойственные данной железе, а в опухолях неэндокринных органов возможны эктопические очаги образования гормонов (табл. 3).

Таблица 3

Примеры продукции гормонов опухолями разных органов и провоцируемые ими заболевания

Вид опухоли	Продуцируемый гормон	Провоцируемое заболевание
Рак легких Опухоли бронхов Опухоли щитовидной железы Рак желудка Опухоли поджелудочной железы Тимомы Феохромоцитомы	АКТГ	Синдром Кушинга (Cushing) — гиперкортицизм
Опухоли поджелудочной железы Опухоли ЖКТ Рак яичников Опухоли бронхов	Гастрин	Синдром Золлингера–Эллисона (язва желудка)

Вид опухоли	Продуцируемый гормон	Провоцируемое заболевание
Костные метастазы Рак легких Опухоли бронхов Рак яичников Рак щитовидной железы	Паратгормон, пептид, родственный паратгормону	Гиперпаратиреоз
Метастазы в яичники опухолей неэндокринных органов	Половые гормоны	Менструальные нарушения
Гепатомы	Гонадотропины, эритропоэтин	Менструальные нарушения, полицитемия (эритроцитоз)
Опухоли гонад	Хорионический гонадотропин	Менструальные нарушения, гинекомастия у мужчин, гипертиреоз
Апудомы (опухоли из апудоцитов)	Пептиды, амины	Овсяноклеточный рак легкого

6. Алиментарные нарушения, дефицит компонентов, из которых производится гормон. Так, геохимическая недостаточность йода ведет к гипотиреозу, развитию эндемического зоба; йодная недостаточность, недостаток в пищевом рационе холестерина нарушает образование стероидных гормонов; при нехватке цинка, входящего в состав тимулина, развивается иммунодефицит.

7. Травмы, местные расстройства кровообращения, в частности, острые нарушения кровообращения, приводящие к ишемическому некрозу или тромбоэмболической апоплексии эндокринного органа. Например, синдром Уотерхауза–Фредериксена — острая надпочечниковая недостаточность при двусторонней тромбоэмболической апоплексии мозгового вещества надпочечников, протекающая на фоне диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови; при длительном спазме сосудов, питающих переднюю долю гипофиза, возникает изменение секреции гормонов этой железы; в результате атеросклеротических изменений артерий, питающих поджелудочную железу, часто развивается сахарный диабет.

8. Истощение на почве длительной гиперфункции, например, недостаточность β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы, стимулируемая длительной гипергликемией.

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ (ВНЕЖЕЛЕЗИСТЫЕ) МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ АКТИВНОСТИ ГОРМОНОВ

Внежелезистая эндокринопатия — нарушения продукции и/или действия гормонов, не связанные с первичным поражением ни самих эндокринных желез, ни регулирующих их деятельность аппаратов.

К внежелезистым относятся эндокринопатии, вызванные эктопической продукцией гормонов за пределами основной образующей их железы, а также обусловленные изменениями, связанными с циркуляцией гормонов в кровеносном русле и повреждениями на клеточном уровне. Они определяют активность уже выделившегося в кровь гормона. Патологически это может проявляться избыточностью или недостаточностью гормонального эффекта. Изменения, связанные с циркуляцией гормона в кровеносном русле, могут возникнуть по ряду причин:

1. Нарушения связывания гормонов белками плазмы. Большая часть гормонов (кортикостероиды, тироксин, инсулин, половые гормоны) образуют в крови комплекс с белками плазмы. Наиболее известные транспортеры гормонов — транстиретин (преальбумин), переносящий тиреоидные гормоны и ретинол, тироксинсвязывающий глобулин, тестостеронсвязывающий глобулин, кортикостероидсвязывающий глобулин, альбумин неспецифический, фиксирующий тиреоидные и ряд стероидных гормонов. Любое усиление или ослабление связи их с гормонами нарушает снабжение эффекторов последними. Например, при уменьшении в крови концентрации тироксинсвязывающего глобулина развивается гипертиреоз; при уменьшении связи с белками крови половых гормонов у женщин обнаруживается синдром вирилизации (низкий голос, рост волос по мужскому типу, недоразвитие вторичных половых признаков); при болезнях печени, приводящих к гипо- или диспротеинемии, могут быть нарушения гормонального баланса; усиление связывания инсулина приводит к инсулиновой недостаточности.

2. Инактивация циркулирующего гормона. Это может быть связано с образованием антител к тому или иному гормону (к инсулину при вторичной инсулинрезистентности, соматотропину, кортикотропину, вазопрессину при неопухоловой форме несахарного диабета) при лечении экзогенными гормональными препаратами, что сопровождается снижением их лечебного эффекта при вирусной инфекции. Возможно и образование аутоантител к полипептидным гормонам, образующимся в самом организме. К инаktivации циркулирующего гормона ведет и увеличение количества фермента, обладающего способностью связывать гормоны, ингибируя их активность. Например, избыток инсулиназы, образующейся в печени и разрушающей инсулин, приводит к развитию сахарного диабета (внежелезистая форма). Неиммунологическими циркулирующими антагонистами, вызывающими понижение эффективности действия гормона, могут быть другие гормоны (симптоматический вторичный сахарный диабет при гиперкортицизме, феохромоцитоме), а также лекарственные препараты (гипоандрогенизм и импотенция под влиянием противоязвенного гистаминового блокатора циметидина). Эндокринные расстройства могут возникать и при аномальной скорости разрушения

гормона. Так, замедление клиренса альдостерона и половых стероидов в печени при хронической печеночной недостаточности (например вследствие цирроза) ведет к вторичным внежелезистым гиперальдостеронизму, гиперэстрогенизму с соответствующей симптоматикой (отеки, гинекомастия и др.). Симптом дефицита активности гормона при ненарушенном его синтезе может привести к недостаточному переходу проренина в ренин при сахарном диабете, связанный с диабетической нефропатией.

3. Изменения реактивности периферических эффекторов к действию гормона в результате извращения, повышения, понижения чувствительности гормональных рецепторов, отсутствия или уменьшения их количества, блокады гормонального рецептора. Примерами этого являются избыточный рост волос у женщин по мужскому типу (гирсутизм) при повышенной чувствительности волосяных фолликулов к эндогенным андрогенам, синдром Морриса — тестикулярная феминизация у мужчин при нормальном содержании в крови тестостерона в связи с наследственным дефектом рецепторов андрогенов (при этом соматический пол формируется по женскому типу несмотря на наличие Y-хромосомы), замедление роста у детей, некоторые формы карликового роста при нормальном содержании гормона роста в крови (такие больные не реагируют на соматотропин, последний не стимулирует (как в норме) соматомедин, через который соматотропин влияет на рост), некоторые формы ожирения, сопряженные с инсулинрезистентностью, обусловленные недостаточностью мембранных рецепторов инсулина, приводящей к ареактивности клеток-мишеней к гормону (наследственная резистентность к кортизону, блокада рецепторов аутоантителами, например, инсулиновых рецепторов). Снижение концентрации рецепторов может играть решающую роль в патогенезе инсулинрезистентных форм диабета у человека. Дефицит рецепторов к вазопрессину на эпителии почечных канальцев лежит в основе нефрогенного несахарного диабета.

4. Перемена условий действия гормонов. Изменение концентрации ионов в тканях может усиливать, ослаблять и даже извращать действие различных секретов. Например, ионы кальция могут усиливать физиологическую активность адреналина — повышение концентрации ионов калия ослабляет, а при определенных условиях и извращает адреналовый эффект; увеличение концентрации водородных ионов активизирует действие тироксина, в щелочной среде активность этого гормона падает; действие адреналина на кровяное давление усиливается при избытке в крови аминокислот и др.

Важный фактор риска нейроэндокринных заболеваний — социально-поведенческая дизритмия. Описаны «болезнь акклиматизации», вызванная быстрой сменой часовых поясов, и учащение гипертензии у субъектов, занятых ночной работой. В обоих случаях отмечаются аномалии про-

дукции гипоталамических, гипофизарных, надпочечниковых гормонов, гиперфункция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Характерно лечебно-профилактическое действие эпифизарного гормона мелатонина при «болезни акклиматизации». Исчезновение нормального циркадного ритма продукции АКТГ характерно для болезни Иценко–Кушинга.

ВНУТРИУТРОБНЫЕ ЭНДОКРИНОПАТИИ

Эндокринные нарушения могут возникнуть и у плода во внутриутробном периоде. В этом случае действие вышеуказанных этиологических факторов реализуется через материнский организм, так как последний вместе с плодом является единым комплексом — функциональной системой «мать–плацента–плод». Представляют интерес особенности функциональной интеграции гомологичных органов материнского организма и плода: при нарушении эндокринных функций в материнском организме происходят изменения функциональной активности и соответствующая морфологическая перестройка гомологичного органа плода. Например, гипофункция эндокринной железы матери приводит вначале к компенсаторной гиперфункции и гипертрофии гомологичной железы плода, которая в дальнейшем может смениться ранним истощением и вторичным снижением ее функциональной активности. Наоборот, гиперфункциональное состояние эндокринных органов ведет к гипофункции и недоразвитию одноименных желез плода.

КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

При любой эндокринной патологии, как и при всех заболеваниях, наряду с нарушением функций развиваются компенсаторно-приспособительные механизмы. Примеры: при гемикастрации возникает компенсаторная гипертрофия яичника или семенника, гипертрофия и гиперплазия секреторных клеток коркового вещества надпочечника — при удалении части паренхимы железы, при гиперсекреции глюкокортикоидов — уменьшение их связывания с белками крови, благодаря чему они быстрее инактивируются и выводятся из организма и др.

РОЛЬ ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Нарушение гормонального баланса в организме способствует развитию неэндокринной патологии. Так, установлена важная роль гормонального фактора в патогенезе ряда неэндокринных заболеваний, в частности, атеросклероза, гипертонической болезни, ИБС, опухолей, кожных болез-

ней, аллергических и других иммунопатологических процессов. Известно, что недостаток кортикостероидов способствует развитию ревматизма, бронхиальной астмы, избыток глюкокортикоидов, катехоламинов, альдостерона может привести к артериальной гипертензии, избыток минералокортикоидов вызывает нефросклероз, гипертонию, изменения в сердце. В связи с этим гормонотерапия получила широкое применение в комплексном лечении ряда соматических болезней, дисрегуляторных висцеропатий.

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ ОТДЕЛЬНЫХ ЭНДОКРИННЫХ ОРГАНОВ

Краткая характеристика этиологии, патогенеза и клинических проявлений нарушения функций отдельных эндокринных органов представлена в табл. 4–8.

Таблица 4

Этиология, патогенез и клинические проявления основных форм патологии аденогипофиза

Этиология	Патогенез	Клинические проявления
<i>Тотальный гипопитуитаризм</i>		
<i>Гипофизарная кахексия (болезнь Симмондса)</i>		
Нарушение кровообращения в гипоталамусе и аденогипофизе, инфекции, голодание	Дистрофические изменения в тканях и обменные расстройства обусловлены снижением секреции тропных гормонов гипофиза	Резкое истощение, преждевременное старение, тяжелые обменно-трофические расстройства, остеопороз, выпадение зубов, волос, артериальная гипотензия, гипогликемия, диспепсия, недостаточность всех гипофизависимых желез
<i>Болезнь (синдром) Шихена</i>		
Выраженная кровопотеря во время родов или в послеродовом периоде	Беременность сопровождается гиперплазией аденогипофиза, что повышает его чувствительность к гипоксии	Проявления те же, что при болезни Симмондса, но обычно менее выражены, болезнь может затягиваться на годы и сопровождаться плюригландулярной недостаточностью
<i>Парциальный гипопитуитаризм</i>		
<i>Гипофизарная карликовость (нанизм)</i>		
Различные патологические процессы в гипоталамусе и гипофизе, в том числе во внутриутробном периоде	Недостаточное образование СТГ и гонадотропинов приводит к задержке роста и развития скелета	Резкая задержка роста, раннее прекращение физического развития, пропорции тела характерные для детей (преобладание длины туловища над длиной конечностей), раннее появление морщин — «старообразный юнец», недоразвитие половой системы (половых желез, вторичных половых признаков, часто бесплодие). Может наблюдаться инфантильность в поведении, снижение памяти, умственной работоспособности

Этиология	Патогенез	Клинические проявления
<i>Гипофизарный гипогонадизм</i>		
Сосудистые, инфекционные, опухолевые, аутоиммунные поражения гипоталамуса и гипофиза	Вследствие недостаточной выработки гонадотропинов нарушается развитие половых желез и вторичных половых признаков	У мужчин угнетается образование андрогенов, что проявляется в виде евнухоидизма. Характерны высокий рост, длинные тонкие конечности, слабое развитие скелетной мускулатуры, относительно широкий таз, бледная кожа, скудный рост волос на лице, высокий тембр голоса, нарушение половой функции и бесплодие. У девочек и девушек проявляется гипофизарным инфантилизмом. Характерно субтильное телосложение, недоразвитие молочных желез, нарушение менструального цикла, иногда неспособность к зачатию. Может быть психическая неустойчивость, легкая ранимость, перемены настроения
<i>Нейроэндокринное ожирение</i>		
Поражения гипоталамуса или гипофиза	Снижение биосинтеза липотропина ведет к нарушению использования жира в энергетическом обмене	Характерно отложение жира на животе, спине и проксимальных отделах конечностей при относительной «худобе» голеней и предплечий
<i>Адипозогенитальная дистрофия (болезнь Фрелиха)</i>		
Поражения гипоталамуса и гипофиза инфекционного или опухолевого генеза	Имеет значение недостатков гонадотропинов	Заболевание проявляется ожирением и гипогонадизмом. Характерно отложение жира в нижней части живота, таза, верхней части бедер, а также недоразвитие половых желез и вторичных половых признаков
Гиперфункциональные состояния		
<i>Гипофизарный гигантизм</i>		
Эозинофильная аденома гипофиза, опухоли гипоталамуса	Гиперсекреция СТГ или гиперпродукция соматолиберина гипоталамусом в детском возрасте приводит к увеличению темпов роста скелета	Усиленный рост костей скелета и внутренних органов. При этом пропорции тела, как правило, сохранены, хотя может быть удлинение голеней и предплечий. Рост больных может достигать более 250 см. Наблюдается мышечная слабость, повышенная утомляемость, депрессия, нарушение сна, бесплодие, трофические расстройства, гипергликемия, гипофункция щитовидной железы, надпочечников, ослабление иммунной защиты

Этиология	Патогенез	Клинические проявления
<i>Акромегалия</i>		
Эозинофильная аденома гипофиза, опухоли гипоталамуса при условии развития заболевания у взрослых	Гиперпродукция СТГ приводит к возобновлению периостального роста костей, увеличению размера внутренних органов и нарушению метаболических процессов	Рост костей сопровождается их утолщением и деформацией, что приводит к увеличению дистальных отделов конечностей (кистей и стоп), надбровных, скуловых дуг, нижней челюсти (прогнатизм). Мягкие ткани лица гипертрофируются — увеличиваются нос, уши, губы, язык. Характерны: спланхномегалия, кифосколиоз, изменения волос, кожи, общая слабость, снижение трудоспособности, головная боль, сонливость, нарушение половой функции, мочекаменная болезнь, сахарный диабет
<i>Болезнь Иценко–Кушинга</i>		
Базофильная аденома гипофиза	Повышение уровня АКТГ вызывает гиперпродукцию ГКС надпочечниками	Проявления такие же, как при синдроме Иценко–Кушинга
<i>Раннее половое созревание</i>		
Опухоли аденогипофиза, инфекции	Раннее развитие половых желез обусловлено гиперпродукцией гонадотропинов	Проявляется в детском возрасте ранним половым созреванием (девочки раньше 8 лет, мальчики — 9 лет). Иногда в возрасте 6–7 лет у мальчиков начинается сперматогенез, у девочек — менструации, появляются вторичные половые признаки

Таблица 5

Этиология, патогенез и клинические проявления основных форм патологии нейрогипофиза

Этиология	Патогенез	Клинические проявления
<i>Гипофункция нейрогипофиза</i>		
<i>Несахарный диабет</i>		
Опухоли, инфекции, травмы, нарушения кровообращения в гипоталамусе, наследственный дефект почечных рецепторов к АДГ	Дефицит АДГ приводит к снижению реабсорбции воды в почечных канальцах	Характерны полиурия, иногда достигающая 20 л в сутки (моча имеет низкую относительную плотность), сильная жажда (полидипсия), частые мочеиспускания. Нарушается функция ЖКТ: гипацидный гастрит, запоры и колит. Отмечаются головные боли, бессонница. При невозможности жидкости развивается дегидратация

Этиология	Патогенез	Клинические проявления
Гиперфункция нейрогипофиза		
<i>Синдром Пархона</i>		
Гормонпродуцирующие опухоли, травмы, воспаления, нарушения кровообращения гипоталамуса, эктопический синтез АДГ опухольями	Увеличение реабсорбции воды в почках вследствие избытка АДГ	Наблюдается олигурия, гипонатриемия, гипоосмолярность плазмы и гипергидратация. Падение содержания натрия ниже 110 ммоль/л и осмолярности плазмы ниже 250 ммоль/кг сопровождается сонливостью, апатией, дезориентацией, судорогами, тошнотой, понижением температуры тела, что связано с отеком мозга

Таблица 6

Этиология, патогенез и клинические проявления основных форм патологии надпочечников

Этиология	Патогенез	Клинические проявления
Гипофункциональные состояния коры надпочечников		
<i>Острая недостаточность (синдром Уотерхауза–Фридериксена)</i>		
Травмы, кровоизлияния, тромбоз сосудов надпочечников, ДВС-синдром, сепсис	Дефицит глюкокортикоидов, минералкортикоидов, катехоламинов	Быстро развиваются прогрессирующая мышечная слабость, тяжелая артериальная гипотензия, диспепсия, может наступить смерть от острой недостаточности кровообращения
<i>Хроническая недостаточность (болезнь Аддисона, бронзовая болезнь)</i>		
Двустороннее поражение надпочечников (туберкулез, аутоиммунные процессы), иногда дефицит АКТГ	Снижение секреции глюкокортикоидов, минералокортикоидов, андрогенов вызывает метаболические нарушения, расстройство электролитного обмена и регуляции вегетативных функций	Дефицит альдостерона приводит к нарушению водно-электролитного баланса — гипонатриемии, полиурии, гипогидратации организма с развитием гемоконцентрации. Дефицит ГК сопровождается гипогликемией и артериальной гипотензией. Недостаток андрогенов приводит к снижению мышечной массы. Характерны мышечная слабость, апатия, снижение работоспособности, артериальная гипотензия, полиурия, анорексия, нарушение пищеварения. Первичный гипокортицизм сопровождается гиперпигментацией кожных покровов, связанной с меланофорными эффектами АКТГ
<i>Гипоальдостеронизм</i>		
Нарушение синтеза альдостерона или сни-	Снижение реабсорбции натрия вследствие	Гипонатриемия, гиперкалиемия, гипогидратация. Быстрая утомляе-

жение чувствительности эпителия почечных канальцев к альдостерону	дефицита альдостерона	мость, мышечная слабость, артериальная гипотензия, брадикардия, обмороки, нарушение пищеварения
---	-----------------------	---

Продолжение табл. 6

Этиология	Патогенез	Клинические проявления
<i>Гиперфункциональные состояния коры надпочечников</i>		
<i>Гиперальдостеронизм (синдром Кона)</i>		
Гормонально-активная опухоль клубочковой зоны	Избыток альдостерона вызывает задержку натрия и нарушение водно-электролитного баланса	Задержка натрия и потеря калия приводят к развитию алкалоза. Наблюдаются артериальная гипертензия, головные боли, нарушения ритма сердца, слабость, судороги и парестезии. В начале заболевания — снижение диуреза, затем стойкая полиурия, обусловленная дегенерацией эпителия канальцев и снижением их чувствительности к АДГ
<i>Синдром Иценко–Кушинга</i>		
Гормонально-активные опухоли пучковой зоны коры надпочечников	Избыток глюкокортикоидов вызывает нарушение белкового, жирового, углеводного, водно-солевого обмена	Локальное (туловищное) ожирение с отложением жира в области лица (лунообразное лицо), плечевого пояса, живота, молочных желез и спины (область VII шейного позвонка — «буйволоный тип»). На коже розово-пурпурные полосы — стрии, иногда — акне, экхимозы, гирсутизм. Характерен остеопороз, артериальная гипертензия, гипергликемия, мышечная слабость, снижение иммунитета
<i>Врожденный адреногенитальный синдром</i>		
Генетический дефект ферментных систем биосинтеза глюко- и минералокортикоидов	Нарушение синтеза кортизола, кортикостерона, альдостерона сопровождается накоплением андрогенных предшественников и увеличением образования АКТГ (по принципу обратной связи вследствие дефицита кортизола)	В первые годы жизни дети быстро растут. Для лиц обоего пола характерны низкий рост, непропорциональное телосложение: широкий плечевой пояс, узкий таз, хорошо развитая мускулатура (так называемый «ребенок-геркулес»), грубый голос, <i>аснае vulgaris</i> , гирсутизм (рост волос на лице, груди, животе, конечностях). У девочек в пубертате отсутствуют вторичные женские половые признаки и менструации. У мальчиков наблюдается преждевременное развитие вторичных половых признаков. При гипертонической форме кроме вирилизации отмечается повышенное артериальное давление. При сольтеряющей форме с первых недель

		жизни наблюдается рвота, расстройства стула, дегидратация, снижение артериального давления, потеря массы тела, потемнение кожи
--	--	--

Окончание табл. 6

Этиология	Патогенез	Клинические проявления
<i>Гиперфункция мозгового слоя надпочечников</i>		
Опухоль мозгового слоя надпочечников — феохромоцитомы, опухоли из хромоафинной ткани	Гиперпродукция катехоламинов	Характерны тахикардия, спазм сосудов и выраженная артериальная гипертензия, гипергликемия. При пароксизмальной форме — мышечная дрожь, тревога, головная боль, обильное потоотделение, иногда боли в животе, тошнота, рвота

Таблица 7

Этиология, патогенез и клинические проявления основных форм патологии щитовидной железы

Этиология	Патогенез	Клинические проявления
<i>Гипотиреоидные состояния</i>		
<i>Микседема</i>		
Недостаток тироллиберина, ТТГ, нарушение функции щитовидной железы (йододефицит, аутоиммунное повреждение)	Вследствие дефицита тиреоидных гормонов замедляется основной обмен, снижается скорость нервных процессов, нарушается метаболизм и физиологическая регенерация	Характерны специфические отеки (микседемы) вследствие накопления в тканях гиалуроновой, хондроитинсерной кислот и муцина. Одновременно угнетается липолиз, нарушается метаболизм белков и углеводов. Больные жалуются на зябкость, прибавку массы тела, сонливость, сухость кожи, снижение внимания и памяти, депрессию, выпадение и ломкость волос, ногтей. Часто развиваются брадикардия, миокардиодистрофия, гипацидный гастрит, снижение секреции и моторики кишечника. У мужчин нарушается половая функция, у женщин — менструальный цикл
<i>Кретинизм</i>		
Гипоплазия щитовидной железы, врожденные дефекты биосинтеза гормонов, йододефицит	В раннем детском возрасте недостаток тиреоидных гормонов приводит к нарушениям синтеза белка, формирования ЦНС, секреции и эффектов СТГ	У детей наблюдается задержка физического развития — низкий рост (карликовость), грубые черты лица, задержка прорезывания и смены зубов, длительное незаращение родничков, нарушение умственного и психического развития вплоть до идиотии, иногда глухонмота
<i>Эндемический зоб (увеличение щитовидной железы)</i>		

Дефицит йода в среде обитания (воде и продуктах питания)	При снижении концентрации в крови тиреоидных гормонов увеличивается продукция тиреотропина, что на фоне йододефицита приводит к гиперплазии ткани железы	Увеличение щитовидной железы в размерах, дисфагия, охриплость голоса. При гипотиреозе — проявления, характерные для микседемы или кретинизма
--	--	--

Окончание табл. 7

Этиология	Патогенез	Клинические проявления
Гипертиреоидные состояния		
<i>Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса–Базедова)</i>		
Заболевание аутоиммунной природы	Накопление в крови Ig (в основном класса G), способных взаимодействовать с рецепторами ТТГ на мембране тиреоцитов и стимулировать секрецию тиреоидных гормонов	Отмечаются повышенная нервная и психическая возбудимость, раздражительность, нарушение сна, тремор. Характерно повышение аппетита и потеря массы тела из-за усиления катаболизма. Тахикардия и артериальная гипертензия приводят к развитию гипертрофии миокарда. Наблюдается одышка, усиление потоотделения, теплоотдачи, мышечная слабость. Аутоиммунная офтальмопатия (поражение глаз) обусловлена инфильтрацией ретроорбитальной клетчатки мукоидными массами. При этом уменьшается ложе глазного яблока, оно выталкивается и развивается пучеглазие. Эти массы, сдавливая сосудисто-нервный пучок, нарушают гемодинамику и лимфоотток — развивается сухость роговицы, светобоязнь

Таблица 8

Этиология, патогенез и клинические проявления основных форм патологии паращитовидных желез

Этиология	Патогенез	Клинические проявления
Гипопаратиреоз		
Удаление паращитовидных желез при тиреоидэктомии, воспаление, аутоиммунное повреждение	Дефицит паратгормона уменьшает резорбцию кальция из кости, его всасывание в кишечнике, а также усиливает реабсорбцию фосфора и снижает реабсорбцию кальция в почках	Гипокальциемия, гиперфосфатемия, алкалоз. Характерны приступообразные судорожные сокращения мышц (тетания). Судороги чаще возникают в мышцах лица, верхних конечностей. Возможна асфиксия вследствие ларингоспазма
Гиперпаратиреоз (болезнь Реклингхаузена)		
Аденома или гиперплазия паращитовидных желез	Гиперпродукция паратгормона стимулирует выход кальция из костной	Гиперкальциемия, гипофосфатемия. Остеопороз, деформация конечностей, спонтанные, длительно незаживающие

лез	ткани, снижает реабсорбцию фосфора в почечных канальцах	переломы костей. Увеличение выведения кальция и фосфора с мочой приводит к развитию почечнокаменной болезни. Характерны: полиурия, полидипсия, мышечная слабость, сонливость, снижение аппетита
-----	---	---

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЭНДОКРИННЫХ РАССТРОЙСТВ

Заместительная терапия — введение естественных гормональных веществ, их близких дериватов и аналогов, полученных из желез или синтезированных, трансплантация эндокринных органов, а также нормализация кортико-гипоталамо-гипофизарной регуляции путем восполнения дефицита необходимых для синтеза гормонов компонентов, непосредственной стимуляцией процессов образования и высвобождения гормонов, стимуляцией действия отдельных периферических гормонов. Используется при расстройствах гиподифункционального характера. Однако применяемая длительная гормонотерапия сопровождается снижением секреции собственных, эндогенных гормонов по принципу отрицательной обратной связи. Это может привести к инволюции соответствующей железы с нарушением секреции данного гормона. Если внезапно прервать курс гормонотерапии, возникнет «синдром отмены» — синдром недостаточности функции этой эндокринной железы, поэтому надо постепенно снижать дозу вводимого гормона, а не отменять его сразу. В течение курса гормонотерапии периодически назначают соответствующие тропные гормоны гипофиза для стимуляции собственного гормонообразования.

Супрессивная терапия — частичная или тотальная экстирпация железы с последующим переводом на заместительную терапию, рентгено- и радиотерапия, химическое подавление гормонообразовательной функции, а также торможение функций эндокринных желез блокадой отдельных этапов биосинтеза гормонов, дозированным повреждением ткани железы фармакологическими средствами, торможение действия отдельных периферических гормонов. Применяется при гиперфункциональных нарушениях.

Стимулирующая терапия — применение гормонов-стимуляторов (кортикотропина и других тропных гормонов, стимулирующих цитотоксических сывороток), изо- и гетеротрансплантация эндокринных органов.

В качестве средств неспецифической терапии используются: вещества, регулирующие деятельность нервной системы, восстанавливающие динамику нервной деятельности (барбитураты, бромиды); климатотерапия, экстракты из органов и тканей (спермин, оварин,

мамокрин, пантокрин) и др.; нормализация действия гормонов изменением транспортных связей с белками крови, активности ферментов и иммунных факторов, инактивирующих гормоны, коррекцией физико-химических условий реализации гормональных эффектов на периферии.

Детальное рассмотрение и использование этих принципов лечения возможно лишь с учетом этиологии, патогенеза, формы и тяжести конкретного заболевания.

Борьба с эндокринной патологией должна вестись, главным образом, по линии предупредительной медицины — профилактика невротических состояний, правильная организация труда и быта, питания, физическая культура и многое другое.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. В клинику поступила больная И., 38 лет. Два года назад перенесла тяжелый грипп. Жалуется на отсутствие аппетита, частые головные боли, вялость, сонливость, выпадение волос. При обследовании обнаружено: резкое истощение, старческий вид, АД — 100/60 мм рт. ст., в сыворотке крови снижено содержание ЛГ и ФСГ, в моче понижен уровень 17-кетостероидов.

На поражение какой эндокринной железы указывают эти нарушения? Как называется это заболевание?

Задача № 2. Больная К., 37 лет, поступила в клинику с жалобами на резкое похудание, сильное сердцебиение, дрожание рук, слабость, раздражительность и беспокойство, нарушение сна, снижение работоспособности. При обследовании больной обнаружено: сильный блеск глаз, экзофтальм, в крови снижен уровень ТТГ, увеличено содержание свободного Т₃ и Т₄, основной обмен увеличен, АД — 160/65 мм рт. ст., пульс — 128 в мин, температура тела — 37,2 °С.

На поражение какой эндокринной железы указывают эти симптомы? Как называется это заболевание?

Задача № 3. В клинику поступил больной С., 49 лет, с жалобами на временные параличи, чувство парестезии, жажду, учащенное мочеиспускание. При обследовании больного обнаружено: АД — 180/110 мм рт. ст., гипокалиемия, суточный диурез составляет 6 л, в моче повышено содержание альдостерона.

На поражение какой железы и какой ее части указывают эти симптомы? Как называется это заболевание?

Задача № 4. Больной Н., 47 лет, поступил в клинику с жалобами на нарастающую слабость, понижение работоспособности, бессонницу,

отсутствие аппетита, исхудание. При обследовании обнаружено: грязно-коричневая пигментация кожи лица, шеи, области промежности, белой линии живота, локтевых сгибов и подмышечных впадин, темные пятна на языке, деснах, слизистой щек, мышечный тонус снижен, АД — 80/60 мм рт. ст.

На поражение какой эндокринной железы и какой ее части указывают эти проявления? Как называется это заболевание?

Задача № 5. В клинику поступила больная З., 18 лет, с жалобами на рост усов и бороды, отсутствие менструаций. При обследовании обнаружено: рост больной составляет 150 см, на коже лица — *acne vulgaris*, грудные железы неразвиты, АД — 150/105 мм рт. ст.

О поражении какой эндокринной железы можно думать? Как называется это заболевание?

Задача № 6. Больная К., 45 лет, поступила в клинику с жалобами на общую слабость, затруднение при ходьбе, чувство ползания мурашек в конечностях, боли в животе, поносы, исхудание, отсутствие аппетита, тошноту, боли в спине. При обследовании больной обнаружено: на рентгенограмме — диффузный остеопороз, уровень неорганического фосфора в крови снижен, содержание кальция в крови повышено, гематурия, альбуминурия, гиперкальциурия, гиперфосфатурия.

На поражение какой эндокринной железы указывают эти проявления? Как называется это заболевание?

Задача № 7. У женщины 30 лет после массивной кровопотери в родах, спустя 2 часа после которой произведена гемотрансфузия, в дальнейшем развились потеря аппетита, прогрессирующее исхудание, мышечная слабость, дистрофические изменения кожи и внутренних органов, выпадение волос. При обследовании выявлено: АД — 95/60 мм рт. ст., температура тела — 36 °С, уровень глюкозы в крови — 3,5 ммоль/л.

Для какой гипофизарной патологии характерны указанные проявления? Каковы основные механизмы их развития?

Задача № 8. У пациентки при компьютерной томографии выявлено увеличение размеров гипофиза, при ультразвуковом исследовании — двухстороннее увеличение надпочечников с гиперплазией коркового слоя. Состояние при поступлении: ожирение, характеризующееся отложением жира в области лица (лунообразное лицо), верхней части туловища и живота, гирсутизм, на коже бедер — рубцы багрового цвета, АД — 190/95 мм рт. ст., содержание глюкозы в крови — 11,9 ммоль/л, глюкозурия.

На поражение какой эндокринной железы указывают эти признаки? Как называется это заболевание?

Задача № 9. Больная А., 39 лет, поступила в клинику с жалобами на вялость, сонливость, ослабление памяти, частые головные боли, запоры. За последние полгода очень пополнила, несмотря на плохой аппетит. Постоянно мерзнет. При обследовании обнаружено: больная с явлениями умеренного ожирения, лицо одутловатое, веки отечные, движения вялые. АД — 110/65 мм рт. ст., пульс — 60 в мин, температура тела — 35,8 °С, уровень глюкозы в крови — 3,6 ммоль/л.

Какую патологию эндокринной системы можно предположить? Объясните механизмы развития указанных симптомов.

Задача № 10. Больной К., 24 года, жалуется на сухость во рту, сильную жажду (пьет около 5 л жидкости в день), частое мочеиспускание, общую слабость. Начало заболевания связывает с перенесенным гриппом около 2 месяцев назад. При обследовании установлено: уровень глюкозы в крови — 15,4 ммоль/л, гиперкетонемия, глюкозурия, суточный диурез — 4,5 л.

О каком заболевании можно думать?

Задача № 11. Больная И., 26 лет, доставлена в клинику в бессознательном состоянии. Со слов мужа, у больной после гриппа появилась жажда, потеря веса, плохой аппетит, слабость, головная боль. Накануне возникла боль в животе, неоднократная рвота, спутанное сознание. При осмотре: сознание отсутствует, дыхание Куссмауля, запах ацетона изо рта, признаки обезвоживания — кожа сухая, бледная, холодная, язык сухой, обложен коричневым налетом, пульс — 120 в мин малого наполнения и напряжения, АД — 95/60 мм рт. ст., уровень глюкозы в крови — 21 ммоль/л, гиперкетонемия, рН крови — 7,0.

О каком заболевании может идти речь?

Задача № 12. Больная В., 36 лет, доставлена в клинику в бессознательном состоянии, у больной дома развилось психическое и двигательное возбуждение, после чего она потеряла сознание. Со слов соседей, больная много лет страдает сахарным диабетом, лечится инсулином, питается нерегулярно в связи с постоянными командировками. При осмотре: сознание отсутствует, отмечается подергивание мышц лица, зрачки расширены, частота дыхания — 22 в мин, пульс — 70 в мин, ритмичный, АД — 130/80 мм рт. ст., уровень глюкозы в крови — 2,0 ммоль/л.

При каком заболевании наблюдаются выявленные нарушения? Каков механизм этих нарушений?

Задача № 13. Больная И., 27 лет, жалуется на головную боль, жажду, частое мочеиспускание, суточный диурез — 6,5 л. При осмотре: пульс — 72 в мин, АД — 135/98 мм рт. ст., содержание натрия в плазме крови составляет 140 ммоль/л, калия — 4,3 ммоль/л, относительная плотность мочи — 1,009, в моче глюкоза отсутствует.

На поражение какой эндокринной железы указывают эти признаки? Как называется это заболевание?

Задача № 14. Больная С., 17 лет, жительница Брестской обл., предъявляет жалобы на увеличение шеи в объеме и ощущение затруднения при глотании. При обследовании выявлено диффузное увеличение щитовидной железы. Функции внутренних органов без существенных отклонений от нормы. Радиологически обнаружено ускоренное поглощение йода щитовидной железой.

Какую патологию эндокринной системы можно предположить? Каковы причины и механизмы её развития?

Задача № 15. Больная Л., 25 лет, имеет рост 118 см при пропорциональном телосложении, грудные железы неразвиты, умственное развитие нормальное, заметна инфантильность в поведении. Жалуется на отсутствие менструаций. Из анамнеза стало известно, что уже с 3 лет больная начала отставать в росте. При обследовании обнаружено: АД — 110/70 мм рт. ст., уровень глюкозы в крови — 3,4 ммоль/л.

Для какой патологии характерны указанные проявления? Каков патогенез наблюдаемых изменений?

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. *Патологическая физиология* / под ред. Н. Н. Зайко, Ю. В. Быця. М., 2006. С. 538–567.
2. *Патофизиология* / под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга. Томск : изд-во Томского ун-та, 2001. С. 624–653.
3. *Литвицкий, П. Ф.* Патофизиология. В 2 т. Т. 2 / П. Ф. Литвицкий. М. : ГЭОТАРМЕД, 2002. С. 315–386.

Дополнительная

1. *Благосклонная, Я. В.* Эндокринология : учеб. для медвузов / Я. В. Благосклонная, Е. В. Шляхто, А. Ю. Бабенко. 2-е изд. СПб. : Спец. лист, 2007. 397 с.
2. *Зайчик, А. Ш.* Основы общей патологии. Ч. 2. Основы патохимии : учеб. пособие для студ. мед. вузов / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. СПб. : ЭЛБИ, 2000. 688 с.
3. *Кэттайл, В. М.* Патофизиология эндокринной системы / В. М. Кэттайл, Р. А. Арки ; пер. с англ. М. : Невский диалект – изд-во Бином, 2001. 336 с.
4. *Патологическая физиология и биохимия* : учеб. пособие для вузов. М. : Экзамен, 2005. 480 с.
5. *Патофизиология в рисунках, таблицах и схемах* / под ред. В. А. Фролова, Г. А. Дроздовой, Д. И. Билибина. М. : Медицинское информационное агентство, 2003. 392 с.
6. *Старкова, Н. Т.* Клиническая эндокринология / Н. Т. Старкова. М. : Медицина, 1991. 512 с.
7. *Endocrinolog* / ed. Y. De Groot. London. Toronto. Montreal. Sydney. Tokyo : W. B. Saunders Company, 1989. Vol. 1–3.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	3
Мотивационная характеристика темы	4
Общая характеристика эндокринной системы.....	6
Основные проявления нарушения эндокринных функций	13
Основные этиологические факторы и патогенетические механизмы развития эндокринной патологии.....	14
Внутриутробные эндокринопатии	21
Компенсаторно-приспособительные механизмы.....	21
Роль эндокринных нарушений в патогенезе неэндокринных заболеваний	21
Типовые формы нарушений функций отдельных эндокринных органов.....	22
Принципы лечения и профилактики эндокринных расстройств	29
Ситуационные задачи	30
Литература.....	34

Учебное издание

Леонова Елена Васильевна
Степанова Наталья Александровна

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Ф. И. Висмонт
Редактор Н. В. Оношко
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 22.02.08. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,09. Уч.-изд. л. 1,77. Тираж 150 экз. Заказ 15.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0133420 от 14.10.2004.

ЛП № 02330/0131503 от 27.08.2004.

Ул. Ленинградская, 6, 220030, Минск.