

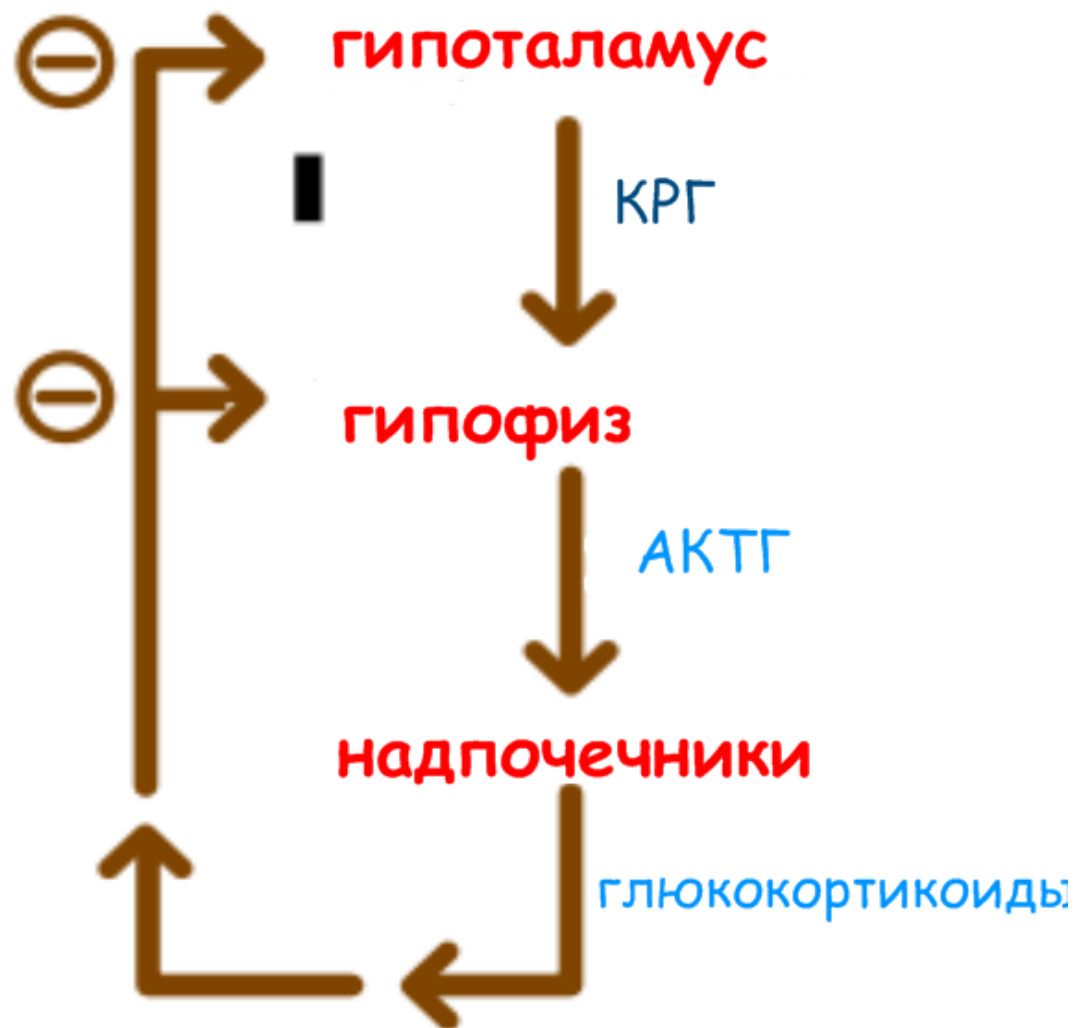
# Патохимия эндокринных заболеваний

Наумов  
Александр Васильевич

Доцент, кандидат мед. наук.

# Эндокринопатии

# Синдром **гипер**кортицизма.



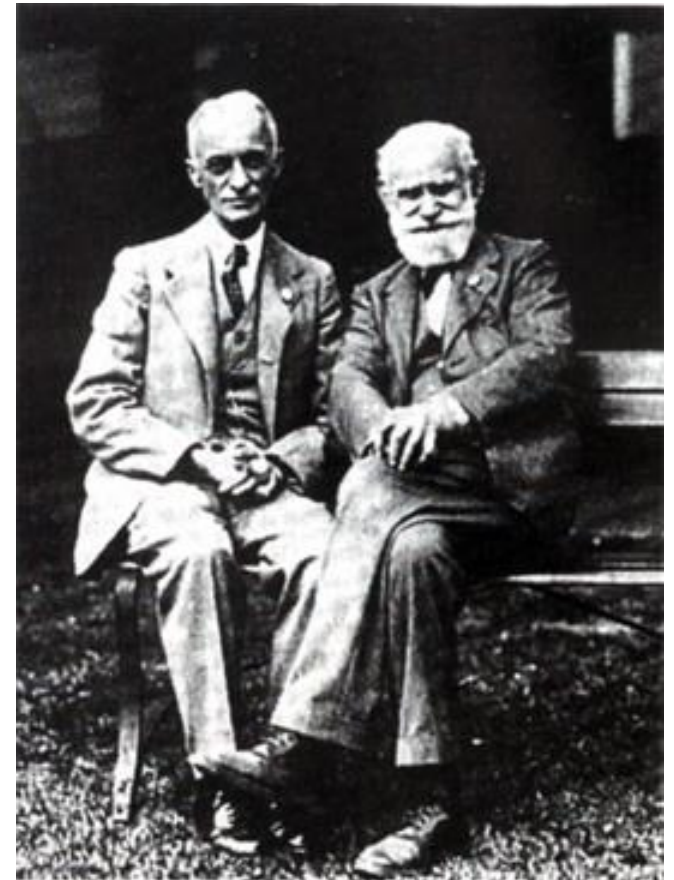
# Синдром **гипер**кортицизма.

- **Синдром Иценко-Кушинга** - СИМПТОМЫ СВЯЗАНЫ С длительным воздействием высоких доз **кортизола** (препараты, неадекватная выработка кортизола, АКТГ либо CRH). **Stress**
- **Болезнь Иценко-Кушинга** - специфическая форма синдрома Кушинга, связанна с опухолью гипофиза и с высоким уровнем продукции **АКТГ**.

В **1924** году в «В Юго-Восточном вестнике здравоохранения» (№№ 3—4, с. 136) **Н. М. Иценко** печатает работу «Tumor hypophysis с полигляндулярным симптомокомплексом, в связи с обзором вопроса о центральной иннервации вегетативных функций».

В **1912** году американский нейрохирург **Х. Кушинг** опубликовал «The Pituitary Body and its Disorders. Clinical States produced by Disorders of the Hypophysis Cerebri». Philadelphia, J. B. Lippincott, **1912**.

«The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism)».  
Bulletin of the Johns Hopkins Hospital, Baltimore, **1932**; 50: 137.



# cushingoid

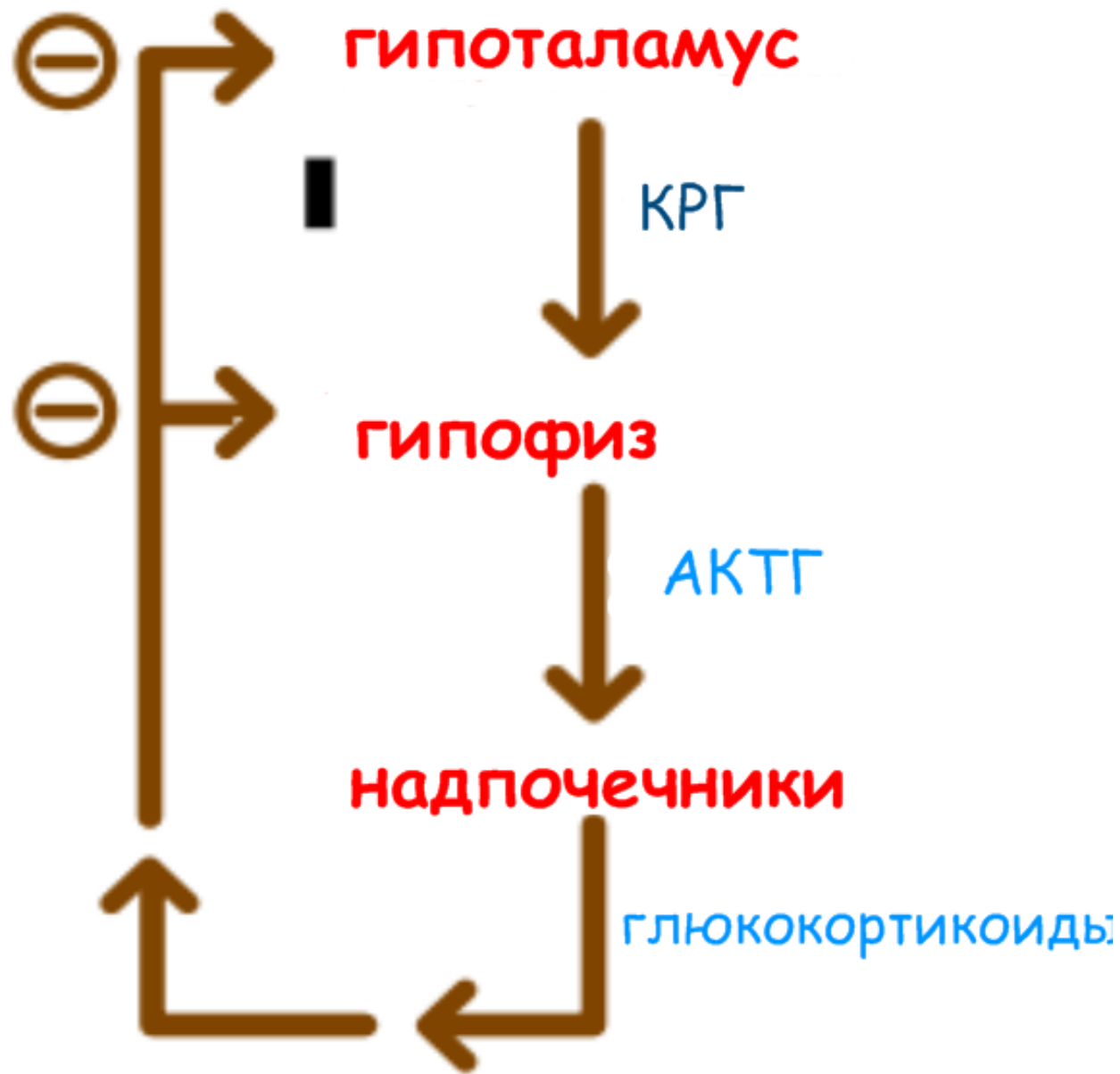
- C**ataracts
- U**lcers
- S**kin: striae, thinning, bruising
- H**ypertension/  
Hyperglycemia  
/ Hirsutism
- I**nfections
- N**ecrosis, avascular  
necrosis of the  
femoral head
- G**lycosuria
- O**steoporosis, Obesity
- I**mmunosuppression
- D**iabetes





# Болезнь Иценко- Кушинга

Buffalo  
hump





# **Болезнь Аддисона - гипокортицизм** – **хроническая** недостаточность коры надпочечников.

- **первичная недостаточность** коры надпочечников (поражена или плохо функционирует сама кора ндп), снижение продукции **кортизола** или **альдостерона**.
- **вторичная недостаточность** коры надпочечников, (передняя доля гипофиза производит недостаточно **АКТГ** для адекватной стимуляции коры надпочечников).

**А) Аддисонический криз - гипокортицизм, острая надпочечниковая недостаточность:**  
резкая адинамия, сосудистый коллапс,  
постепенным затемнением сознания.

Внезапное снижение секреции гормонов коры надпочечников (при передозировке **гепарина, тяжёлые инфекции, менингококковой инфекции, дифтерии, токсической форме гриппа, травме.**

- **гипер- $\text{Ca}^{2+}$ -емия, гипер- $\text{K}^{+}$ -емия, гиперфосфатемия, ацидоз.**
- **гипо- $\text{Na}^{+}$ -, гипогликемия**

### **Основные клинические проявления:**

- высокая лихорадка, тошнота, рвота, боли в мышцах,
  - падение артериального давления, обморок (**синкопа**), судороги;
  - **острый психоз** или спутанность сознания, делирий, невнятная речь;
- тяжелая **летаргия**;

# Симптомы **болезни Аддисона**:

**Гипогликемия, гипотония**, хроническая усталость, слабость;

**Гиперкалиемия** – парестезии, параличи, нарушения чувствительности;

Избыточное количество мочи, **гиповолемия, дегидратация**;

Тошнота, рвота, понос, боли в животе;

**Гиперпигментация** кожи в виде пятен - «мелазмы Аддисона»;

**Дисфория** - раздражительность, вспыльчивость, недовольство всем, депрессия, тревога, беспокойство, внутреннее напряжение;

У женщин **менструации** становятся нерегулярными или исчезают, у мужчин развивается **импотенция**;

**Тетания** (особенно после употребления молока) вследствие избытка фосфатов;

**Тремор** (дрожание рук, головы), **тахикардия, дисфагия**.

# Дж.Ф. Кеннеди (1917 - 1963)



# Классическая гиперпигментация при болезни Аддисона.



# Синдром Конна

(первичный гиперальдостеронизм)

- близкие по клиническим и биохимическим признакам заболевания, из-за чрезмерной продукции **альдостерона** корой надпочечников.

Причины - опухоль или гиперплазия клубочковой зоны коркового слоя надпочечников.

**Симптомы:**

- **гипертония,**
- **гипокалиемия,**
- рост уровня **ренина,**
- **гипернатриемия,**



Гипокалиемия ( $K^+$ ) является  
причиной:

мышечной слабости,  
парестезий,  
преходящих мышечных параличей,

почечных симптомов:

полиурии,  
полидипсии,  
никтурии.

# Гипертиреоз. Гипотиреоз.





# Этиология

**зоб диффузный токсический** (Болезнь Базедова, Грейвса) — наиболее частая причина гипертиреоза;

**зоб узловой токсический** (болезнь Пламмера) реже, чем болезнь Грейвса, и обычно у более пожилых лиц;

**подострый тиреоидит** (тиреоидит де Кервёна) способен вызвать преходящий гипертиреоз;

**искусственный гипертиреоз** может быть следствием бесконтрольного приёма тиреоидных гормонов;

**послеродовой гипертиреоз** (7% ) женщин в первый год после родов. Нормализуется в течении недели – месяца самостоятельно.

# Гипотиреоз

<b>Первичный</b>	<b>Недостаток йода, аутоиммунные тиреоидиты,</b> лечение радиоактивными препаратами йода, лучевая терапия.
<b>Центральный</b>	<b>Повреждения гипофиза,</b> сосудистые нарушения, синдром <b>Шихана</b> (послеродовой некроз гипофиза), аутоиммунные заболевания, <b>инfiltrативные заболевания</b> (избыток железа), <b>врожденные нарушения,</b> <b>инфекции</b> (ТБС, сифилис,).
<b>Врождённый</b>	<b>Дисплазия ЩЖ (75%),</b> <b>дисгормональный зоб (20%),</b> антитела матери или действие радиоактивного йода. <b>Мутации,</b> отсутствие <b>пендрина</b> (синдром Пендредда - нейросенсорная тугоухость (7,5%), вестибулярные расстройства и увеличением щитовидной железы. Центрального генеза: дисфункция гипофиза.

# Протеинопатии

- нарушение структуры определённого белка, ведущее к его ненормальной аккумуляции и токсическому воздействию на организм.

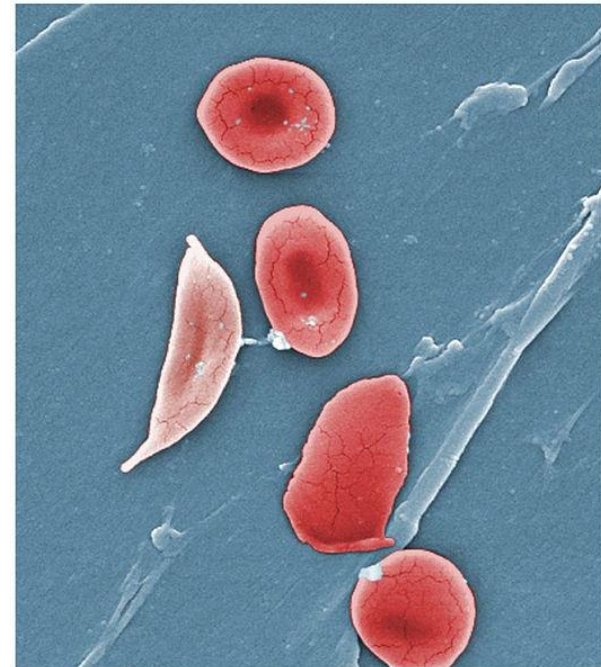
Изучено более **200** протеинопатий  
белков неферментной природы.

Такие заболевания как:  
болезнь **Крейнцфельда – Жакоба** и другие  
прионные болезни, **амиотрофический  
латеральный склероз**,  
б-нь **Альцгеймера**, б-нь **Паркинсона**,  
**амилоидозы** и проч.

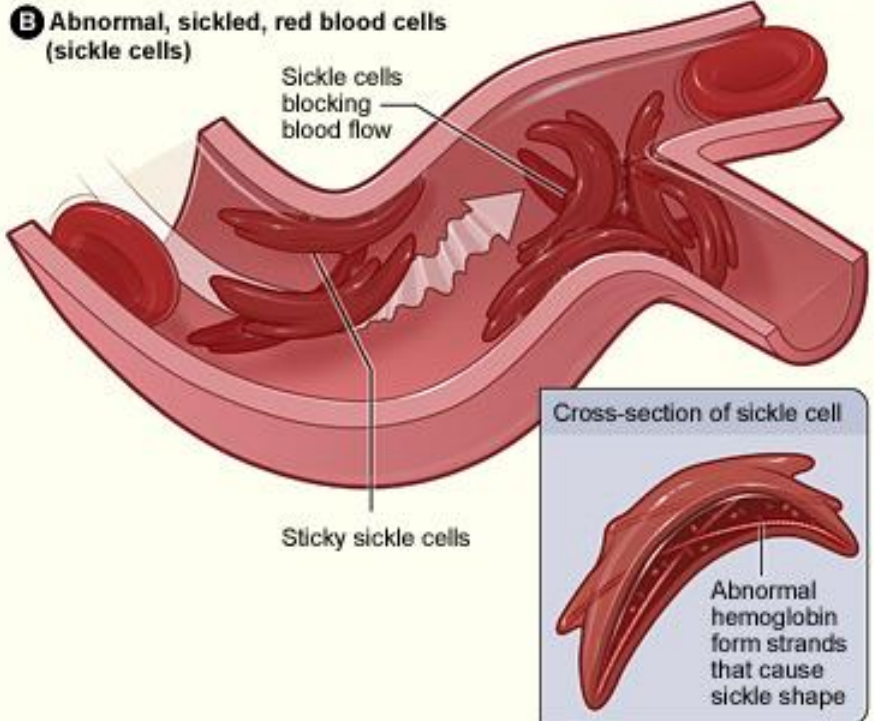
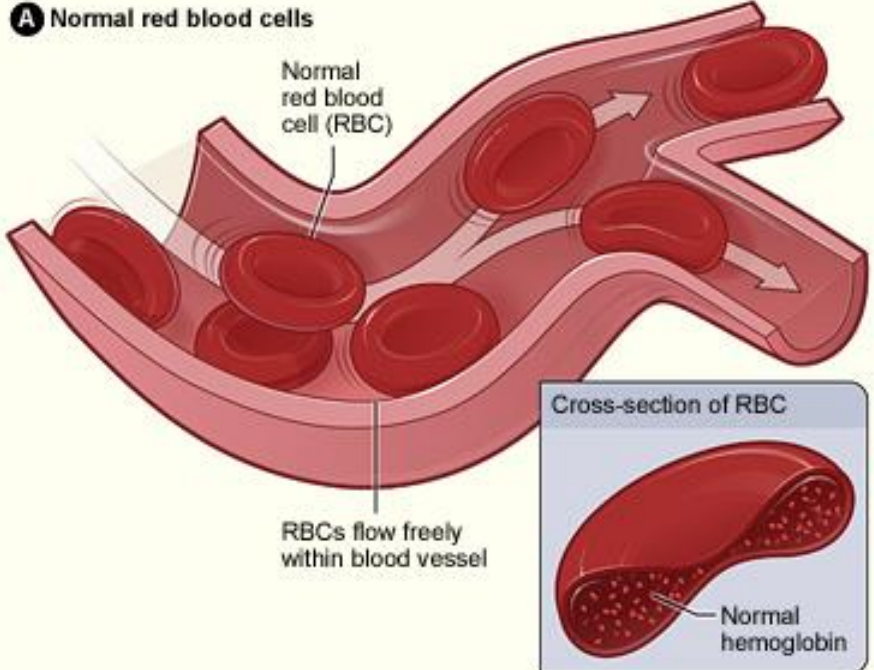
1. Первичные гипопропротеинемии
2. Вторичные гипопропротеинемии

- Дефекты индивидуальных белков плазмы крови.
- Дефекты белков системы свертывания крови.
- Дефекты гемоглобина (гемоглобинопатии).
- Дефекты белков системы комплемента.
- Нарушения белков калликреин-кининовой системы.

### **Серповидноклеточная анемия**



# Серповидноклеточная анемия, дрепаноцитоз

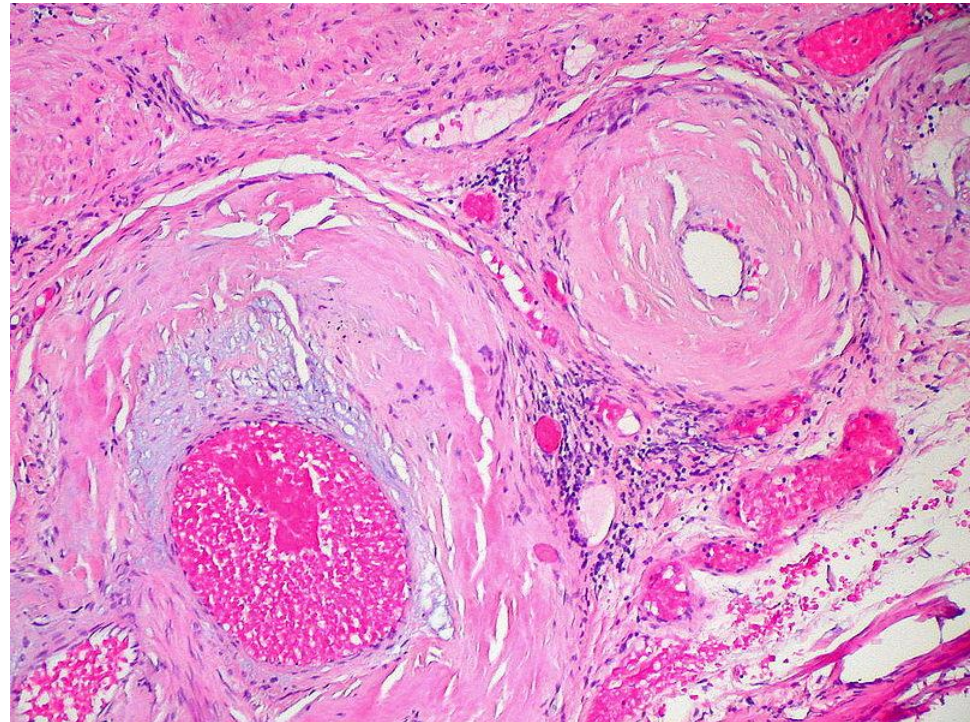


# АМИЛОИДОЗЫ

В **1854** году **Рудольф Вирхов** ввёл термин **амилоид** (крахмалоподобный) для описания субстанции обнаруженной в мозгу.

В настоящее время установлено, что **амилоидоз** – это конгломераты белков с нарушенной конформацией и повышенной склонностью к агрегации.

У человека найдено **27** фибриллярных белков, принимающих в этом участие.



# **АМИЛОИДОЗЫ** бывают:

1. **Системные** (амилоидоз лёгких цепей, АА амилоидоз);
2. **локализованные** (изолированный амилоидоз предсердий (натриуретический фактор предсердий);
  1. **первичные** (результат нарушения функции иммунных клеток при множественной миеломе);
  2. **вторичные** (реактивные) как осложнение хр. заболеваний (реактивный системный амилоидоз, вторичный кожный амилоидоз)

Служат причиной:

аритмий;

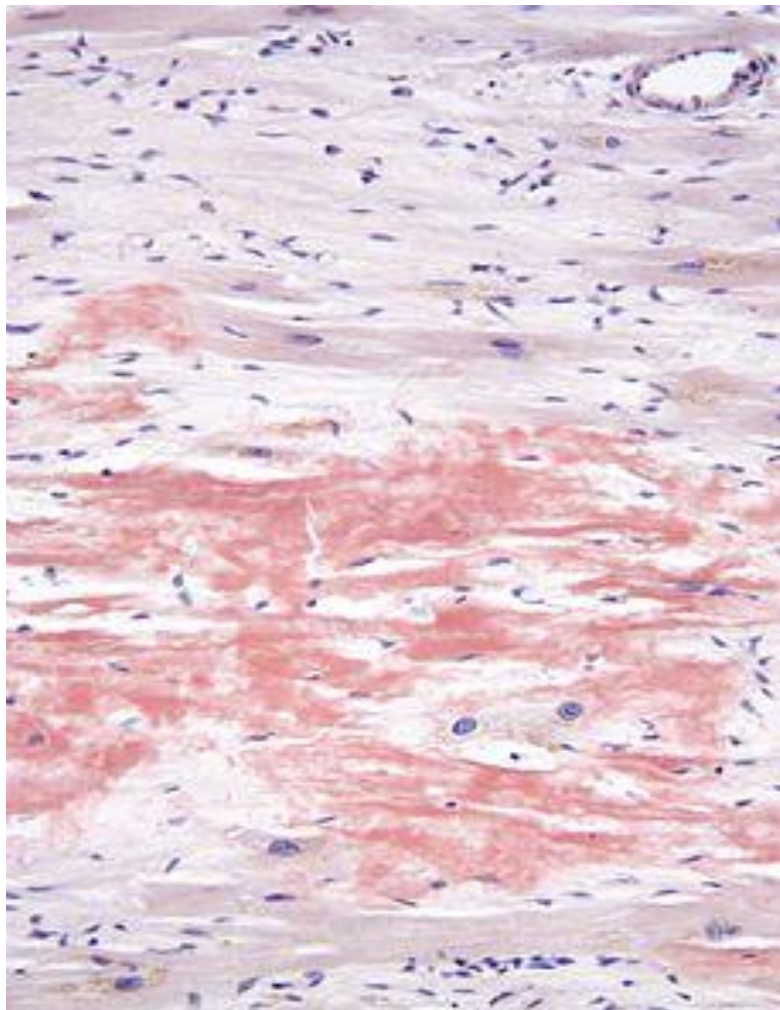
сердечной недостаточности;

спленомегалии;

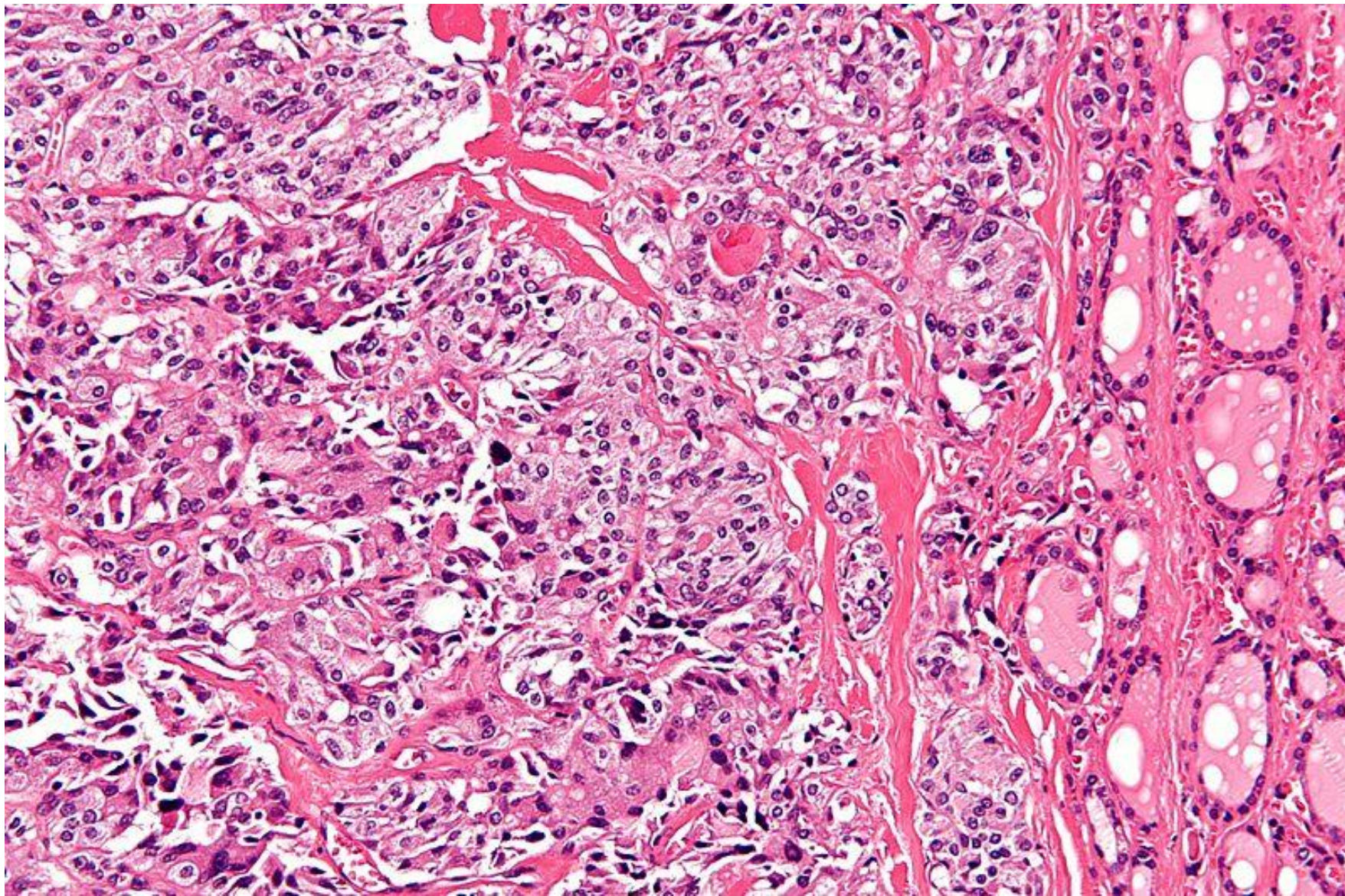
полинейропатии



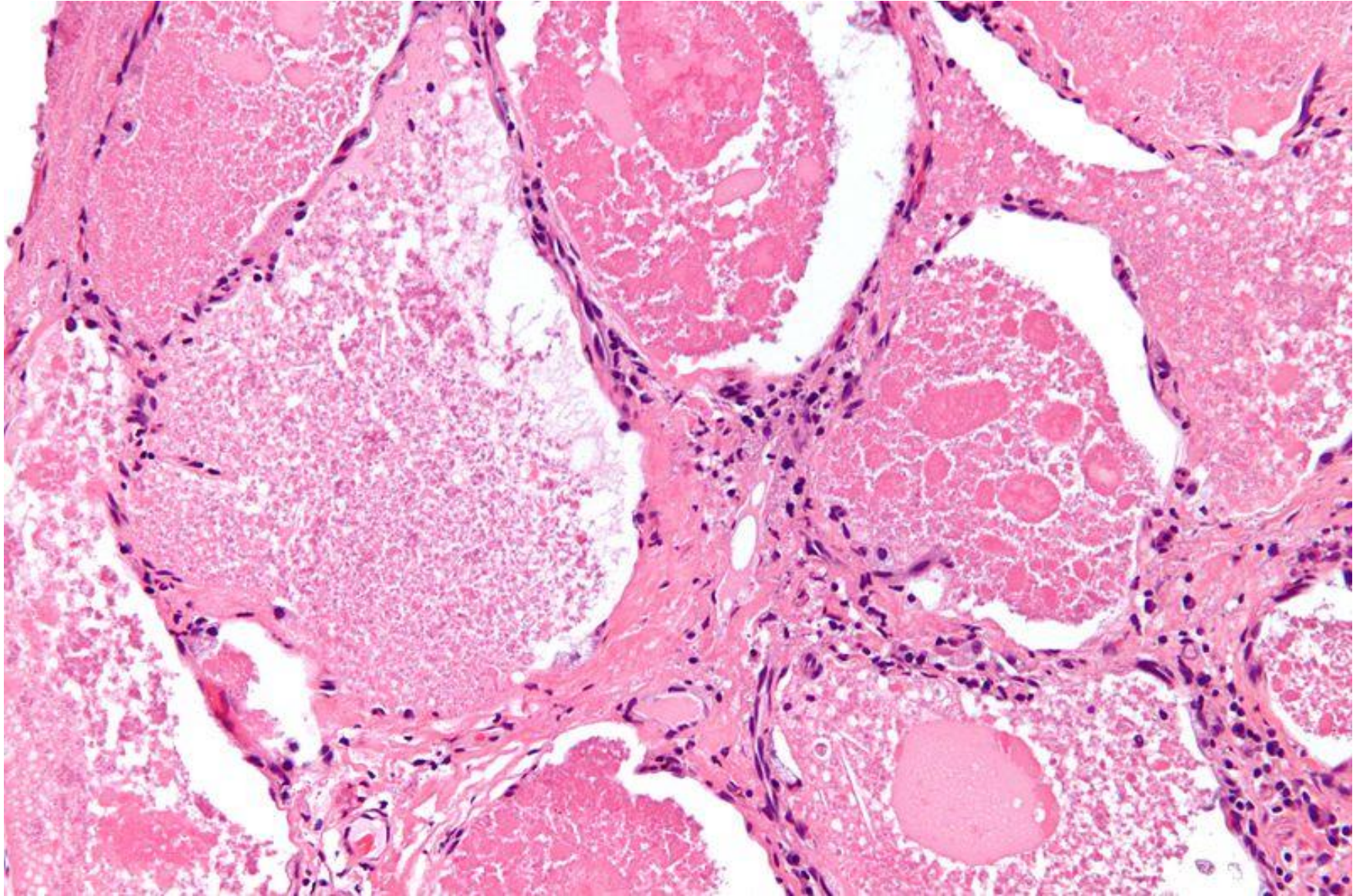
# Амилоидоз сердечной мышцы



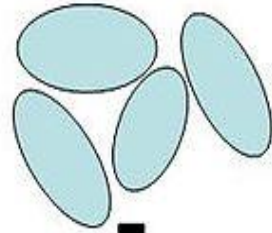
# Амилоидоз щитовидной железы



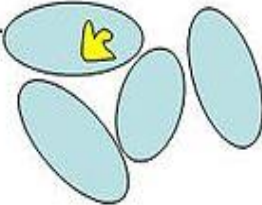
# Альвеолярный протеиноз лёгких



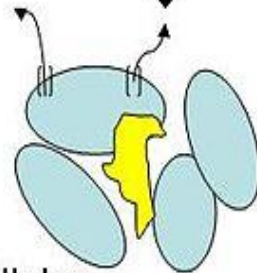
Islet  $\beta$ -  
cells



Intracellular  
Amyloid  
Formation

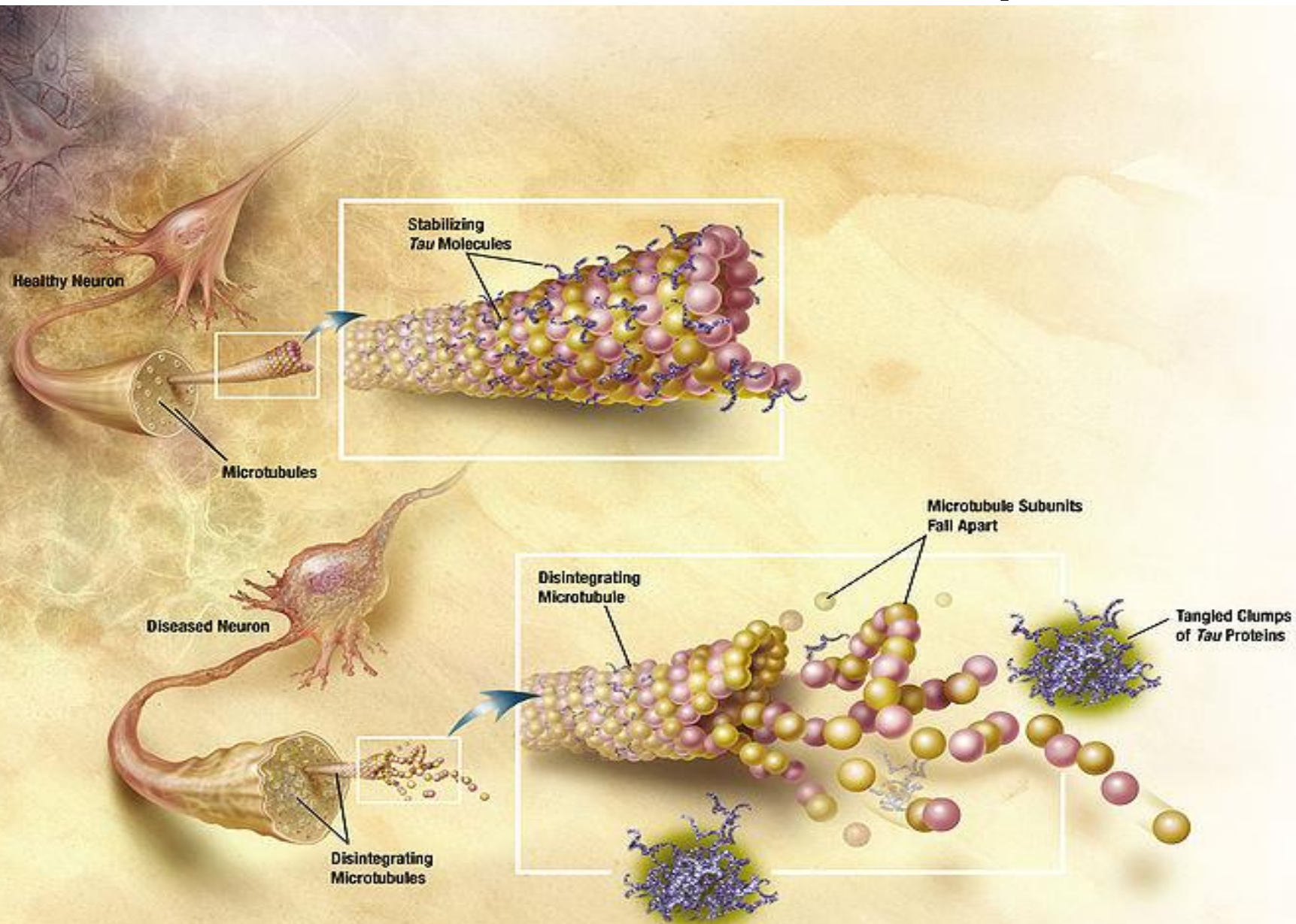


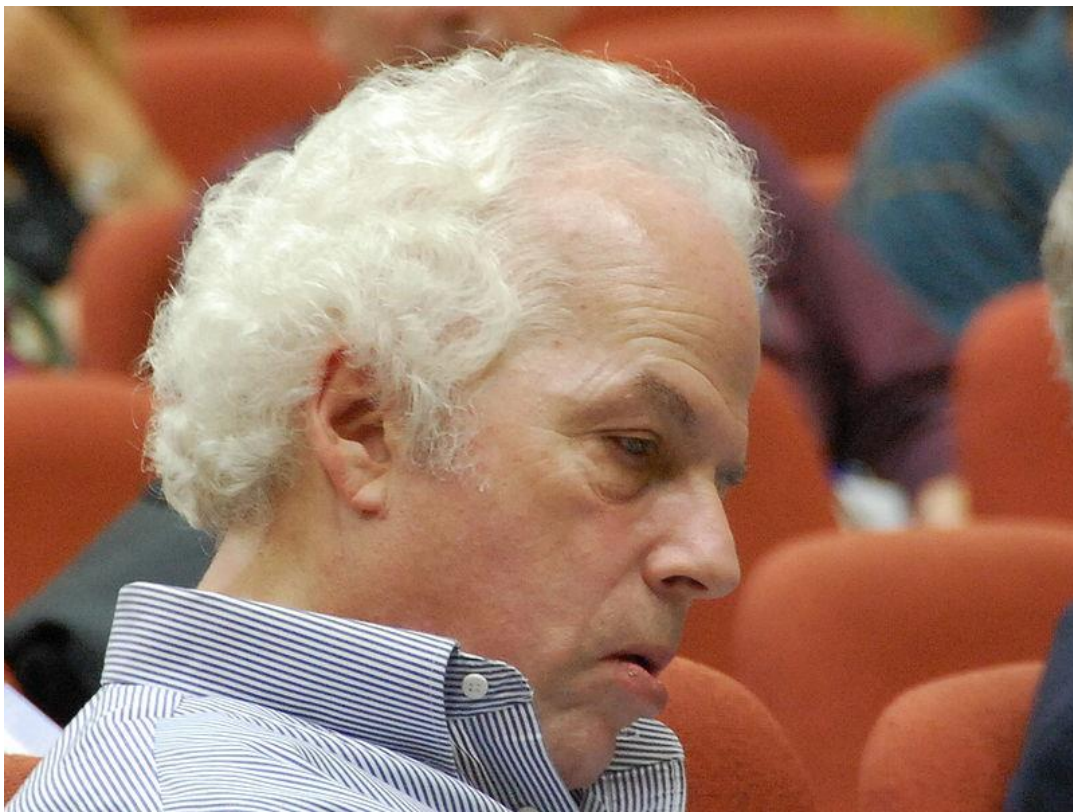
Extra-Cellular  
Amyloid  
Formation and  
Apoptosis



Протеинопатии	Основной белок агрегатов
Болезнь Альцгеймера	белок $\beta$ амилоид ( $A\beta$ ); Tau белок
Болезнь Паркинсона	синуклеин $\alpha$
Прионные болезни	прионы
Амиотрофический латеральный склероз	супероксиддисмутазы
Сахарный диабет I типа	амилоидный полипептид островков (amylin)
Катаракта	кристаллин
Амилоидоз предсердий	предсердный натриуретический фактор
Муковисцедоз	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) protein
Серповидноклеточная анемия	$\beta$ -цепь гемоглобина $6\text{Glu} \rightarrow \text{Val}$

# Болезнь Альцгеймера





**Стенли Прузинер** — американский врач, профессор неврологии и биохимии, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 1997 года за открытие **прионов** — нового источника инфекции, и за объяснение основных принципов его действия.

# Прионные болезни

**PrP<sup>c</sup>** – prion related protein  
(253 АК у человека);

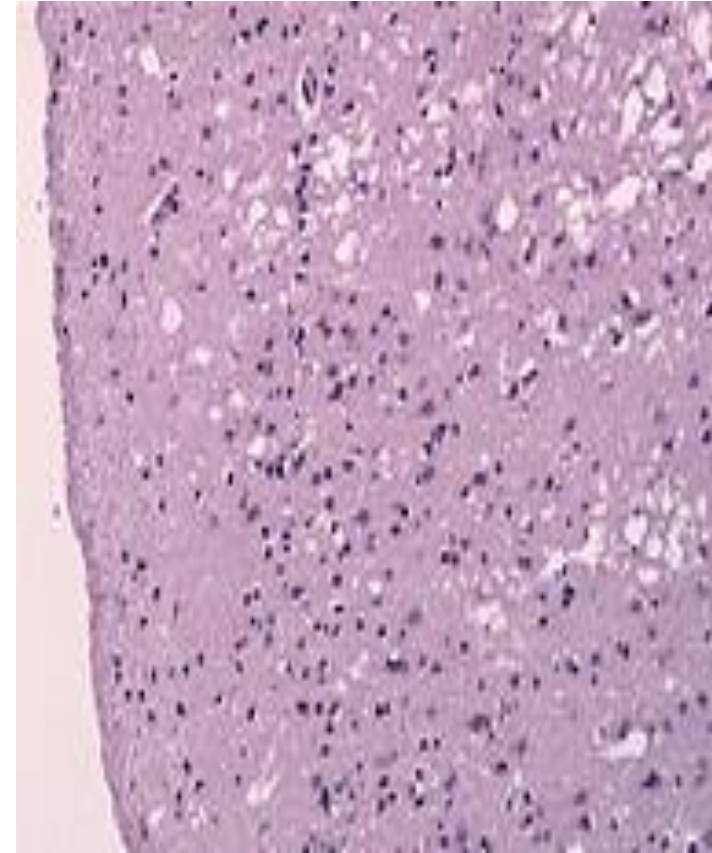
**PrP<sup>sc</sup>** – scrapie.

Губчатый энцефалит коров;

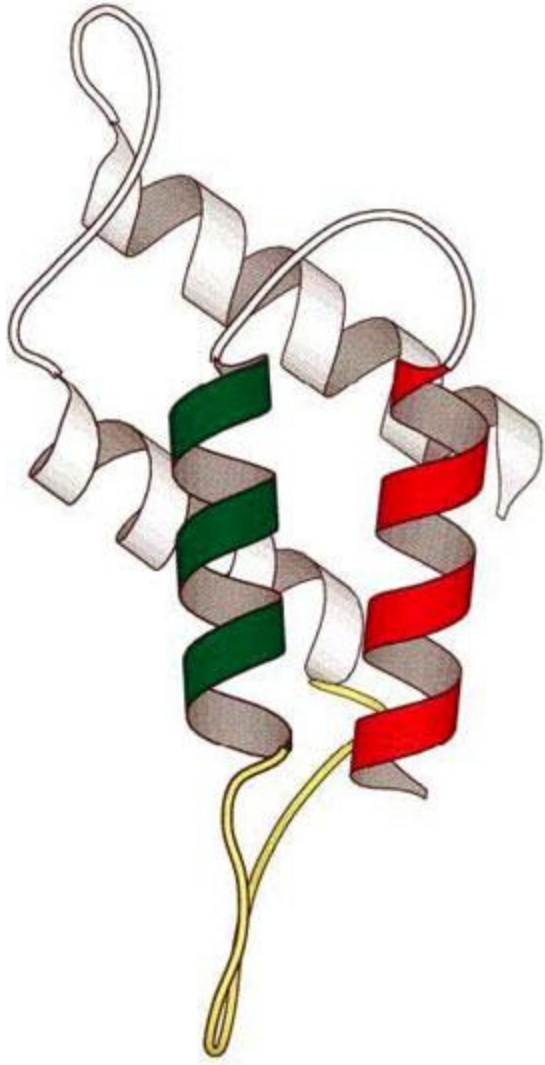
Скраб (почесуха) овец;

Летальная семейная инсомния;

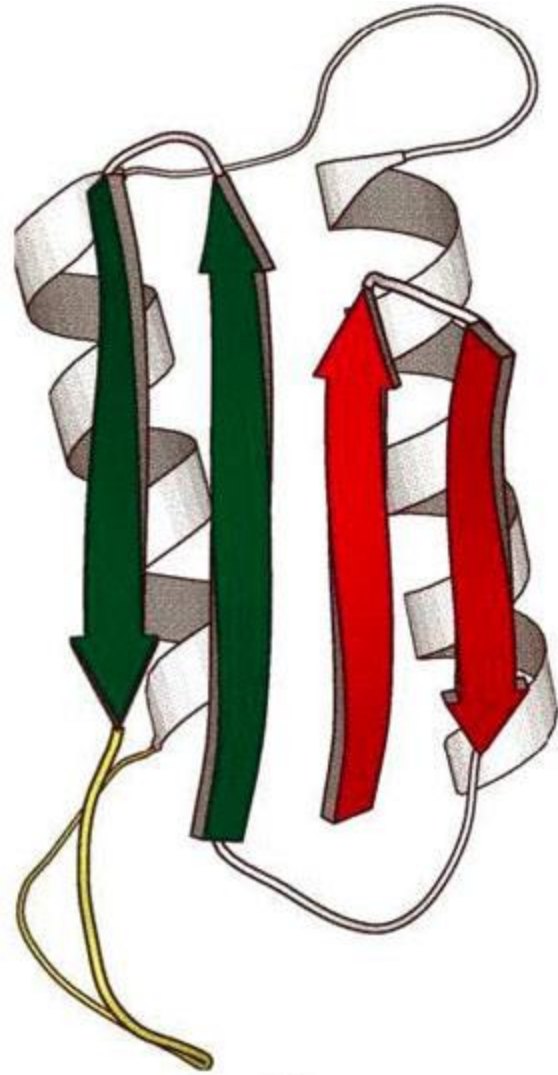
Болезнь Крейцфельда-Жакоба.







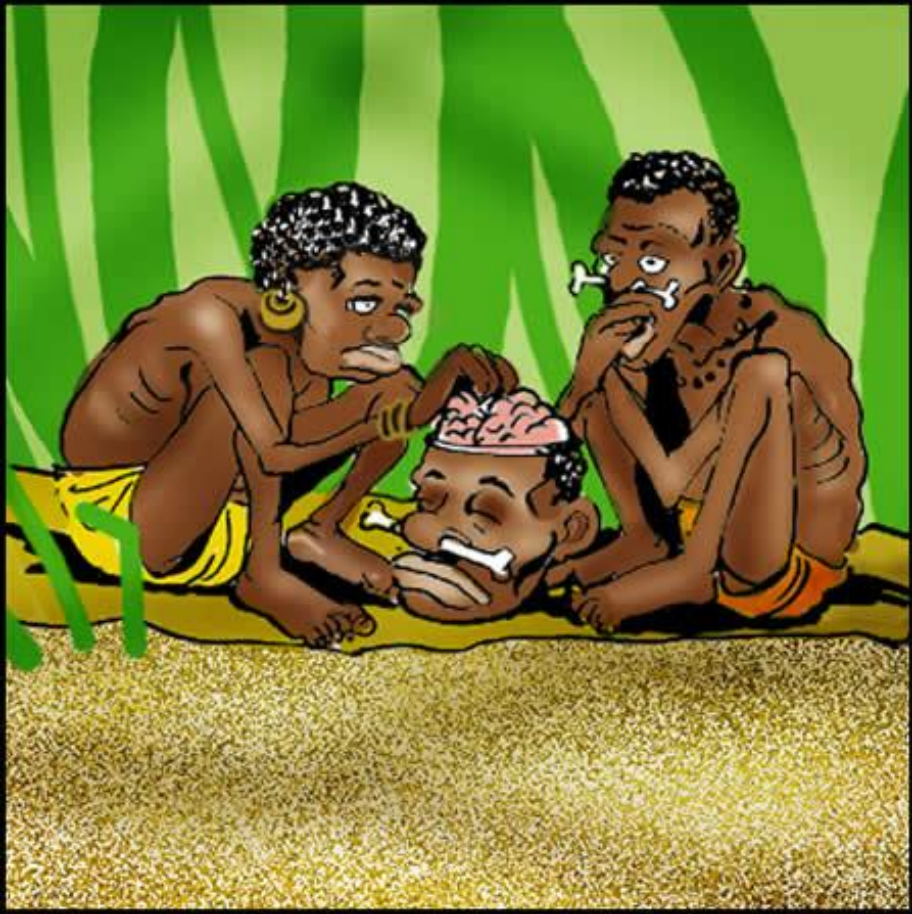
(a)



(b)



**Попуасы, больные куру.**



**Каннибализм** - фактор риска болезни Крейтцфельдта-Якоба

Wild-type protein

...GGYML...  
...GGYML...  
126 130

V127

...GVYML... → Protection from  
...GGYML... kuru + sCJD

...GVYML... → Complete  
...GVYML... protection

# Дисплазия соединительной ткани.

Коллаген – составляет **30%** массы клеточных белков.

В клетках человека имеется **27** типов коллагена представленных **42** различными полипептидными цепями.

Имеется более **20** белков имеющих **коллагеноподобные домены** (белок системы комплемента **C1q**, белки сурфактанта – **SPA, SPD**).

В посттрансляционной модификации **коллагенов** принимает участие ~ **8** ферментов.

## Генетические причины:

**Синдром Ehlers-Danlos** – (нарушение в генах – **лизил гидроксилазы, проколлаген N-пептидазы** или  **$\alpha$  коллаген 1**).

- гиперрастяжимость кожи,
- гиперподвижность суставов,
- хрупкость тканей, спонтанный разрыв аорты, желудка.

**Синдром Alport** –  
дефекты **коллагена 4 типа** (основа **базальных мембран**) –

- нарушение функции почек,
- протеинурия,
- гематурия,
- почечная недостаточность.

## Диетические причины:

**Синдром Менке** – пищевая недостаточность  $\text{Cu}^{2+}$  для **лизин оксидазы**. Нарушена структура **эластина** и **коллагена**.

- кучавые волосы;
- задержка роста и развития.

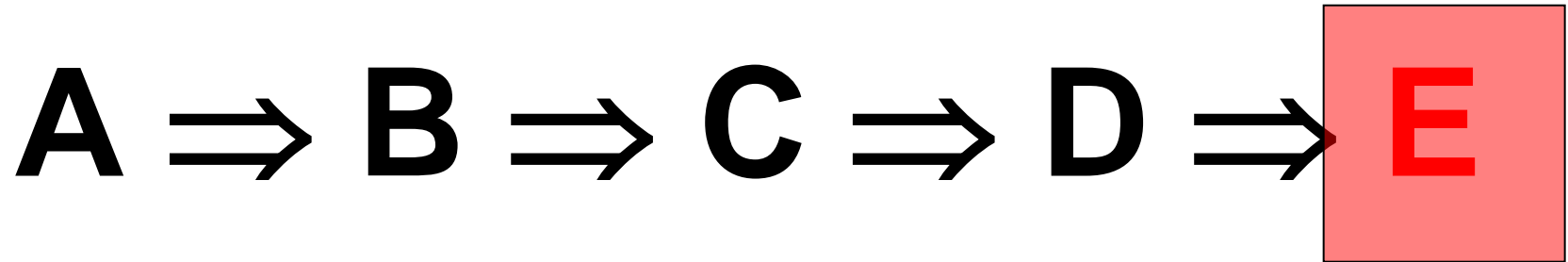
**Цинга** – пищевая недостаточность **вит.С**. Неактивны **лизил- и пролилгидроксилазы**.

- кровоточивость дёсен,
- подкожные геморрагии,
- слабое заживление ран,
- выпадение зубов.

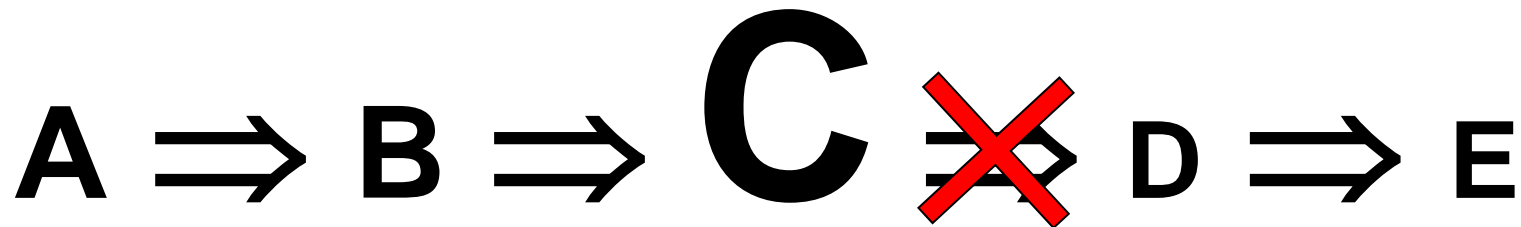
# ЭНЗИМОПАТИИ



# НАРУШЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ КОНЕЧНОГО ПРОДУКТА



# НАКОПЛЕНИЕ СУБСТРАТОВ-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ



# OMIM

- база данных наследственных болезней человека.

Проект -

**«Менделевское наследование у человека»**

(англ. **M**endelian **I**nheritance in **M**an, MIM)

# Мукополисахаридозы

— группа метаболических заболеваний соединительной ткани, с нарушением обмена **кислых гликозаминогликанов** (GAG, мукополисахаридов), из-за недостаточности **лизосомных ферментов** обмена. Заболевания (~ 40) проявляются в виде **лизосомных болезней** накопления: дефекты

- костной,
- хрящевой,
- соединительной тканей.

**Летальность составляет 50—60 %, среди детей раннего возраста — выше.**

В зависимости от недостаточности ферментов лизосом, накапливаются мукополисахариды одного из трёх классов:

- **гепарансульфаты,**
- **дерматансульфаты,**
- **кератансульфаты.**



# Фенотипы **мукополисахаридоза**

**низкий рост** с диспропорциональным строением скелета  
(диспропорциональная карликовость);

**грубые черты лица;**

**костные деформации** - воронкообразная деформация грудной клетки;

**гипермобильность** межфаланговых и тугоподвижность крупных суставов;

**мышечная гипотония;**

наличие **грыжи;**

**гипертрихоз;**

**гепатоспленомегалия.**

**снижение интеллекта;**

**помутнение роговицы, глаукома;**

**тугоухость** различной степени;

**недостаточность клапанов** сердца,

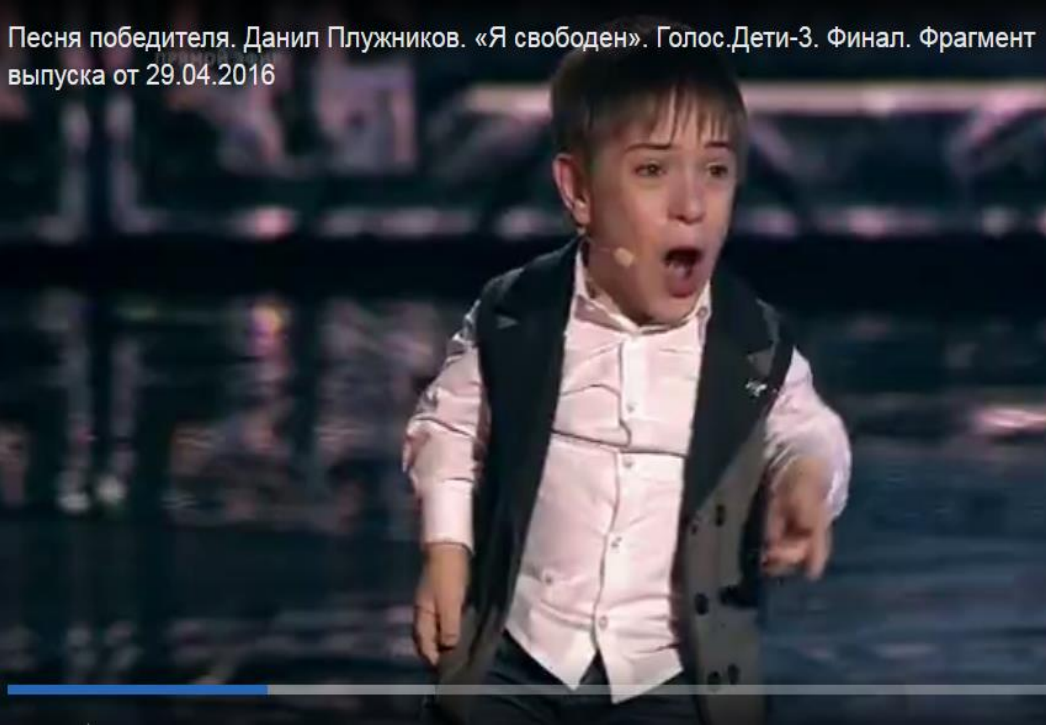
**гипертрофия миокарда,**

**нарушения сердечного ритма;**

**нарушения развития** бронхолёгочной системы.



Песня победителя. Данил Плужников. «Я свободен». Голос.Дети-3. Финал. Фрагмент выпуска от 29.04.2016



# Энзимопатии и Витамины

Витамин в пище



Белки-переносчики в слизистой



Белки-переносчики в крови



Белки-рецепторы, белки-переносчики  
цитоплазматических мембран



Ферменты синтезирующие активную  
форму витамина



Кофермент в активном центре фермента



$$K_m = [S]$$

При скорости =  $\frac{1}{2}$  максимальной

$$K_m = [\text{витамины}]$$

**Кобаламин (В<sub>12</sub>)** – 2,4 мкг/день.

***Метилмалонил-КоА мутаза.***

Симптомы: метилмалониловая ацидурия (**OMIM 251000**) ацидоз, гипераммонемии - низким уровнем интеллекта в первые годы жизни.

***Метионин синтаза*** – гипергомоцистеинемией.

Симптомы: гипергомоцистеинемия, мегалобластическая анемия, неврологические нарушения, гипотония, нарушения развития, анорексия и плохой набор веса.

**Биотин (В<sub>7</sub>)** – 0,03 мг/день.

***Синтетаза холокарбоксилазы*** – катализирует образование биотинил-АМФ и перенос биотина на **апо**карбоксилазу и образование **холо**карбоксилазы. Катализирует 4 биотин-зависимых фермента: в митохондриях - *пропионил-КоА карбоксилазу, пируват карбоксилазу, β-метилкротонил-КоА карбоксилазу*; в цитозоле – *ацетил-КоА карбоксилазу*.

Недостаточность ***синтетаза холокарбоксилазы*** (**OMIM 253270**).

Симптомы: ацидурия; проблемы питания; неврологическая патология - гипотония, нарушение сознания, судороги и атаксия (потеря координации движений); кожные проявления – алопеция и сыпь.

**Рибофлавин (В<sub>2</sub>)** – 1,3 мг/день.

**ФМН** и **ФАД** в составе 4% (~ 150 ферментов).

**метилен-ТНФ редуктаза** – ННсу, сердечно-сосудистые заболевания, мигрень, диабетическая нефропатия, врождённые нарушения развития сердца  
(**OMIM 236250**).

**Короткоцепочечная-, среднецепочечная и длинноцепочечная ацил-КоА дегидрогеназа** – нейромышечные нарушения, метаболический ацидоз, эпилепсии, отставание в физическом развитии.  
(**OMIM 201470, 201450, 201460**).

**Тиамин (В<sub>1</sub>)** – 1,2 мг в день., тиаминдифосфат, 4 фермента.

**Дегидрогеназа АК с разветвлённой цепью – болезнь кленового сиропа** - высокий уровень в моче Val, Leu, Ile вследствие чего она приобретает запах кленового сиропа. (OMIM 248600).

**Симптомы:** кетоацидоз, нарушение умственного развития, атаксия, слепота (> α-кетокислот).

**Пируват декарбоксилаза – болезнь Лея** (Leigh disease) некротическая энцефаломиопатия в детском возрасте,

**Симптомы:** лактоацидоз, атаксия, нарушение умственного развития, повышенная восприимчивость к инфекциям, мышечная слабость, гипотония и др.) (OMIM 312170).

- ***α-кетоглутарат дегидрогеназа***  
**(OMIM 203740).**
- ***Мембранный переносчик тиамин SLC19A2*** (встроенный белок мембран)  
**(OMIM 603941).**
- ***Тиамин пирофосфокиназа***  
**(OMIM 606370).**

- мегалобластическая анемия, сахарный диабет, нейросенсорная глухота.

**Пиридоксин (В<sub>6</sub>)** – 1,3 мг/день,  
пиридоксальфосфат (**PLP**). 112 ферментов (3%).

**Орнитинаминотрансфераза** - гиратная атрофия (**OMIM 258870**). Нарушение превращения орнитина в пролин.

Симптомы: атрофия сетчатки и пигментного эпителия глаз, прогрессирующая дегенерации сетчатки и сосудистого сплетения глаза.

**Цистатионин β-синтетаза**. (**OMIM 236200**). NH<sub>2</sub>S, ↓H<sub>2</sub>S, CСЗ.

**γ-цистатионин лиаза** – цистатионинурия, NH<sub>2</sub>S, нарушение умственного развития, конвульсии, тромбоцитопения, несахарный нефрогенный диабет и сахарный диабет. (**OMIM 219500**).

**Декарбоксилаза глутаминовой кислоты** — синтез ГАМК. Эпилептические припадки и снижение IQ — коэффициента умственного развития. (OMIM 266100)

**Аланин-глиоксилат аминотрансфераза** — гипероксалатурия, МКБ и почечная недостаточность. (OMIM 259900).

**Декарбоксилаза ароматических L-аминокислот.** Наиболее важно - синтез дофамина и серотонина. Нарушение развития, гипотония, и пр. (OMIM 107930).

**$\beta$ -аланин  $\alpha$ -кетоглутарат трансминаза.** Синдром Кохена — выраженная умственная отсталость сочетается с ожирением, мышечной гипотонией, гипоплазией нижней челюсти, узкие руки и ноги, другие дисгенетические признаки. (OMIM 216550).