Реферат

на тему: «Околощитовидная железа: физиология и патологическая физиология»

При хронической недостаточности околощитовидной железы — гипопаратиреозе — спастические явления в мышцах выражены слабее и приступы тетанических судорог чередуются с иериодами покоя. На первый план выступают трофические расстройства и явления со стороны желудочно-кишечного тракта (усиленная перистальтика, диарея, рвоты, гиперхлоргидрия). Одновременно наблюдаются дефектная кальцификация зубов, потеря волос, экземы; организм приходит в кахектическое состояние. Нередко наблюдается развитие осложненной катаракты.

Непосредственной причиной указанных патологических расстройств и, в первую очередь, тетанических судорог является снижение уровня ионов свободного кальция в крови, что обусловливает повышенную возбудимость нервной системы и мышц. Особенно повышается электровозбудимость периферических нервов. В высшей нервной деятельности преобладают явления депрессии и галлюцинозы. Торакальная перерезка спинного мозга не снимает тетанических судорог, вызванных тотальной паратиреоидэктомией, откуда явствует, что супраспинальные центры нервной системы не участвуют в развитии тетании. Перевозбуждение нервной системы сменяется парезами, и общая реакция напоминает симптоматику отравления некоторыми токсинами, в частности продуктами белкового обмена (производными гуанидина).

Кальций выделяется из организма с мочой, калом и в большем количестве с молоком; поэтому во время лактации наступает обеднение организма кальцием. Последнее в случаях избыточной лактации может приводить к развитию симптомов гипопарати-реоза.

Введение паратиреоидного гормона во время приступа тетании полностью купирует его, а сниженный уровень кальция крови в течение 2—3 часов возвращается к нормальному. Это доказывает, что непосредственной причиной явлений паратиреоидной недостаточности является снижение концентрации кальция в крови.

Гиперпаратиреоз в клинике может быть первичным в связи с развитием аденом околощитовидной железы или их диффузной гиперплазией, или вторичным, возникающим на почве, напр., почечной недостаточности, избытка фосфора в пище, или авитаминозе В (почему возможен при рахите) и имеет в известной степени компенсаторный характер. В эксперименте гиперпаратиреоз может быть вызван введением экзогенного паратиреоидного гормона.

Наиболее характерным симптомом гиперпаратиреоза, связанным с повышением уровня кальция в крови, является обеднение костной ткани кальцием и частичное замещение ее фиброзной тканью. В результате развивается патологическое изменение костной системы, характеризующееся ломкостью, нередкими спонтанными переломами и различными деформациями костей. Избыток паратиреоидного гормона стимулирует обильное появление остеокластов, чем значительно усиливается резорбция кости, особенно в субэпифизарных областях диафизов костей. Разрушенные участки кости заполняются фиброзной тканью, почему данное заболевание получило наименование фиброзной о стеодистрофии; в результате кость становится гибкой и мягкой настолько, что ее можно резать ножом. Одновременно наступает также частичный фиброз костного мозга, почему в отдельных случаях гиперпаратиреоз может сопровождаться признаками апластической анемии.

Обычно принимается, что действие паратиреоидного гормона ограничивается мобилизацией из кости кальция и не влияет на его отложение. Однако очень малые, но длительно вводимые дозы паратиреоидного гормона могут вызывать противоположный эффект — стимуляцию пролиферации и активности остеобластов. В эксперименте это приводит к избыточному новообразованию кости, а в клинических случаях гиперпаратиреоза иногда является причиной гетеротопного образования кости и чрезмерного развития костных мозолей вокруг переломов. Эти явления наступают наряду с интенсивной, преимущественно субкортикальной, резорбцией кости. Гиперкальциемия и гиперкальциурия, характерные для гиперпаратиреоза, могут приводить к отложению кальция в почках.

Различия во влиянии паратиреоидного гормона и витамина Б на метаболизм кальция. Поскольку как усиление, так и ослабление гормонопоэтической деятельности околощитовидной железы приводит к одновременным сдвигам в содержании не только кальция, но и фосфора (фосфатов), то действие всякого фактора, влияющего на фосфорный обмен, должно отражаться на эффекте паратиреоидного гормона. Недостаточность витамина Б, который обеспечивает усвоение фосфора организмом, является причиной рахита, характеризующегося глубоким нарушением процессов костеобразования; кости скелета при этом становятся гибкими в результате дефектной кальцификации и часто искривляются. Уровень кальция в крови при рахите понижается против нормы, но одновременно, в отличие от гипопаратиреоза, падает также и содержание фосфора вследствие усиленного выделения последнего с калом. Считалось, что первичное действие витамина В состоит в стимулировании всасывания фосфора и кальция из кишечника. Исследования с применением радиоактивного изотопа фосфора заставляют полагать, что нарушение костеобразования при авитаминозе В связано с ослаблением перехода кальция из крови в костную ткань. Таким образом, обнаруживается некоторое сходство между эффектами паратиреоидного гормона и витамина Б (или его производных) при гипопаратиреозе, т. к. они обладают гиперкальциемизирующим действием.

Однако более детальный анализ выявляет отчетливое различие между витамином В и паратиреоидным гормоном в их физиологическом значении. Витамин В при рахите восстанавливает положительный баланс кальция и фосфора и приводит к нормализации нарушенного окостенения; применение же паратиреоидного гормона при рахите не только не облегчает течения болезни, но, наоборот, усиливает потерю кальция и замедляет процессы оссификации.

Если паратиреоидэктомированному животному вводить паратиреоидный гормон, то последний, как показано выше, восстанавливает уровень кальция в крови и вызывает усиленную отдачу фосфора с мочой, что приводит к снижению уровня фосфора в крови (гипофосфатемии). В тех же условиях витамин Б повышает уровень в крови как кальция, так и фосфора. Наконец, деминерализация костей, обусловленная избыточным действием паратиреоидного гормона, сопровождается развитием фиброзной ткани; при токсических дозах витамина Б подобное замещение декальцифицированных зон отсутствует. С другой стороны, при гиперпаратиреозе имеет место активное рассасывание костной ткани остеокластами, появляющимися в чрезмерном количестве, и вымывание кальция из кости в кровь. При недостаточности витамина Б (рахит) блокируется переход кальция из крови в кость, следовательно, затрудняется кальцификация костной ткани и остеокласты в этом процессе участия не принимают.

Механизм действия паратиреоидного гормона. Так как гипокальцемия, развивающаяся вследствие удаления околощитовидной железы, всегда сопровождается гиперфосфатемией, то, очевидно, паратиреоидный гормон оказывает влияние на работу почек. По мнению Олбрайта, паратиреоидный гормон понижает почечный порог в отношении фосфора, ослабляя реабсорбцию в нефронах и усиливая, таким образом, экскрецию фосфатов с мочой. Поэтому при недостаточности околощитовидной железы в организме задерживаются фосфаты, и их уровень в крови возрастает. Паратиреоидэктомия значительно ослабляет, а избыток паратиреоидного гормона отчетливо усиливает выделение радиоактивного фосфора с мочой.

В условиях гиперпаратиреоза потеря фосфатов из организма приводит к мобилизации неорганических соединений фосфора из костей. Так как Эти соединения являются главным образом солями кальция, то наступает освобождение кальция и гиперкальцемия. Согласно теории Олбрайта, точкой приложения паратиреоидного гормона следует считать почки, а повышение уровня кальция в крови — вторичным следствием нарушения ренальной экскреции фосфатов.

Зависимость паратиреоидной функции от состояния почечного выделения демонстрируется тем, что заболевания почек часто сопровождаются отчетливыми изменениями в околощитовидной железе. Так, при хроническом гло-мерулонефрите описано появление аденом в околощитовидной железе (Мак-Келлем, 1905). Паппенгеймер с сотрудниками подтвердили эти наблюдения и воспроизвели их в эксперименте, получив гипертрофию околощитовидной железы в результате ожога почек. Почечная недостаточность приводит к задержке фосфатов в крови. Компенсаторной реакцией на наступающее при этом уменьшение отношения концентраций оказывается усиление функциональной активности околощитовидной железы и их гипертрофия, что должно способствовать нормализации.

При тотальном двустороннем удалении почек в эксперименте наблюдается усиленная резорбция кости остеокластами, что свидетельствует об активации деятельности околощитовидной железы; при сочетании нефрэктомии с паратиреоидэктомией рассасывания костей не наступает. Отсюда можно сделать вывод, что возбуждение функциональной активности околощитовидной железы в условиях нефрэктомии есть вторичная реакция на задержку фосфатов в организме.

С другой стороны, если вводить избыток паратиреоидного гормона непосредственно вслед за удалением почек или перевязкой мочеточников, то гиперкальциемия не возникает. Однако у нефрэктомированного животного с интактными околощитовидной железы уровень кальция в крови остается в нормальных границах, несмотря на гиперфосфатемию, а при сочетании паратиреоидэк-томии и нефрэктомии уровень кальция в крови падает приблизительно на 50% против нормы и развивается тетания, как у животных с интактными почками.

Опыты на нефрэктомированных животных не свободны от возражений, потому что удаление почек приводит не к изолированному изменению фосфорного обмена в организме, а одновременно к ряду других глубоких расстройств, которые могут сильно искажать реакции организма. Однако если у нефрэктомированной собаки ослабить явления уремии путем соответствующей очистки крови от азотистых продуктов катаболизма и тем самым обеспечить более длительное выживание подопытного животного после удаления обеих почек, то, несмотря на высокую гиперфосфатемию, инъекции паратиреоидного гормона вызывают такое же повышение уровня кальция в крови, как и у нормальных собак. Отсюда видно, что роль околощитовидной железы в регуляции уровня кальция проявляется не как вторичное следствие влияния паратиреоидного гормона на почки, а состоит в прямом действии этого начала на костную ткань как на депо кальция в организме.

Вторая теория постулирует, что влияние околощитовидной железы на обмен кальция реализуется путем первичного и непосредственного стимулирующего действия паратиреоидного гормона на остеокласты и остеобласты [Коллип, 1932; Селье, 1932, 1942; Толмедж с сотр., 1953]. Прямые наблюдения отчетливо показывают, что первой реакцией на введение в организм избытка паратиреоидного гормона является увеличение числа остеокластов и усиление их разрушающего действия на кости. Непосредственное влияние паратиреоидного гормона на кость отчетливо демонстрируется эффектом пересадки околощитовидной железы под надкостницу, т. к. вокруг имплантата начинается интенсивная резорбция костной ткани [Барнико, 1948].

А. В. Румянцев (1944, 1945, 1958) показал, что дифференцировка остеокластов специфически определяется паратиреоидным гормоном, т.к. в тканевых культурах зародышевой скелетогенной мезенхимы остеокласты возникали лишь в тех случаях, когда к среде добавлялся паратиреоидный гормон. По-видимому, эффект паратиреоидного гормона реализуется через его влияние на специфические ферментные системы клеток остеогенной ткани, в результате чего они начинают дифференцироваться преимущественно в направлении остеокластов и отчасти фибробластов. В результате в данных условиях усиливается резорбция кости и замещение возникающих в последней дефектов фиброзной тканью.

Одним из эффектов паратиреоидного гормона (вероятно, реализующимся через активацию остеокластов) оказывается усиленная деполимеризация мукополисахаридов основного вещества кости, что приводит к освобождению и мобилизации кальциевых соединений [Энджел и Кетчпол, 1953]. Усиление этой деполимеризации демонстрируется повышенной экскрецией соответствующих гликопротеидных продуктов с мочой и отложением их в виде цилиндров в почечных канальцах.

Околощитовидные железы могут осуществлять влияние на метаболизм кальция и его уровень в крови не только гуморально посредством паратиреоидного гормона, но и нервно-рефлекторным путем. Раздражение многочисленных рецепторных приборов (интероцепторов), заложенных в паренхиме околощитовидных желез, оказывает отчетливое влияние на обмен кальция. В частности, при раздражении этих рецепторов в околощитовидной железе одной стороны возникает регионарная асимметрия в концентрации кальция в крови сосудов правой и левой половин тела (П. М. Каплан, 1955, 1958, 1959). Кроме того, эти же раздражения отражаются и на деятельности высших отделов центральной нервной системы.

Из сопоставления изложенных данных видно, что физиологическое значение околощитовидной железы заключается в регуляции процессов как кальциевого, так и фосфорного обменов. Эти процессы, по-видимому, не стоят между собой в причинной связи, а развиваются параллельно и более или менее независимо друг от друга. Влияние околощитовидной железы проявляется, с одной стороны, действием на почки, что приводит к усилению экскреции фосфатов, а с другой — на костную ткань, в которой стимулируется мобилизация отложений солей кальция.

Исчерпывающее решение вопроса о взаимосвязях между этими процессами затрудняется тем, что химический состав паратиреоидного гормона еще не установлен. Действующее начало околощитовидной железы было выделено Коллипом в 1925 г. в виде солянокислого экстракта и оказалось пептидного характера. Дальнейшие исследования с применением электрофореза обнаружили наличие в активном экстракте двух фракций (А и В), которые могут быть разделены путем диализа [Гордон и Дейвис, 1953, 1955]. Диализат оказался способным повышать уровень кальция в крови, недиализуемая фракция содержала фактор, ослабляющий реабсорбцию фосфатов нефронами почки и тем самым повышающий экскрецию этих веществ с мочой, но не изменяющий уровень кальция в крови. По-видимому, двойственный характер влияния околощитовидной железы как на метаболизм кальция, так и на обмен фосфатов определяется тем, что они продуцируют два паратиреоидных гормона (А и В). Не исключена возможность, что А-гормон и В-гормон являются отдельными стадиями, или этапами, единого сложного гормонопоэтического процесса, протекающего в клетках околощитовидной железы, но обладают различной физиологической активностью.

Регуляция функции околощитовидных желез. В то время как ряд эндокринных органов (щитовидная железа, гонады, кора надпочечника) испытывают тесную зависимость от передней доли гипофиза, функциональная активность и структура околощитовидной железы в условиях гипофизэктомии не претерпевают заметных нарушений или изменений, причем никаких сдвигов в уровне кальция в крови не наступает. Однако, по некоторым данным, инъекции гипофизарных экстрактов вызывают у подопытных собак учащение митозов в клетках паратиреоидной паренхимы и даже повышение уровня кальция в крови. Кроме того, отмечались увеличение размеров главных клеток и вакуолизация их цитоплазмы, а также сильная гиперемия паренхимы [Герц и Крейнс, 1934].

В других экспериментах было обращено внимание на обильное накопление липоидно-жировых включений в паратиреоидных клетках, наступающее под влиянием подсадки гипофиза (А. Н. Студитский, 1947). Эти наблюдения побудили постулировать наличие особого «паратиреотропного гормона», якобы продуцируемого передней долей гипофиза [Ансельмино и Гофман]. Последующая проверка не подтвердила подобного предположения и показала, что околощитовидные железы не находятся в прямой зависимости от гипофиза.

Зависимость между околощитовидной железой и метаболизмом кальция имеет характер обратной связи. Если паратиреоидный гормон вызывает гиперкальциемию, то, в свою очередь, понижение уровня кальция в крови приводит к усилению функциональной активности околощитовидной железы. Так, перфузия околощитовидную железу кровью, лишенной кальция, имеет следствием повышенное выделение паратиреоидного гормона, тогда как аналогичная перфузия нормальной кровью остается неэффективной в данном отношении. Поэтому гипертрофия и активизация околощитовидной железы наступают при любых обстоятельствах, которые вызывают потерю кальция из организма или понижение его концентрации в крови, напр. во время лактации, когда большие количества кальция выделяются с молоком, или во время беременности в связи с усиленным потреблением и депонированием кальция в скелете развивающегося зародыша.

Результаты экспериментов с перфузией околощитовидной железы показывают, что регулирующее влияние концентрации кальция в крови может, по-видимому, осуществляться прямым действием его ионов на паратиреоидные клетки, тем более, что денервация этих желез не отражается заметно на их секреторной активности. Однако обилие и сложность иннервации околощитовидных желез и наличие эффекторных нервных окончаний на железистых клетках заставляют допускать, что непосредственным нервным импульсам должно принадлежать существенное значение в регуляции паратиреоидной функции. Имеются данные, показывающие возможность прямого влияния гипоталямуса на околощитовидные железы, которое реализуется через верхние шейные симпатические ганглии.

Регенерация и трансплантация. В железистых клетках околощитовидных желез сравнительно нередко обнаруживаются митозы. Это, казалось бы, должно свидетельствовать о возможности интенсивных пролиферативных процессов в паратиреоидной паренхиме, тем более что она иногда претерпевает избыточную гиперплазию, либо диффузную, либо очаговую, приводящую к росту аденом, в отдельных случаях очень крупных (параструма). Однако эксперименты с повреждением или удалением части паратиреоидной паренхимы показывают, что ее регенерационная способность мала. Тем не менее явления компенсаторной гипертрофии выражены в околощитовидной железе вполне отчетливо и после удаления 1—3 желез оставшиеся заметно увеличиваются в объеме.

Вместе с тем околощитовидные железы допускают трансплантацию, хорошо приживаясь на новом месте, причем удается не только аутотрансплантация, но и гомотрансплантация. Трансплантированные околощитовидные железы обнаруживают признаки функциональной активности, т. к. предотвращают наступление приступов паратиреопривной тетании (А. В. Мельников, 1909).

Старческие изменения в околощитовидных железах весьма невелики и ограничиваются гл. обр. уже упоминавшимися выше увеличением жировой ткани в соединительнотканных септах стромы, нарастающим обособлением фолликулоподобных кист в паренхиме и некоторым увеличением числа оксифильных клеток. Состояние паратиреоидной паренхимы и ее обильное кровоснабжение в старческом возрасте позволяют считать, что функциональная активность околощитовидных желез сохраняется достаточно высокой даже в глубокой старости.

Патологическая анатомия. Наиболее частой аномалией развития околощитовидной железы является изменение их положения и количества. При дистонии околощитовидной железы могут располагаться в различных участках шеи, позади грудины, позади ключицы, в области переднего и заднего средостения, в толще щитовидной и зобной желез. Дистония нижней пары наблюдается чаще, чем верхней (В. И. Корхов).

Встречаются добавочные околощитовидные железы, которые нередко располагаются в толще щитовидной железы. Возможно отсутствие одной из околощитовидной желез [Герксгеймер ]; полное отсутствие околощитовидной железы представляет большую редкость. Опубликовано всего 5 случаев аплазии околощитовидной железы [Рессле, Блейм и Левицкий, Лобделл ] у детей грудного возраста с предельным сроком жизни до 5 мес. Во всех 5 случаях одновременно наблюдались пороки развития зобной и щитовидной желез, а также других органов (акралия, микро-дефалия, двойная сорта и др.;.

Кисты околощитовидной железы близко стоят к порокам ее развития, т. к. часть из них бранхиогенного происхождения. Кроме бранхиогенных кист, допускается возможность образования ретенционных кист околощитовидной железы и кист, возникающих как следствие бывших кровоизлияний (Герксгеймер).

В литературе за период с 1905 по 1957 г. описано более 20 случаев кист околощитовидной железы у людей в возрасте от 66 до 79 лет. Наибольший размер кисты был 9 х5 х4 см, наименьший — 1 см в диаметре. Содержимое кист прозрачное, либо опалесцирующее, либо буроватое, иногда коллоидного вида. Характерным считается наличие оранжево-коричневатой ткани в стенке или в просвете кисты.