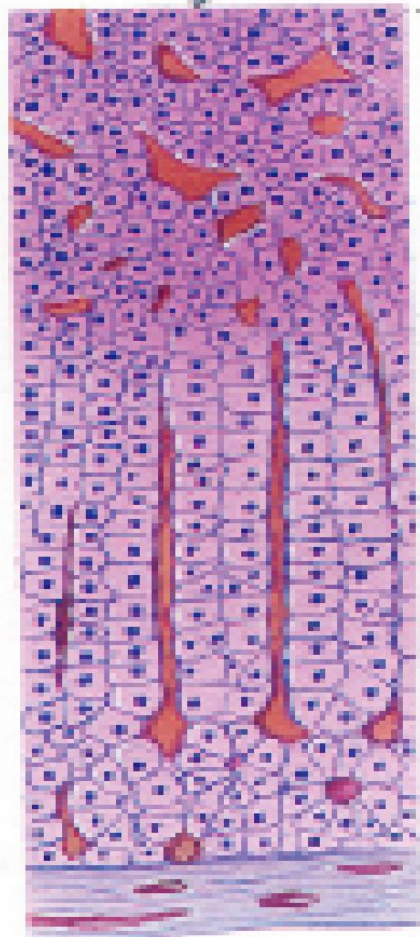
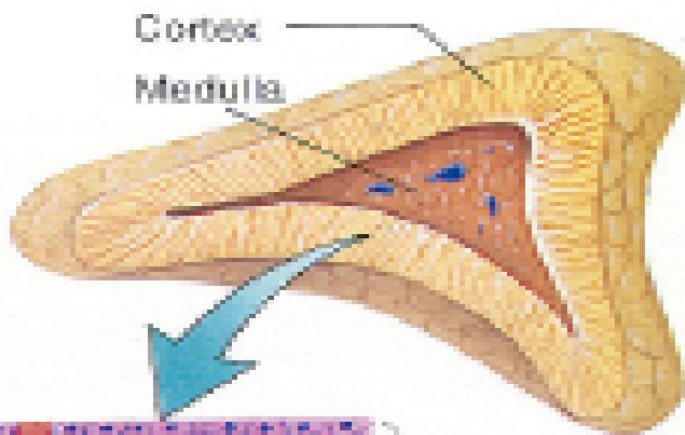


Патофизиология эндокринной системы





Сетчатая зона
(синтез тестостерона и эстрадиола)

Пучковая зона
(синтез кортизола и кортикостерона)

Клубочковая зона
(синтез альдостерона)

Гормоны коры надпочечников:

Альдостерон – минералкортикоид. Регулирует водно-электролитный обмен вследствие усиления реабсорбции натрия и экскреции калия в дистальных канальцах и собирательных трубках почек.

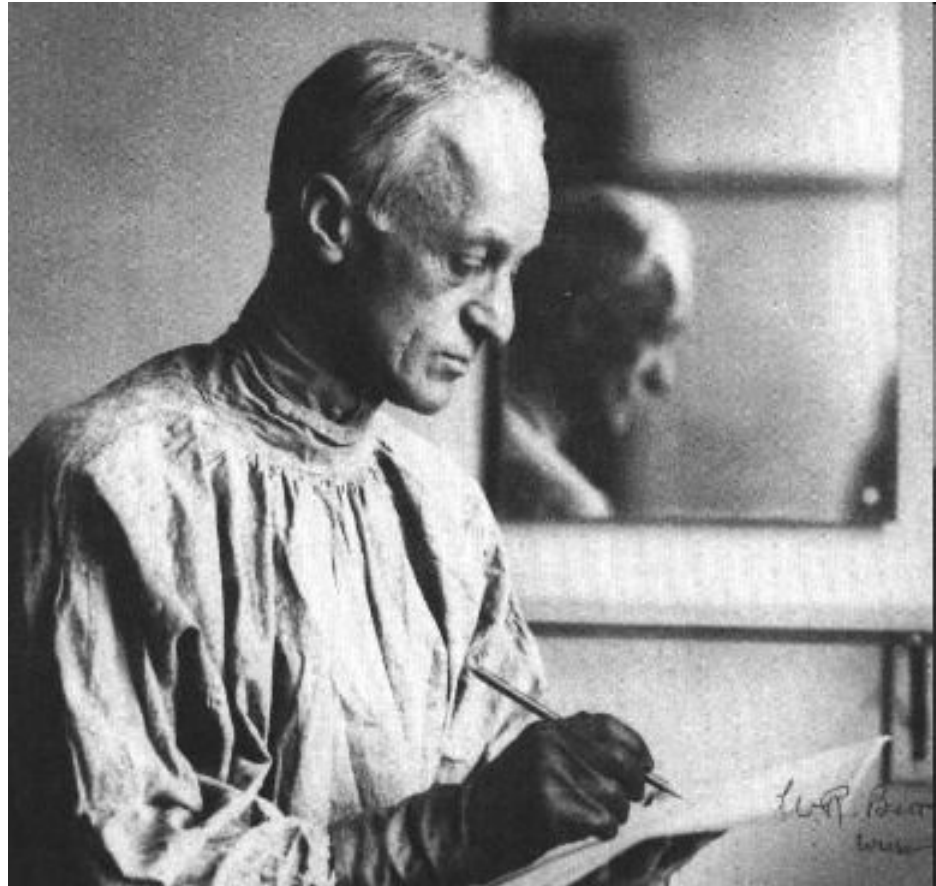
Глюкокортикоиды (кортизол, кортикостерон) – участвуют в регуляции углеводного, липидного и белкового обмена. Усиливают гликонеогенез, способствуют отложению гликогена в печени, участвуют в транспорте глюкозы в скелетных мышцах, адаптации организма к действию стресс-факторов (инфекции, интоксикации, травмы и др.). Оказывают противовоспалительное и антиаллергическое действие.

Тестостерон и эстрадиол – половые гормоны.

Гиперкортицизм (болезнь Кушинга)

Окончательно
описана в 1932 г

- Иммунодефицит
- Ожирение
- Гипергликемия
(диабет)



Harvey Williams Cushing (1869 – 1939)

Этиология и патогенез гиперкортицизма.

- Так как корковое вещество надпочечников представляет собой гормонообразующий комплекс из минералокортикоидов, глюкокортикоидов, андрогенов и поскольку стероидные гормоны частично перекрывают биологические эффекты друг друга, патология гиперкортицизма весьма мозаична. Функциональным регулятором для всех зон служит АКТГ (для пучковой зоны его роль безраздельная), и потому ***синдром тотального гиперкортицизма*** включает безусловную гиперпродукцию глюкокортикоидов нередко с более или менее выраженными симптомами гиперальдостеронизма и гиперандрогенизма.

По этиологии и патогенезу развития **тотального гиперкортицизма** выделяют следующие его варианты:

- I. Первичный надпочечниковый гиперкортицизм** как результат первичной гиперплазии железы (АКТГ-независимый) – **синдром Иценко-Кушинга**;
- II. Вторичный гиперкортицизм** при избыточной гипоталамо-гипофизарной стимуляции железы (АКТГ-зависимый) – **болезнь Иценко-Кушинга**;
- III. Вторичный гиперкортицизм** при избыточной эктопической продукции АКТГ вне гипоталамо-гипофизарной области;
- IV. Ятрогенный гиперкортицизм** при экзогенном введении кортикостероидов.

История

- В 1912 году этот синдром описан американским врачом Харви Кушингом, который назвал его англ. *polyglandular syndrome*, и независимо от него в 1924-м одесским неврологом Николаем Михайловичем Иценко. Просуммировав свои наблюдения в 1932 году, Кушинг опубликовал работу «Базофильные аденомы гипофиза и их клинические проявления»

- советский невролог Николай Михайлович Иценко в 1924 году сообщил о двух пациентах с поражением межучочно-гипофизарной области
- американский хирург Харви Кушинг в 1932 году описал клинический синдром, который назвал «гипофизарный базофилизм»

- Термином «болезнь Иценко — Кушинга» принято обозначать патологию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, то есть нейроэндокринное заболевание. От болезни Иценко — Кушинга следует отличать *синдром гиперкортицизма* (синдром Кушинга) — термин, используемый для обозначения доброкачественной или злокачественной опухоли надпочечника или эктопированной опухоли различных органов (bronхов, тимуса, поджелудочной железы, печени, секретирующих глюкокортикоиды).

Болезнь Иценко-Кушинга

- **Болезнь Иценко-Кушинга** — тяжёлое нейроэндокринное заболевание, сопровождающееся гиперфункцией коры надпочечников, связанное с гиперсекрецией АКТГ в результате первичного поражения подкорковых и стволовых структур (таламус, гипоталамус, ретикулярная формация, аденогипофиз).

Частота

- Встречается с частотой 1 : 100 000 — 1 : 1 млн населения в год, чаще развивается в возрасте от 20 до 45 лет, иногда в детском возрасте, женщины болеют в 5 раз чаще мужчин

Этиология

- Этиология болезни Иценко — Кушинга не установлена. В анамнезе пациентов обоего пола встречаются ушибы головы, сотрясение мозга, черепно-мозговые травмы, энцефалиты, арахноидиты и другие поражения ЦНС (кортикотропинома). У женщин болезнь Иценко — Кушинга чаще возникает после родов

Патогенез

- Патогенетической основой болезни Иценко — Кушинга является изменение механизма контроля секреции АКТГ. В результате снижения дофаминовой активности, ответственной за ингибирующее влияние на секрецию кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ, кортиколиберина) и адrenoкортикотропного гормона (АКТГ) и повышение тонуса серотониновой системы, нарушается механизм регуляции функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и суточный ритм секреции КРГ—АКТГ—кортизола; перестаёт действовать механизм «обратной связи» с одновременным повышением концентрации АКТГ, гиперпродукцией кортизола, кортикостерона, альдостерона, андрогенов корой надпочечников; пропадает реакция на стресс — повышение уровня кортизола на фоне воздействия инсулиновой гипогликемии. Хроническая длительная кортизолемиа ведёт к развитию симптомокомплекса гиперкортицизма

- В большинстве случаев обнаруживают аденому гипофиза. Макроаденомы встречаются в 10 % случаев, остальные представлены микроаденомами гипофиза, которые визуализируются только с помощью компьютерной томографии Y или хирургической диагностической аденомэктомии (у небольшой части пациентов опухоль не обнаруживается — гистологическое исследование обнаруживает только гиперплазию базофильных клеток гипофиза). В настоящее время окончательно не доказано являются ли аденомы гипофиза при болезни Иценко — Кушинга первичным поражением аденогипофиза или их развитие связано с расстройствами вышележащих отделов ЦНС

Влияние кортизола на метаболизм

Обмен углеводов

- ↑ глюконеогенез (мобилизация аминокислот из мышечной ткани)
- ↑ гликогена в печени
- Гипергликемия
- ↓ утилизация глюкозы тканями

Обмен белков

- ↓ синтез белков

Обмен жиров

- ↑ мобилизация жиров
- ↑ окисление жиров

Клиника болезни Иценко-Кушинга определяется расстройством всех видов метаболизма, регулируемого стероидными гормонами надпочечников.

- Нарушение **белкового обмена** в целом протекает под знаком катаболизма протеинов преимущественно в мышцах и мезенхимальных элементах (миоцитах, клетках кожи, соединительной ткани, костей, лимфоидных органах), а в печени и ЦНС даже преобладают анаболические процессы. По этой причине развивается миастения (мышечная слабость), гипотрофия мышц. Нарушение синтеза протеинов отражается на белковом составе соединительной ткани, гликозаминогликанов, содержания белка в плазме крови (особенно альбуминов), иммуноглобулинов (антител). Усиленное дезаминирование аминокислот приводит к гиперазотурии. Угнетается коллагеногенез, что приводит к истончению и растяжению кожи в местах скопления жира (симптом папирозной бумаги), способствующих образованию характерных стрий (полосы растяжения) багрово-фиолетового цвета вследствие вазопатий, эритроцитоза и гипертензии. У молодых больных нарушаются рост и обмен витамина D. Тормозится заживление ран.

Жировой обмен

- Самым характерным проявлением гиперкортицизма является ожирение центральной локализации: на фоне гипотрофии конечностей жир откладывается в области живота, лица, шеи, в межлопаточном пространстве. Наиболее вероятными причинами ожирения являются полифагия, гиперинсулинизм, неравномерное распределение инсулиновых и глюкокортикоидных рецепторов в различных липоцитах, стимуляция кортикостероидами выработки адипоцитами лептина, прямые липогенетические эффекты АКТГ и глюкокортикоидов. Избыток глюкокортикоидных рецепторов наблюдается в центральных липоцитах, а инсулинизм усиливает в них липогенез, увеличивает поступление глюкозы и жирных кислот.

Углеводный обмен

- Глюкокортикоиды оказывают контринсулярное действие – они тормозят работу переносчиков глюкозы (GLUT-4) в инсулинзависимые ткани (липоциты, миоциты, клетки иммунной системы) в пользу инсулиннезависимых органов – ЦНС, сердца, диафрагмы и других. В печени усиливаются глюконеогенез, глюкогенез, гликогенез. У части больных с недостаточными резервами β -клеток pancreas формируется вторичный инсулиннезависимый сахарный диабет, осложняемый кетоацидозом вследствие высокой кетогенности глюкокортикоидов (что, кстати, характерно для инсулинзависимого сахарного диабета). У других больных в случае гиперфункции β -клеток островков Лангерганса развивается гиперинсулинизм, который стабилизирует ситуацию, и явного стероидного диабета не наступает.

Водно-солевой обмен и кисотно-основной баланс

- Характеризуются задержкой натрия и потерей ионов водорода и калия, из-за чего содержание K^+ в клетках возбудимых тканей (нейроны, кардиомиоциты, миоциты), а также в плазме крови и эритроцитах значительно снижается. Развивается гипокалиемический алкалоз.
- Растут объемы внеклеточной жидкости и крови (гиперволемия, плетора). Тормозится всасывание кальция в кишечнике, а в почках его экскреция усиливается. Развиваются нефрокальциноз и нефролитиаз, присоединяется вторичный пиелонефрит.
- Снижение кальция в организме приводит к развитию вторичного гиперпаратироза. Паратгормон активизирует переход стволовых костных клеток в остеокласты и тормозит превращение последних в остеобласты. Кортизол также ингибирует переход остеокластов в остеобласты. Увеличение остеокластов и повышение их активности вызывают резорбцию костной ткани. Последняя теряет способность фиксировать кальций, вследствие чего формируется остеопороз.

Сердечно-сосудистая система

Хронический гиперкортицизм вызывает симптоматическую гипертензию, развитие которой связывают со следующими механизмами:

- 1) увеличение объема крови (гиперволемия),
- 2) повышение чувствительности адренорецепторов резистивных сосудов к прессорным факторам из-за нарастания содержания натрия и снижения калия в миоцитах резистивных сосудов (то есть вследствие повышения их вазомоторного тонуса),
- 3) отек гладкой мускулатуры артериол и венул,
- 4) активация ренин-ангиотензиновой системы вследствие стимуляции глюкокортикоидами синтеза печенью α 2-глобулина (ангиотензиногена) и эндотелина I,
- 5) ингибирующее влияние кортикостероидов на выделение предсердного натрийуретического пептида.

Иммунная система

- формируются вторичный иммунодефицит, фагоцитарная недостаточность, проявляющиеся снижением устойчивости к инфекционным заболеваниям. Развиваются кожные бактериальные и грибковые инфекции. По этой причине и вследствие избытка андрогенов появляется угревая сыпь (*acne vulgaris*) и пустуло-папулезный ангулярный дерматит.

Половые функции

- Одним из ранних и постоянных проявлений болезни Иценко-Кушинга является нарушение половой функции, которое вызвано снижением гонадотропной функции гипофиза и повышением секреции андрогенов корой надпочечников. У мужчин тормозится продукция андрогенов половыми железами (вследствие подавления секреции гонадолиберина и лютеинизирующего гормона по механизму контроля обратной связи), снижается либидо и развивается импотенция. Избыток андрогенов в гормональном наборе гиперкортицизма у женщин формируют гирсутизм (избыточное оволосение), маскулинизацию (приобретение мужского типа телосложения), изменение сексуального поведения, дисменорею, аменорею, спонтанные аборты, преждевременные роды, вторичное бесплодие, вирилизацию.

Нервная система

- Острый избыток глюкокортикоидов индуцирует эйфорию, психоз, галлюцинации и мании, а хронический – депрессию.

Изменения в крови

- Глюкокортикоиды стимулируют эритро- и лейкопоз, запускают апоптоз лимфоцитов и эозинофилов, вследствие чего развиваются эритроцитоз, нейтрофилия, лимфопения, эозинопения, изменяют состояние свертывающей и противосвертывающей систем крови (развитие тромбгеморрагических синдромов).



«Лунообразное»
полное лицо

Гирсутизм

Высокое
артериальное
давление



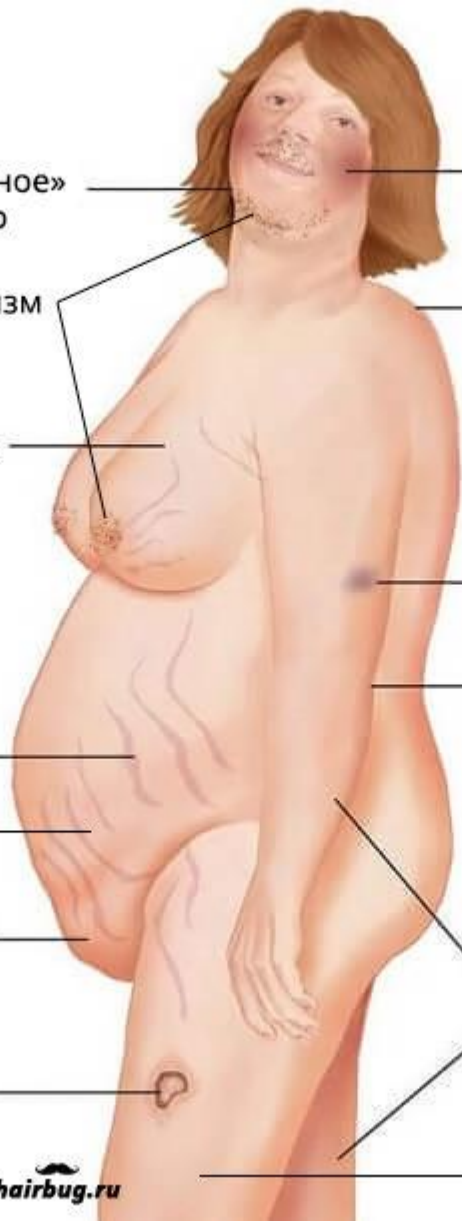
Красные стрии

Аменорея,
гипоменорея

Жировые отложения
на туловище и лице

Плохое заживление

hairbug.ru



Чрезмерный
румянец

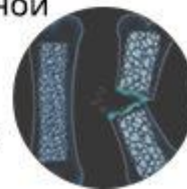
Жировые
отложения
(«горб бизона»)

Кровоподтеки
и синяки

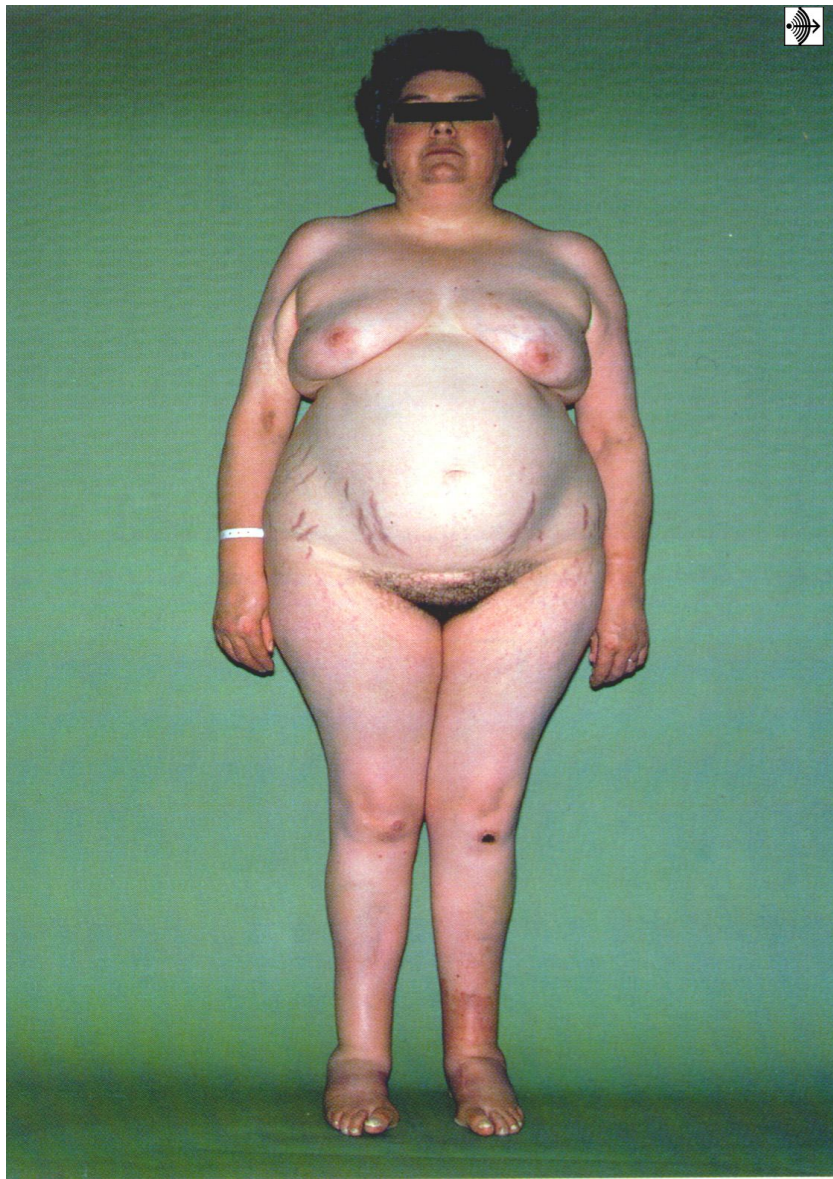
Тонкая, почти
просвечивающая
кожа

Тонкие руки и ноги,
атрофия мышечной
ткани

Остеопороз



Синдром Иценко-Кушинга



- Больная с синдромом Иценко-Кушинга (30 лет). Перераспределение подкожной жировой клетчатки: отложение жира на животе, истончение конечностей, лунообразное лицо. На животе яркие полосы растяжения (стрии).



Парциальный гиперкортицизм

- 1) *гиперальдостеронизм* (первичный и вторичный);
- 2) *адреногенитальный синдром* (гиперандрогенизм).

Первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна)

- I. Причиной являются опухоли клубочковой зоны (альдостерома) или с эктопической локализацией (яичник, кишечник, щитовидная железа). Избыток минералокортикоидов не ингибирует продукцию АКТГ в отличие от глюкостером, поэтому атрофии здоровой части надпочечников не наступает.
 - II. Доброкачественная наследственная глюкокортикоид-подавляемая альдостерома.
 - III. Билатеральная гиперплазия клубочковой зоны коры надпочечников неизвестной этиологии. Как и в случае микронодулярной гиперплазии коры, в этиологии обсуждается роль стимулирующих антител.
 - IV. При употреблении в пищу корня солодки (лакрицы) и применении ее препаратов нарушается превращение кортизола в кортизон (наличие гиперризиниевой кислоты в растительном сырье тормозит фермент 11- β -гидроксилазу). В этом случае воспроизводится синдром псевдогиперальдостеронизма. Аналогичный дефект фермента является причиной гипертензивной формы наследственной гиперплазии коры надпочечников.
 - V. Синдром Лидля – псевдогиперальдостеронизм вследствие первичной рецепторной гиперчувствительности к альдостерону при нормальном его содержании в крови.
 - VI. Ятрогенное введение альдостерона.
- При всех формах первичного гиперальдостеронизма продукция ренина в отличие от вторичных низкая. Гиперволемия через рецепторный механизм тормозит синтез ренина.

Вторичный гиперальдостеронизм

Развивается вследствие активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и протекает с высоким уровнем ренина в плазме крови. Причинами вторичной избыточной секреции альдостерона являются:

- 1) Ишемия почек, вызванная поражением почечных артерий;
- 2) Гиповолемия;
- 3) Гипонатриемия и чрезмерная потеря натрия;
- 4) Первичная неопухолевая гиперплазия клеток юкстагломерулярного аппарата почки (**синдром Барттера**, избыток простагландинов E₂);
- 5) Рениномы (опухоли клеток юкстагломерулярного аппарата почки);
- 6) Беременность – эстрогены стимулируют синтез ренина и ангиотензиногена.

Патоморфология

При вторичном гиперальдостеронизме нет опухоли и узелковой гиперплазии, а наблюдается гиперсекреция и диффузная гипертрофия-гиперплазия.

Проявления гиперальдостеронизма складываются из типичных симптомов:

- 1) *электролитно-водные нарушения* – гипернатриемия и задержка воды (гиперволемия), гипокалиемия и потеря ионов водорода.
- 2) *гипертензия*. Она сопровождается ортостатическими колебаниями (из-за экскреции калия барорецепторы теряют чувствительность к изменениям систолического и диастолического артериального давления).
- 3) *отсутствие отеков* – компенсаторно усиливается продукция предсердных натрийуретических пептидов (атриопептиды). Этот механизм удаляет часть натрия и воды и тормозит образование отеков. Потери калия также сопровождаются полиурией главным образом в ночное время.
- 4) *тяжелая гипокалиемия* порождает мышечную слабость, нарушение поступления глюкозы с током калия в клетку (диабетогенное действие), «гипокалиемическую нефропатию» с полиурией.
- 5) *алкалоз* – сдвиг кислотно-основного равновесия в щелочную сторону (в дистальных извитых канальцах реабсорбция Na^+ идет в обмен на выделение K^+ и H^+) сопровождается гипокальциемией с возможной тетанией.

Основное звено патогенеза

- высокая активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая протекает с выраженной гиперренинемией и гиперангиотензинемией, которые находятся в антагонистических отношениях с натрийуретическими пептидами. Поэтому формируется высокая гипернатриемия и системные отеки.

Гипокортицизм

- состояние, характеризующееся недостаточной продукцией гормонов коры надпочечников или слабой их эффективностью.

Известны **тотальная** и **парциальная** формы гипокортицизма. Тотальный гипокортицизм бывает: 1) первичным (поражение или дисфункция железы) и 2) вторичным (нарушение центральной регуляции или последствия хронического введения экзогенных кортикостероидов). Клинически первичные формы тотального гипокортицизма могут протекать остро (синдром Уотерхаузена-Фредериксена) и хронически (болезнь Аддисона).

Острая надпочечниковая недостаточность (Синдром Уотерхаузена-Фредериксена)

Причинами, вызывающими остропротекающую (с разрушением надпочечников вследствие апоплексии) первичную надпочечниковую недостаточность (синдром Уотерхауса-Фридерексена) могут быть:

1. ДВС-синдром с поражением надпочечников неинфекционной природы (тромбоз, инфаркт, апоплексия, травмы, акушерская, хирургическая практика, ожоговая болезнь, ранения);
2. Генерализованная инфекция (сепсис, менингококк, грипп и другие);
3. Двухсторонняя адреналэктомия;
4. Удаление глюкостеромы (опухоли пучковой зоны) на фоне атрофии другого надпочечника;
5. Метастазирование опухоли в надпочечники;
6. Острые интоксикации;
7. Тяжелые стрессы.

Патогенез

- Главное звено патогенеза – уменьшение или прекращение секреции гормонов надпочечников (острый гипокортицизм). Наблюдается декомпенсация всех видов обмена и процессов адаптации. Из-за отсутствия кортикостероидов почками выводятся ионы натрия и хлоридов, уменьшается их всасывание в кишечнике. В неадекватно высоких объемах теряется жидкость из внеклеточного пространства как за счет перехода в клетки, так и за счет экскреции с мочой и через кишечник. Потеря натрия сочетается с задержкой калия (гиперкалиемия), что ведет к нарушению возбудимости и сократительной способности миокарда. Дегидратация приводит к выраженной гипотензии, гиповолемии и шоку. Нарушается углеводный обмен: истощаются запасы гликогена в печени и мышцах, развивается гипогликемические состояния и гипогликемическая кома. Недостаток глюкокортикоидов приводит к снижению уровня мочевины в крови (утрата катаболического эффекта глюкокортикоидов).

Первичный тотальный гипокортицизм

- Первичный тотальный гипокортицизм – это хроническая недостаточность гормональных функций надпочечников (болезнь Аддисона, или бронзовая болезнь, или хроническая надпочечниковая недостаточность).

Этиология

- Аутоаллергический фактор;
- Хронические инфекции (туберкулез, гистоплазмоз, кокцидоз, цитомегаловирус, ВИЧ, сепсис);
- Амилоидоз, саркоидоз, гемохроматоз надпочечников;
- ДВС-синдром;
- Ионизирующее облучение;
- Разрушения надпочечников метастазами;
- Лекарственные средства, блокирующие стероидогенез (рифампицин, опиаты и другие);
- Наследственные и врожденные ферментативные дефекты стероидогенеза.

- В 80% случаев причиной болезни является аутоиммунная агрессия против антигенов адренокортикоцитов или общих аутоантигенов коры надпочечников, в том числе гонад (в первую очередь, к ферментам стероидогенеза 21-стероидгидроксилазы, 17- α -гидроксилазы). В целом патогенез бронзовой болезни связывается с развитием аутоиммунного адреналита с разрушением коркового и мозгового вещества надпочечников. Разновидностью болезни Аддисона является аутоиммунная агрессия против клеточных рецепторов для АКТГ с развитием атрофии только коркового слоя. Заболеваемость болезнью Аддисона в 7 раз выше у носителей гена главного комплекса гистосовместимости DR3 В8 и часто входит в структуру комбинированных эндокринопатий, например, синдром Шмидта (аддисоновая болезнь, тиреоидит, инсулинзависимый сахарный диабет). Болезнь Аддисона часто сочетается с другими аутоиммунными поражениями: пернициозной В12 мегалобластической анемией Аддисона-Бирмера, аутоиммунными паратирозом и гипотирозом, орхитом и многими другими.

Патогенез

- Клинические проявления болезни Аддисона возникают при гибели более 90% адренокортикоцитов. Главное звено патогенеза связано с дефицитом кортикостероидов, избытком АКТГ, проопиомеланокортина и продуктов его дальнейшего превращения.
- Метаболические нарушения обусловлены дефицитом глюкокортикоидов и минералокортикоидов.

Углеводный обмен

- Истощаются запасы гликогена в печени и мышцах, развивается гипогликемия с тенденцией к коматозным состояниям. Сахарная нагрузка (прием пищи) не приводит к нормогликемии (характерна плоская гликемическая кривая). Гипогликемия сопровождается адинамией и мышечной слабостью.

Белковый обмен

- Гипопротеинемия (страдает белковосинтетическая функция печени), потеря мышечной массы, ограничен распад белка и нуклеиновых кислот в лимфоидной ткани, общая слабость, анорексия.

Липидный обмен

- Уменьшаются запасы жира. Усилен липолиз и ослаблен липогенез.

Водно-электролитный обмен и КОС

- определяются гипоальдостеронизмом – потерей натрия и хлоридов, гипонатриемией с высокой потребностью приема поваренной соли, (больные становятся сользависимыми), гиперкалиемией, гиповолемией, гипервазопрессинемией, гипоосмолярным обезвоживанием с внутриклеточной гипергидратацией (водное отравление), ацидозом.

Изменения в сердечно-сосудистой системе

- Характеризуются аритмиями, в условиях стресса – гибелью организма в результате шока, гипотензией, склонностью к ортостатическому коллапсу из-за снижения чувствительности гладкой мускулатуры резистивных сосудов к катехоламинам.

Изменения со стороны ЦНС

- апатия, эмоциональная лабильность, раздражительность, высокая чувствительность рецепторов анализаторных систем (к вкусовым, звуковым, обонятельным раздражителям), адинамия, прострация.

Гиперпигментация

- Патогенез гиперпигментация (отсюда синоним «бронзовая болезнь») объясняется следующим образом. Дефицит глюкокортикоидов по механизму обратной связи приводит к растормаживанию гипоталамуса (гипофиза) и усилению выработки АКТГ, проопиомеланокортина и меланоцитостимулирующего гормона. Последний усиливает синтез меланина. АКТГ имеет в своей молекуле участок с такой же последовательностью аминокислот, как и в молекуле меланоцитостимулирующего гормона. Поэтому избыток АКТГ (при первичной хронической надпочечниковой недостаточности) приводит к увеличению синтеза меланина (и гиперпигментации).



- Грозным осложнением болезни является аддисонический криз (острая недостаточность коры надпочечников), возникновению которого способствуют острые инфекции, интоксикации, хирургические вмешательства, беременность, недостаточное лечение Аддисоновой болезни. Развиваются дегидратация с трудно компенсируемыми нарушениями электролитного состава, гиповолемия, тяжелая гипогликемия, сердечно-сосудистая недостаточность и коллапс, почечная недостаточность и т.д.

Гиперплазия (адреногенитальный синдром)

надпочечников

Врожденный дефект биосинтеза основных стероидных гормонов, обусловленный первичным дефектом соответствующих ферментов. Сопровождается повышенной выработкой андрогенов. Тип наследования аутосомно-рецессивный; 80% больных составляют девочки.



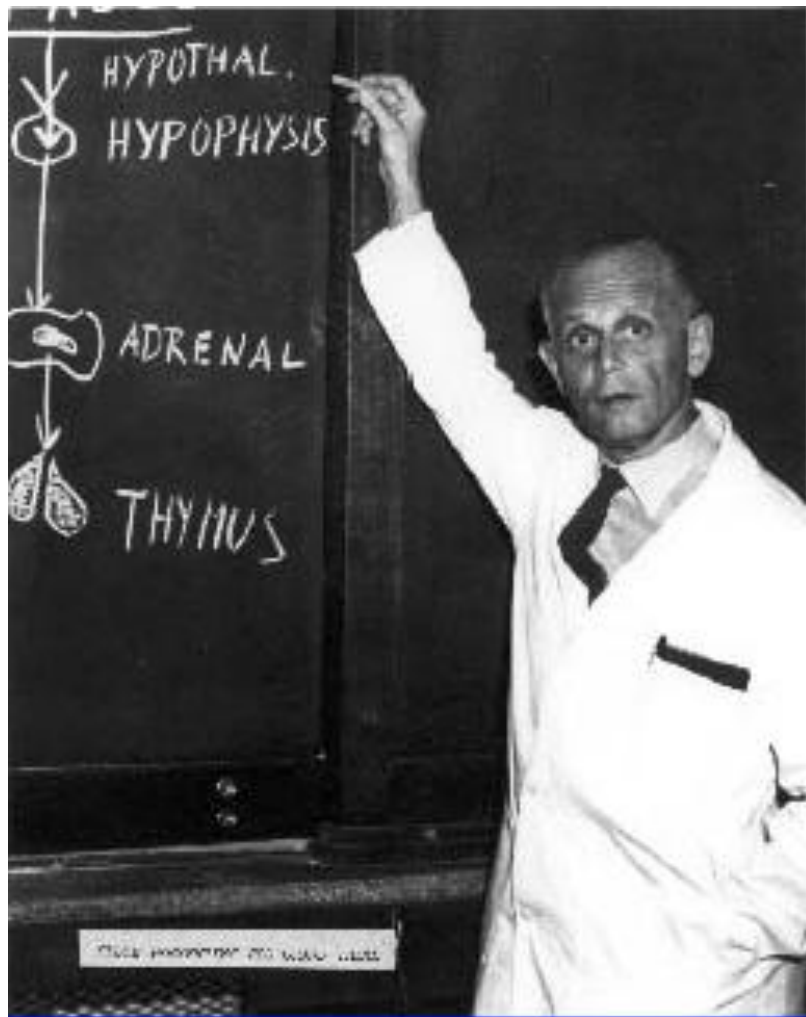
В зависимости от фермента, в гене которого имеется дефект, известно семь нозологических вариантов АГС:

- липоидная гиперплазия надпочечников (дефект StAR-протеина);
- дефицит P450_{scc} (20,22-десмолазы); •
- дефицит 3βГСД (3β-гидроксистероиддегидрогеназы);
- дефицит CYP17 (17α-гидроксилаза)
- дефицит CYP21 (21-гидроксилазы/17,20-лиазы);
- дефицит CYP11B1 (11β-гидроксилазы);
- дефицит POR (P450 оксидоредуктазы)

- До 95 % всех случаев АГС составляет дефицит 21-гидроксилазы.
- Другие нозологические формы АГС встречаются редко
-

В переводе с
английского
stress -
давление,
нажим,
напряжение





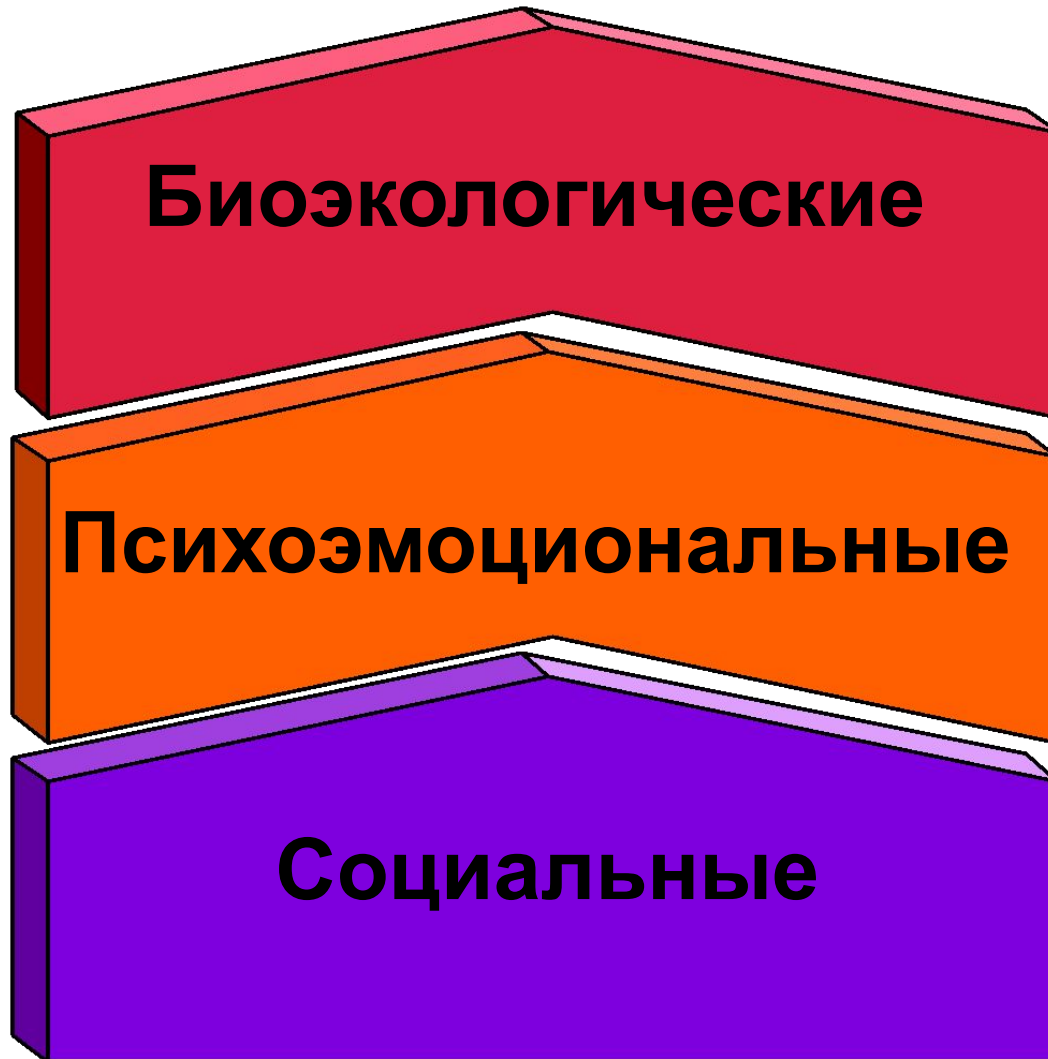
Ганс Селье
(1907-1982)

**«... стресс -
состояние,
проявляющееся
специфическим
синдромом,
который включает
в себя все
неспецифически
вызванные
изменения в
биологической
системе»**

**«... хирургическая травма, ожоги,
эмоциональное возбуждение,
умственные и физические усилия,
устомление, боль, необходимость
сосредоточиться, унижение или
разочарование, интоксикация
лекарствами или промышленными
соединениями и даже неожиданный
эффект, который требует изменения
жизненного уклада...»**

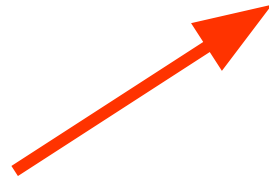
Г.Селье

Стрессоры:

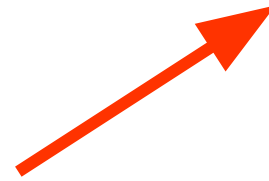


Триада Селье

1. Гипертрофия коры надпочечников



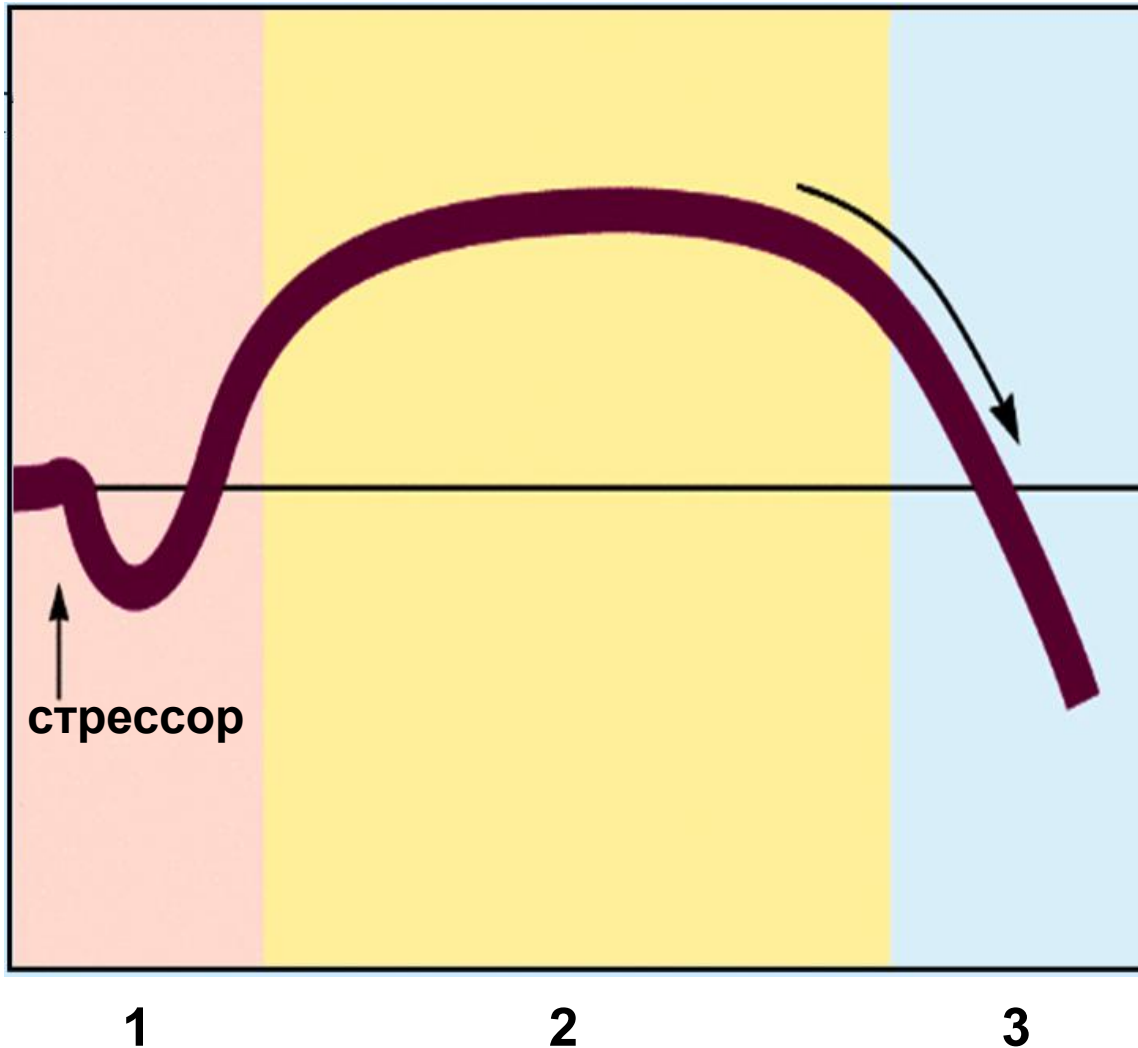
2. Уменьшение лимфатических узлов



3. Язвы желудка/ кишечника



Стадии стресса

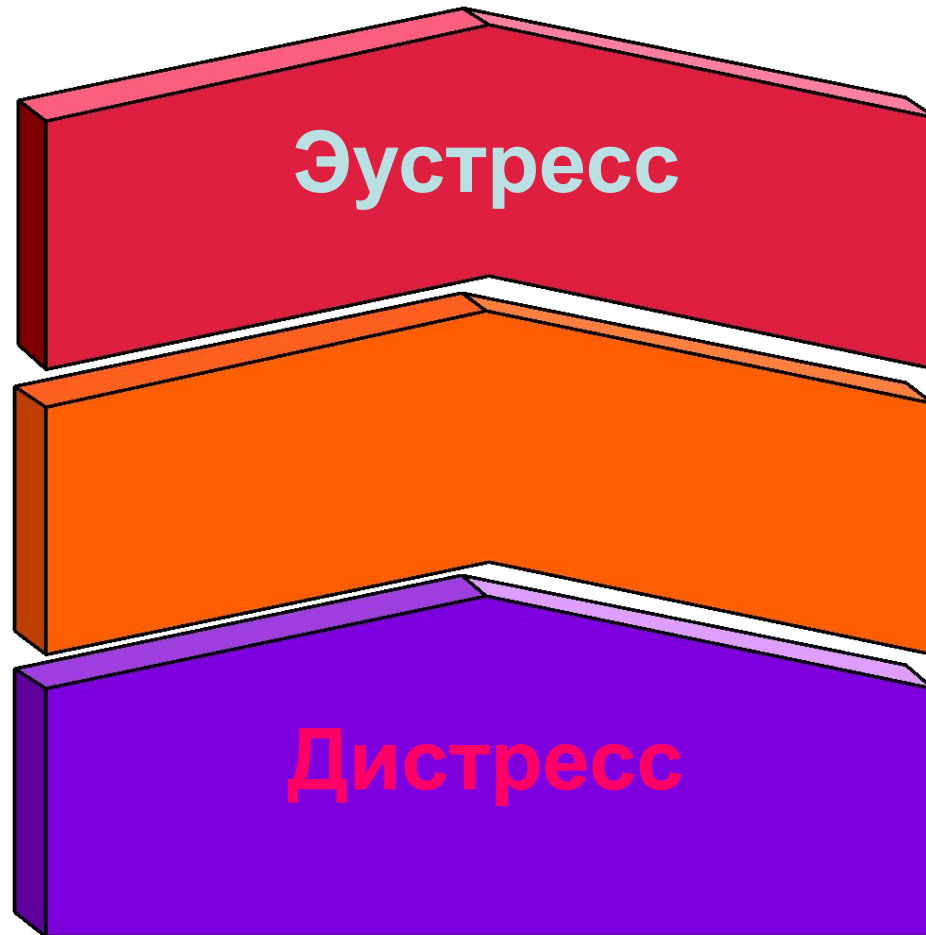


1 стадия
Реакция тревоги

2 стадия
Резистентность

3 стадия
Истощение

Типы стресса



Медиаторы стресс-реакции

Нейрогормональные факторы

- Катехоламины, глюкокортикоиды, глюкагон, АДГ, альдостерон и др.

Провоспалительные медиаторы

- Цитокины, система комплемента, эйкозаноиды, ФАТ и др.

Мобилизация энергетических ресурсов при стрессе

- Усиление гликогенолиза (катехоламины, глюкагон)
- Активация глюконеогенеза в печени и скелетных мышцах (глюкокортикоиды)
- Мобилизация жира из депо (катехоламины, глюкагон, СТГ)
- Увеличение гидролиза триглицеридов крови (вазопрессин, паратгормон)
- Усиление гидролиза белков в клетке (глюкокортикоиды, паратгормон)

Стресс-реализующая система

Центральный отдел

- Нейроны гипоталамуса (КРГ, аргинин-вазопрессин)
- Нейроны, образующие норадреналин

Периферический отдел

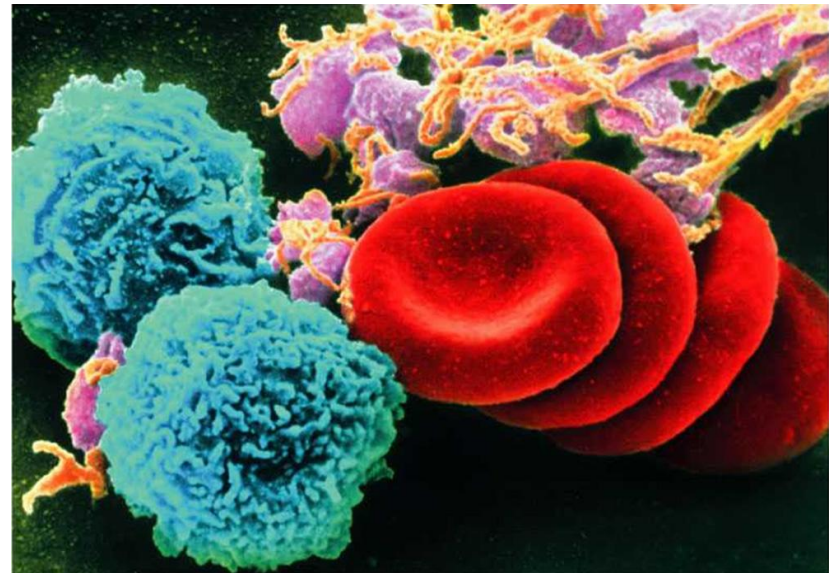
- Гипофиз
- Надпочечники
- Симпатическая нервная система (сегментарный отдел)
- Парасимпатическая система (N. vagus)

Отрицательные эффекты усиления катаболизма при стрессе

- Перенапряжение β -клеток поджелудочной железы (глюкокортикоиды)
- Уменьшение утилизации глюкозы клетками (контринсулярные гормоны)
- Увеличение синтеза холестерина
- Активация перекисного окисления липидов
- Усиление дезаминирования аминокислот и увеличение образования аммиака

Стресс и система крови

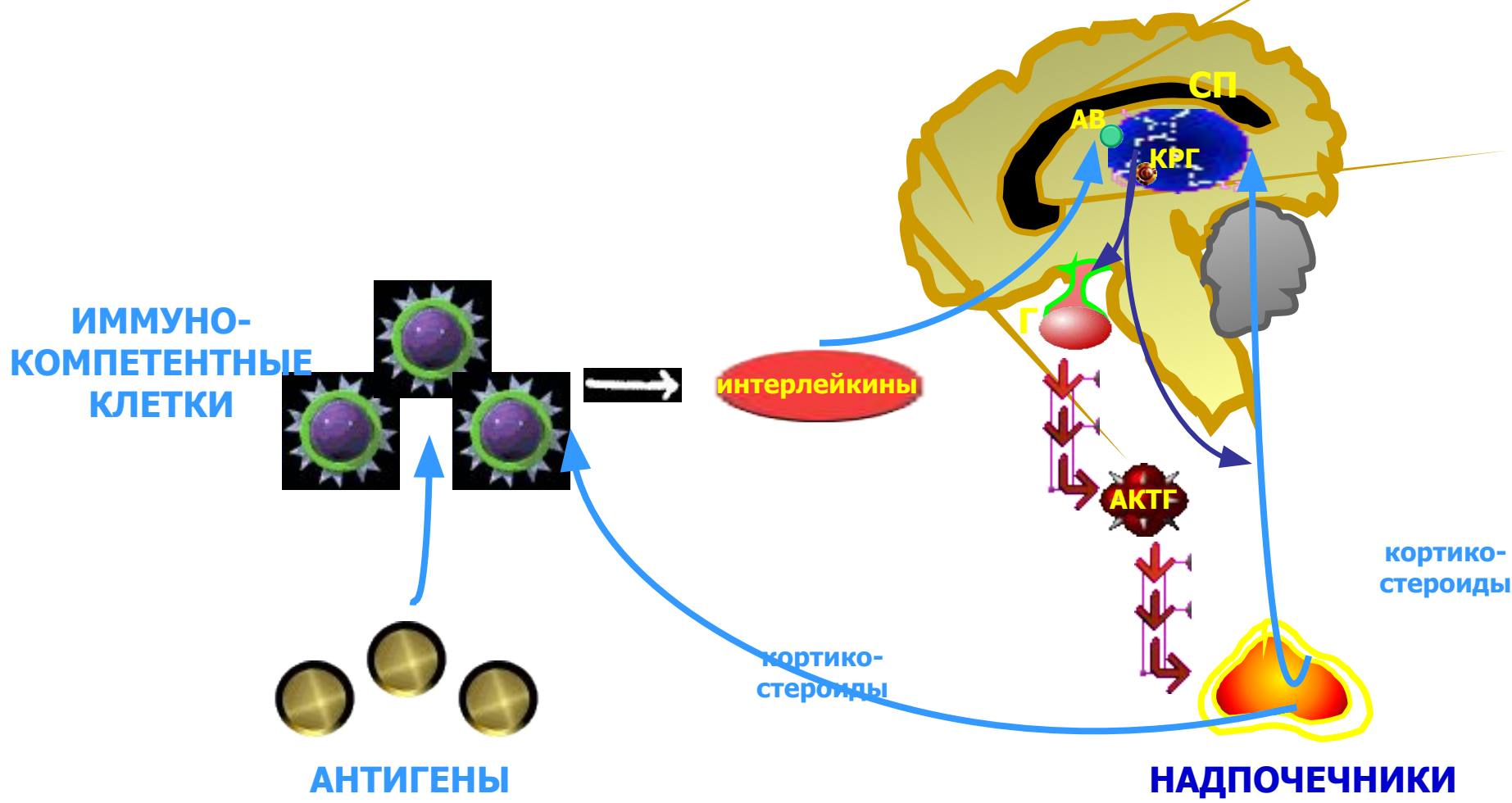
- Эритроцитоз
- Тромбоцитоз
- Нейтрофильный лейкоцитоз
- Эозинопения
- Лимфоцитопения



Влияние глюкокортикоидных гормонов на иммунную систему при стрессе

- Снижение количества лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов
- Угнетение синтеза IL-1 β , IL-6, TNF- α
- Угнетение хемотаксиса нейтрофилов, моноцитов (в том числе за счет угнетения образования хемоаттрактантов)
- Угнетение тучных клеток

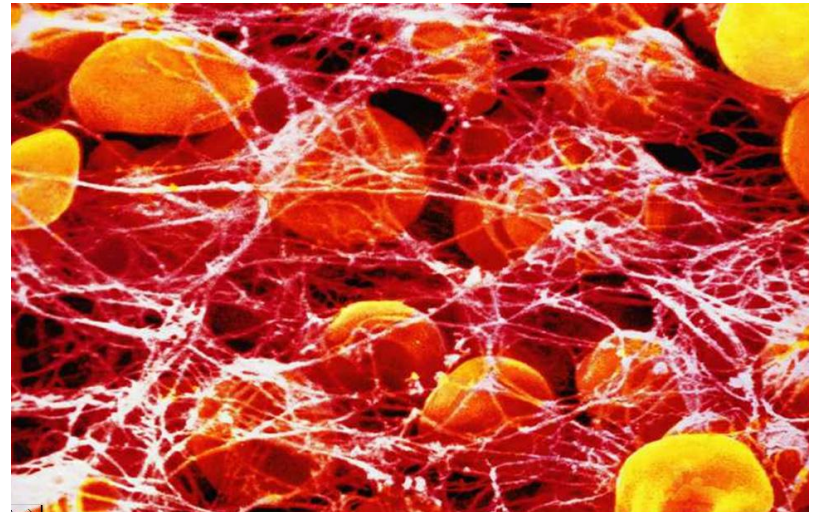
Взаимосвязь иммунной системы и стресс-системы: контур саморегуляции активности иммунной системы



СП – синее пятно; **АВ** – аргинин-вазопрессин; **Г** – гипофиз; **КРГ** – кортикотропин-рилизинг-фактор; **АКТГ** – адренокортикотропный гормон

Стресс и система гемостаза

- Гиперкоагуляция
- Угнетение фибринолиза
- Тромбоцитоз
- Увеличение ф. Виллебранда
- Уменьшение продукции простациклина



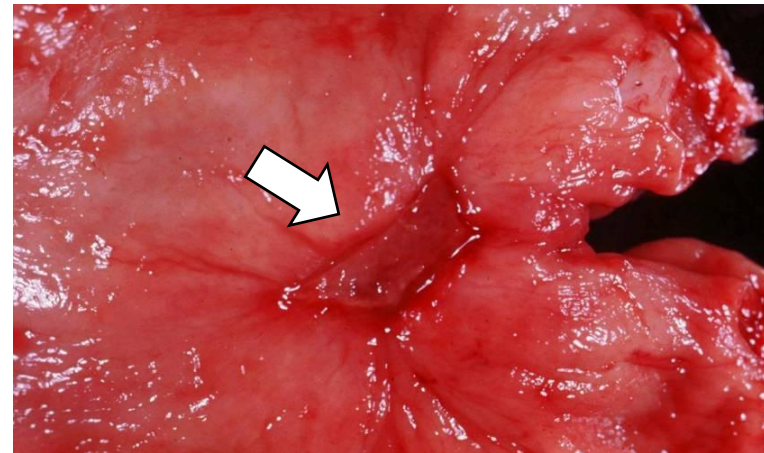
Стресс и дыхательная система

- Расширение бронхов
- Сужение сосудов слизистой бронхов
- Уменьшение секреции желез слизистой оболочки
- Умеренное сужение сосудов малого круга
- Увеличение вентиляционно-перфузионных отношений
- Уменьшение образования сурфактанта

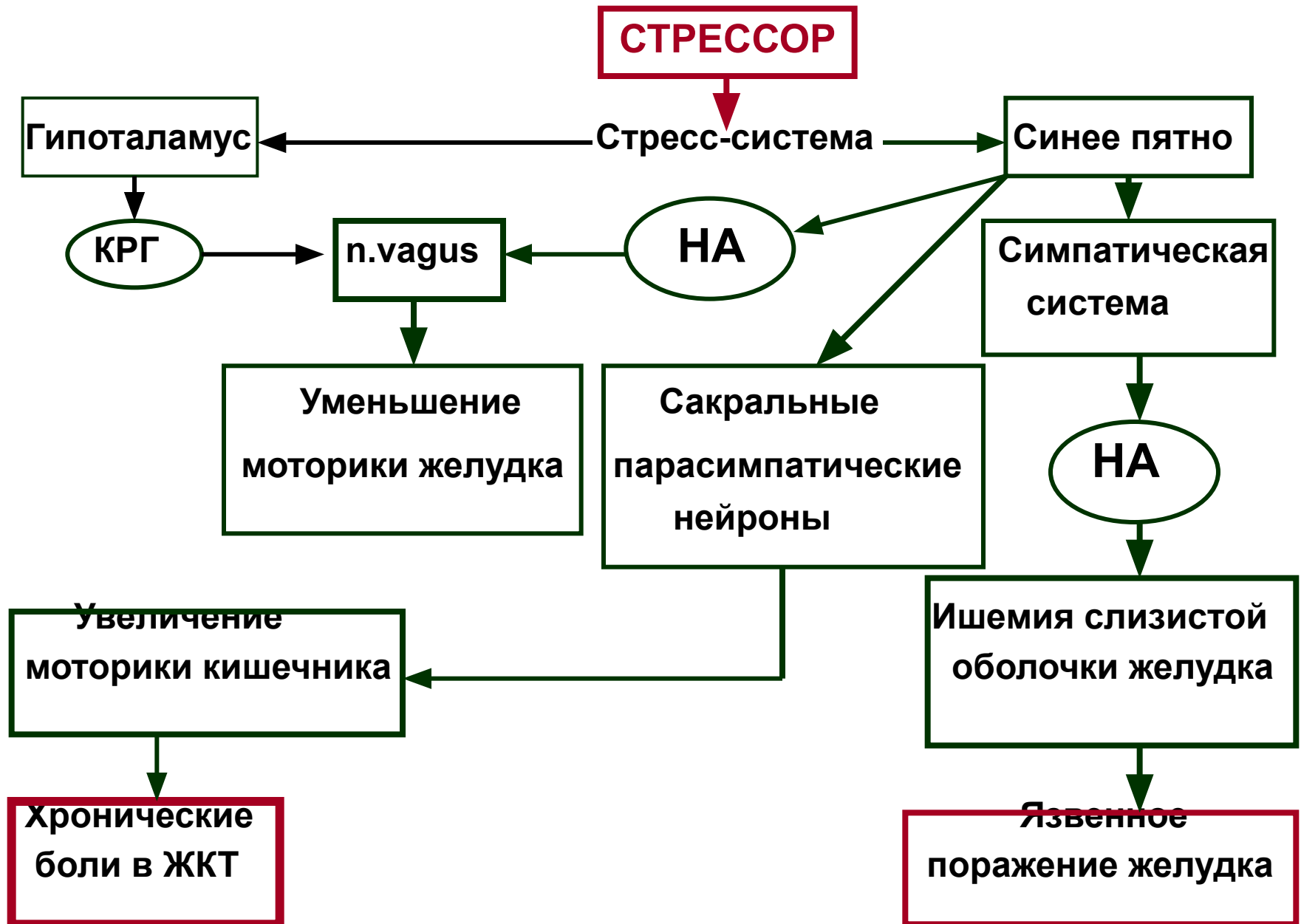


Стресс и пищеварительная система

- Уменьшение секреции слюны
- Снижение моторной функции
- Увеличение образования желудочного сока и сока поджелудочной железы
- Относительная ишемия слизистой желудка
- Уменьшение образования мукоидного секрета
- Торможение пролиферативных процессов
- Глюкозная депривация эпителия
- Стрессовые язвы



Патогенез стрессорного повреждения ЖКТ



Стресс и сердечно-сосудистая система

Адаптивные изменения:

- Централизация кровообращения
- Усиление сократительной активности миокарда
- Тахикардия
- Расширение коронарных сосудов
- Выход крови из депо



Стресс и сердечно-сосудистая система

Отрицательные последствия острого и длительного стресса:

- Перегрузка миокарда
- Уменьшение концентрации катехоламинов в миокарде
- Опасная централизация кровообращения
- Артериальная гипертензия
- Электролитно-стероидная кардиопатия
- Инфаркт миокарда



Роль стресса в этиологии и патогенезе ИБС и инфаркта миокарда



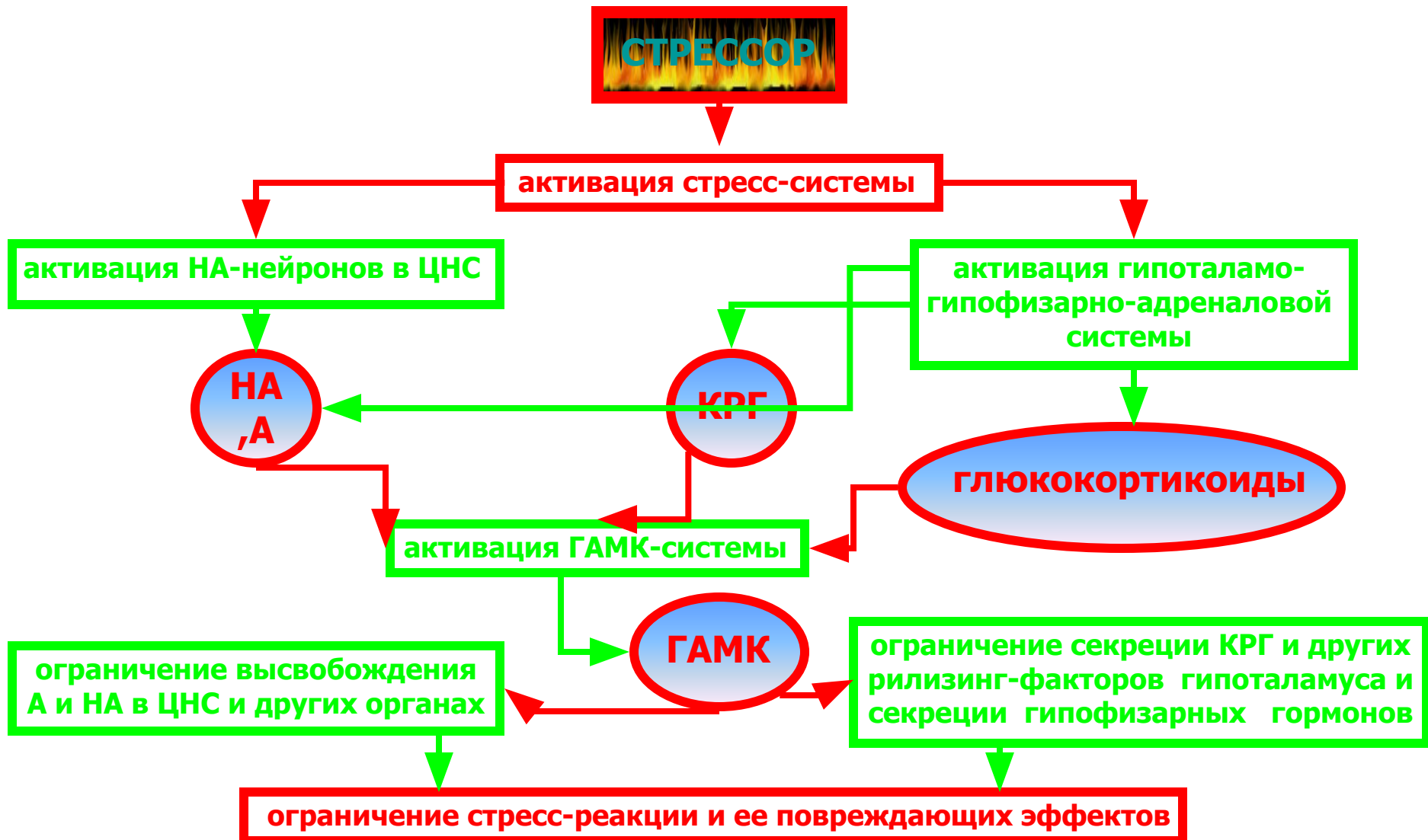
Стресс-лимитирующие системы

- **Опиоидергическая** (ограничивает запуск стресс-реакции катехоламинами)
- **ГАМК-ергическая** (увеличение биосинтеза глутамата, ГАМК и ограничение стресс-реакции)
- **Серотонинергическая** (накопление серотонина в мозге, ограничение возбуждения адренергических центров, подавление стресс-реакции)

Стресс-лимитирующие системы

- **Простагландиновая** (PGE, PGI₂, ограничение адренергических эффектов в органах-мишенях)
- **Антиоксидантная** (предупреждение стрессорного повреждения тканей и обеспечение адаптации к экстремальным ситуациям)
- **Цитопротекторные белки**

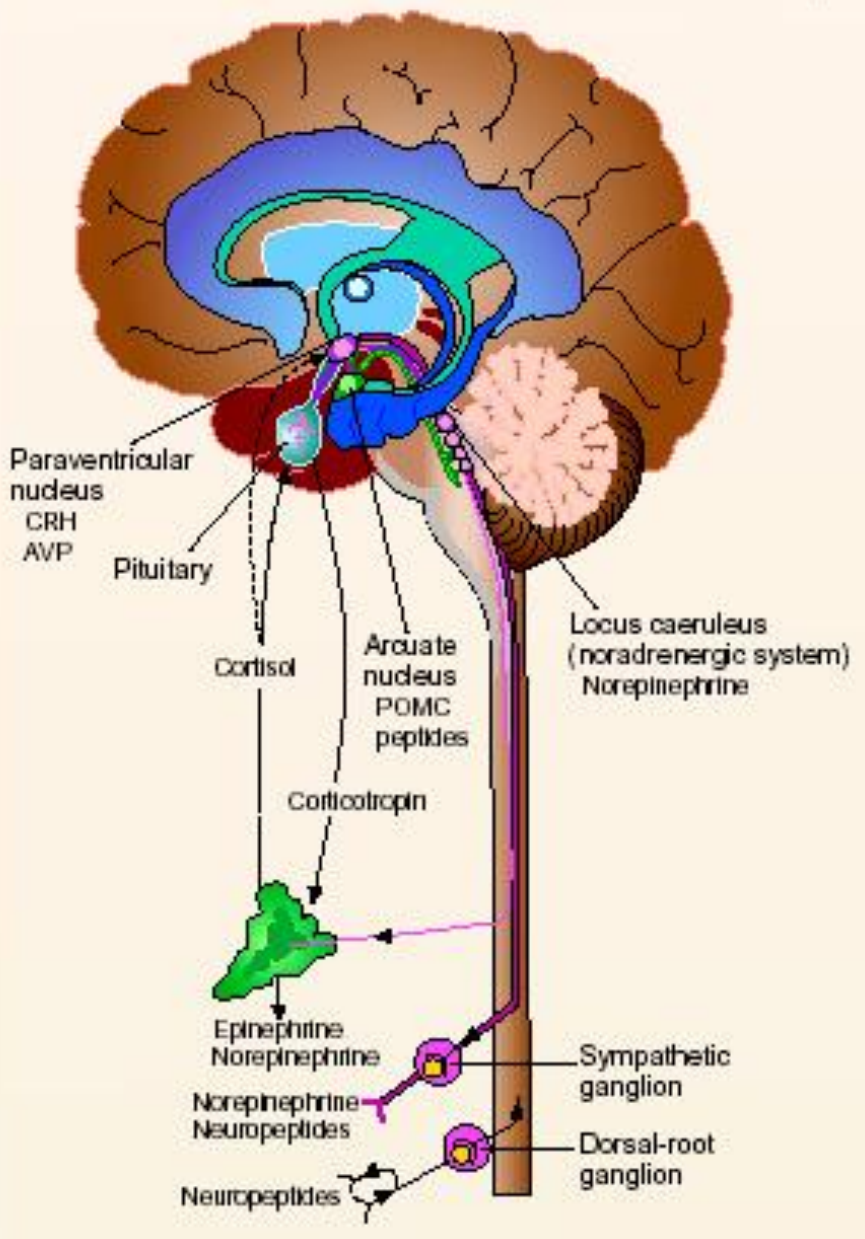
Взаимодействие стресс-системы и ГАМК-ергической системы



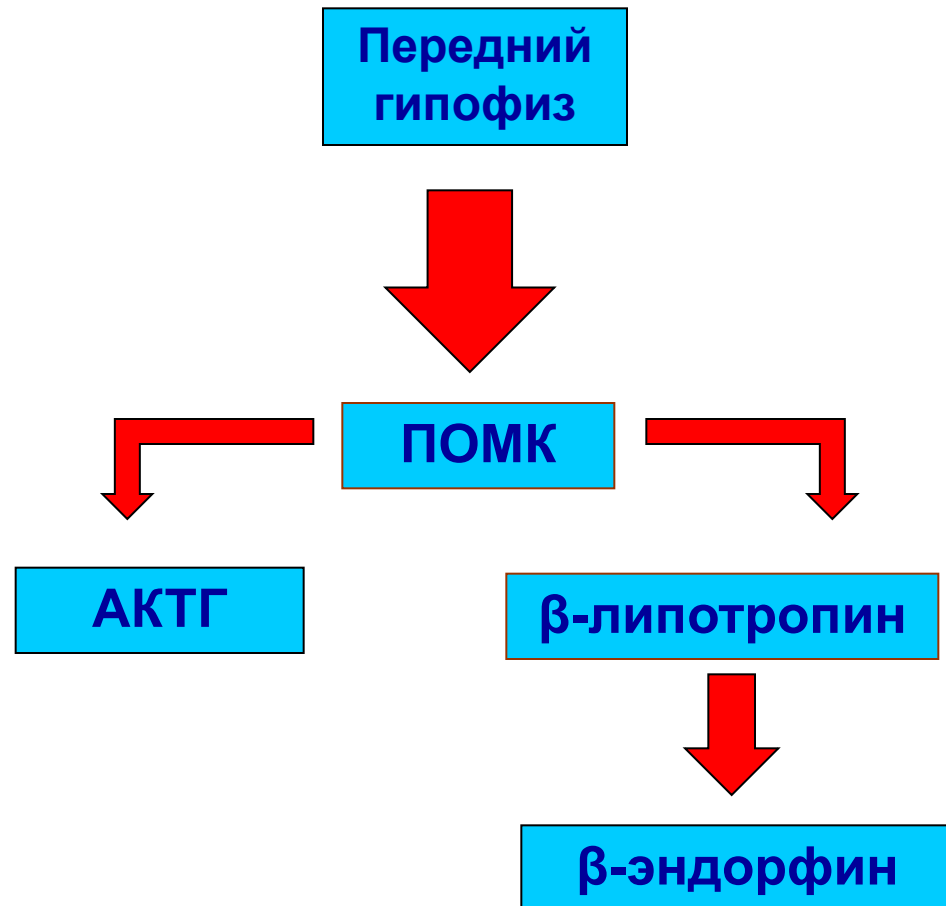
НА, А – норадреналин, адреналин; КРГ – кортикотропин-релизинг-фактор

Схема активации стресс-лимитирующих эффектов опиоидной системы



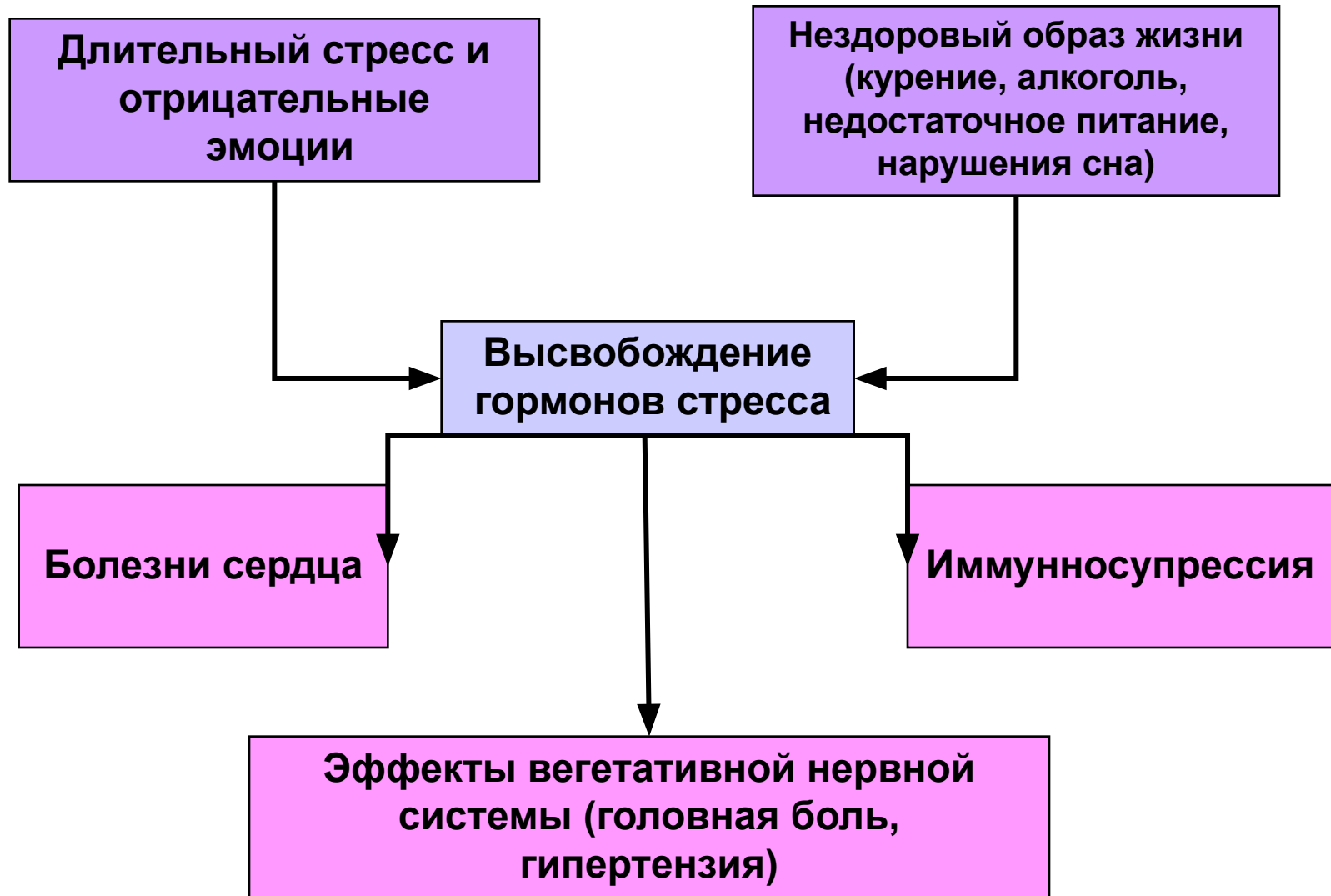


Стресс система



ПОМК - проопиомеланокортин

Болезни адаптации



Болезни адаптации

Стресс, особенно хронический - фактор риска язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, ожирения, атеросклероза, гипертонической болезни, иммунодефицитов и их последствий, артрозов и артритов, импотенции, бесплодия

Адаптивные эффекты стресс-реакции и превращение их в повреждающие эффекты

СТРЕССОР

увеличенная секреция медиаторов и гормонов

увеличение концентрации кальция в клетке; активация функции клетки

активация ферментов, свободно-радикального окисления, каналов ионного транспорта, рецепторов, ферментов

мобилизация энергетических и структурных ресурсов организма

передача энергетических и структурных ресурсов в систему адаптации к данному стрессору

развитие «анаболической фазы» стресс-реакции: активация синтеза белков

перегрузка клеток кальцием и detergentное действие свободных жирных кислот, лизофосфолипидов, приводящее к повреждению клеточных мембран и нарушению структуры и функции клеток

истощение энергетических ресурсов клеток

ишемическое повреждение «неработающих» органов

нерегулируемый клеточный рост, дающий в сочетании со стрессорным иммунодефицитом онкогенный эффект стресса

А
Д
А
П
Т
А
Ц
И
Я

П
О
В
Р
Е
Ж
Д
Е
Н
И
Е



*«Стресс – острая приправа к
повседневной пище жизни»*

*«...при столкновении с опасностью стресс
мобилизует, а потому...полная свобода от
стресса равносильна смерти»*

Г.Селье



*«Человеку для счастья
нужно столько же
счастья, сколько и
несчастья».*

Ф.М.Достоевский

Основные симптомы

- рассеянность,
- повышенная возбудимость,
- постоянная усталость,
- потеря чувства юмора,
- резкое увеличение количества выкуриваемых

сигарет, с одновременно появившимся

пристрастием к алкоголю,

- пропажа сна и аппетита,
- ухудшение памяти,
- иногда возможны, так называемые

«психосоматические» боли в области головы, спины, желудка.



Индикатор стресса

Сначала прочитайте, а потом смотрите на картинку.

На фото изображены два дельфина, выпрыгивающих из воды.

Как было установлено на примере подопытной группы, несмотря на тот факт, что дельфины абсолютно идентичны, человек, находящийся в стрессовом состоянии, находит отличия в них. Если человек находит много отличий, значит, он испытывает сильнейший стресс.

Посмотрите на картинку.

Если Вы нашли в дельфинах более двух отличий, то Вам срочно надо в отпуск.

