Реферат

на тему

Нарушение внутренней секреции

и экспериментальная патология поджелудочной железы

Нарушение внутренней секреции. Поджелудочная железа участвует в регуляции углеводного и липоидного обмена. Опытами Минковского и Меринга было доказано, что удаление поджелудочных желез у собак ведет к развитию гипергликемии и глюкозурии. Но особенно ценными были экспериментальные исследования А.В. Соболева, который на животных путем перевязки панкреатических протоков показал, что внутрисекреторная деятельность железы принадлежит островкам Лангерганса и что гибель их ведет к появлению сахарного диабета. Бантннгу и Бесту удалось получить из островков Лангерганса инсулин— гормон, участвующий в регуляции углеводного обмена. Исследованиями ряда авторов было установлено, что последний образуется в А-клетках островков Лангерганса и что разрушение их путем введения аллоксана, избирательно действующего на них, вызывает у животных картину сахарного диабета. Механизм действия инсулина сложен. Под влиянием его происходит фиксация гликогена в печени и поглощение сахара тканями организма. В островках Лангерганса образуется и другой гормон — глюкагон, который обладает противоположными инсулину свойствами и введение которого вызывает повышение сахара в крови.Оба эти гормона являются антагонистами и участвуют в регуляции углеводного обмена. Недостаточная выработкаинсулина островками Лангерганса и темсамым недостаточное поступление его в кровь ведет к появлению целого ряда симптомов, свойственных состоянию, носящему название гипоинсулинизма, которое илежит в основе клинической картины сахарного диабета. Это заболевание обычно проявляется следующими симптомами: обильной жаждой, повышенным аппетитом, полиурией, и их удалением, общей слабостью, пониженной трудоспособностью Возможно появление кожного зуда, фурункулеза, выпадение зубов и как осложнение развитие туберкулеза легких, атеросклероза, невритов, диабетической глаукомы и других осложнений. Все эти клинические проявления сопровождаются гипергликемией, гликозуриейи нередко появлением в моче ацетоновых тел.

В тяжелых случаях нарушения углеводного обмена течение сахарного диабета может осложниться развитием гипергликемической, диабетической комы*.*

В противоположность этому состоянию в клинике наблюдаются случаи повышенного содержания инсулина в крови (гиперинсулинизм), которыеведут к развитию своеобразной клинической картины. Явления гиперинсулинизма могут развиться у больных сахарным диабетом после передозировки инсулина, при аденомах островков Лангерганса (инсулинома), других эндокринных нарушениях (гипофункция гипофиза, коры надпочечников, Гипофункция щитовидной железы и др.) и функциональных нарушениях со стороны центральной нервной системы (так наз. функциональный гиперинсулинизм). Во всех этих случаях повышение содержания инсулина в крови ведет к резкому снижению сахара в крови, т. е. к гипогликемии. Гиперинсулинизм проявляется в клинике рядом симптомов: вначале общей слабостью, голодом, затем резким возбуждением, обильным потоотделением, головокружением, выраженной дрожью рук, иногда судорогами. К этим явлениям может присоединиться чувство страха, дезориентация в окружающем, спутанная речь, галлюцинации. В случаях продолжительного приступа гиперинсулинизма и резкого падения сахара в крови может наступить коматозное состояние — гипогликемическая кома. Следствием гиперинсулинизма является гипогликемия, при которой количество сахара в крови значительно снижается и падает до 40—50 *мг%*, иногда даже до 15—20 мг%и ниже. Клинические проявления гиперинсулинизма стоят в зависимости не только от уровня содержания сахара в крови, но и от продолжительности гипогликемического состояния. Обычно приступы гиперинсулинизма быстро ликвидируются после дачи сахара внутрь или внутривенного введения его и проходят бесследно. В случаях же тяжелой и длительной гипогликемической комы может наступить смерть. Необходимо отметить, что при частых повторениях и продолжительных приступах гиперинсулинизма наступают стойкие и необратимые изменения со стороны центральной нервной системы, проявляющиеся в различной степени разрушения коры, базальных ганглиев, образовании петехиалъных кровоизлияний в различных участках мозга, вследствие чего могут возникнуть явления гемипареза, атаксии, недержания мочи, паркинсонизм, психические расстройства. В литературе описаны случаи атрофии коры и базальных ганглиев, сопровождавшихся кровоизлияниями и другими изменениями в мозге, развившихся во время приступов гиперинсулинизма на почве аденомы островков Лангерганса. Установлено, что обмен в мозге в основном зависит от содержания глюкозы в крови и что поэтому мозг очень чувствителен к явлениям гипогликемии. Некоторые исследователи высказывают предположение, что при наступлении гипогликемии собственных запасов гликогена в мозге хватает только на один час и что, если гипогликемия затягивается на более длительный срок, то в мозге могут развиться значительные и необратимые изменения. Магнус и др. полагают, что во время гипогликемии в центральной нервной системе создаются условия, которые аналогичны анаксии и асфиксии. Иногда приступы гиперинсулинизма могут сопровождаться диспептическими расстройствами и сильными болями в животе, напоминая клиническую картину язвенной болезни. В некоторых случаях гиперинсулинизма, часто повторяющихся и продолжающихся длительно, у больных могут появиться боли в конечностях и развиться атрофии мышц, видимо, из-за потери ими гликогена. При наличии симптомов гиперинсулинизма важно выявить его этиологию, т. к. это имеет большое практическое значение для клиники и главным образом для лечения его. Причины гиперинсулинизма (соответственно — гипогликемии) различны. Гипогликемии подразделяются на органические и функциональные. В тех случаях гиперинсулинизма, когда он обусловлен аденомой островков Лангерганса,больной должен быть оперирован; функциональный же гиперинсулинизм подлежит терапевтическому лечению. Для выяснения причины различных гипогликемии большое значение имеет клиническая картина, свойственная тому или иному заболеванию, вызвавшему резкое снижение сахара в крови, а также рентгенологический и лабораторный методы исследования. Так, например, для решения вопроса, не вызваны ли явления гипогликемии гипофункцией передней доли гипофиза, необходимо учитывать клиническую картину заболевания, данные рентгенографии турецкого седла, исследования глазного дна и полей зрения. Гипогликемия, обусловленная гипофункцией коры надпочечников, выявляется на основании клиники этого заболевания (адинамия, темная окраска кожи и слизистых оболочек, низкое артериальное давление) и лабораторных данных (низкий уровень сахара, хлоридов в крови и 17-кетостероидов в моче) и т. д. При органическом гиперинсулинизме количество сахара в крови натощак бывает весьма низким — до 50 мг%и ниже. При функциональном гиперинсулинизме количество сахара в крови натощак бывает обычно нормальным, а после нагрузки глюкозой наблюдается значительный подъем кривой в первые часы и резкое падение ее через 2—4 часа после нагрузки.

Предложено для распознавания различных видов гипогликемии проводить исследование сахара в крови при голодании больного. В этих случаях при органическом гиперинсулинизме наблюдается резкое снижение сахара в крови и появление приступов гипогликемии. Для органического гиперинсулпнизма, возникающего на почве аденомы островков Лангерганса, принято считать классическим триаду симптомов, описанную Уиллом:

1. Возникновение приступов гиперинсулинизма натощак или после длительного голодания.

2. Содержание сахара в крови натощак ниже 50 мг%*.*

3. Быстрое купирование приступа введением глюкозы внутрь или внутривенно. За последнее время некоторые авторы в диагностике этого заболевания придают большое значение энцефалографическому исследованию, которое, по их заключению, показывает в этих случаях снижение нормального альфаритма.

Недостаточно глубокий анализ клинической картины, неясного пароксизмального состояния может повести к ошибке в диагностике. Нередко в случаях гиперинсулинизма ставится диагноз: эпилепсия, психотические состояния, опухоль головного мозга, алкоголизм, язвенная болезнь и другие заболевания.

Как было установлено экспериментально, экстирпация поджелудочной железы вызывает у животного не только гипергликемию, глюкозурию, но и гиперлипемию с последующим жировым перерождением печени. Кормление же подопытных животных сырой поджелудочной железой предупреждает развитие этого процесса. На основании экспериментальных наблюдений Дрегстедт пришел к заключению, что в поджелудочной железе, помимо инсулина и глюкагона, вырабатывается третий гормон, которому он дал название «липокаин». Обладая липотропными свойствами, липокаин предупреждает развитие жировой дистрофии печени.

В клинике отмечена также связь, существующая между печенью и поджелудочной железой, и частота одновременного вовлечения их в патологический процесс (гепатопанкреатический синдром). Так, при целом ряде заболеваний печени и желчных путей (болезнь Боткина, цирроз печени, желчнокаменная болезнь, холециститы и другие заболевания) нередко могут быть наблюдаемы функциональные и морфологические изменения со стороны поджелудочной железы и, наоборот, при заболеваниях поджелудочной железы имеет место вторичное развитие патологического процесса в печени. Отмечено также, что поджелудочная железа участвует в процессах кроветворения и регуляции артериального давления.

**Экспериментальная патология**

В экспериментах на животных воспроизведены многие существенные стороны клинической патологии поджелудочной железы, в частности различные формы острых и хронических панкреатитов, панкреонекрозы, нарушения внутрисекреторной и внешнесекреторной функций поджелудочной железы. Существенный интерес представляет возможность изолированного повреждения различных функциональных элементов поджелудочной железы посредством специальных химических веществ, обладающих избирательной токсичностью. Деструкция (Б-клеток, продуцирующих инсулин, может быть вызвана аллоксаном,повреждение А-клеток, продуцирующих глюкагон, — введением солей кобальта. Нарушение экзокринного аппарата может быть достигнуто введением ряда веществ, из которых наиболее широко применяется этионин. Такой же результат дает перевязка протоков поджелудочной железы, вызывающая полную атрофию экзокринного аппарата и не влияющая на внутрисекреторную функцию поджелудочной железы. Ниже приведены наиболее употребительные приемы воспроизведения заболеваний поджелудочной железы в эксперименте.

Непосредственная механическая или химическая травма поджелудочной железы достигается введением альтерирующего агента в ткань железы (очаговые повреждения) или в протоки (диффузные повреждения). Чаще всего альтерирующими агентами служат желчь, кишечный сок, соли кальция, гипертонические растворы, трипсин, энтерокиназа. Все они первично или вторично вызывают активацию панкреатических протеаз. Патологические изменения функционального и структурного характера возникают при нарушении регионарного кровообращения в эксперименте, которое может быть вызвано введением в сосуды поджелудочной железы склерозирующих агентов, искусственных эмболов (воздух, ликоподий, жиры, нагретый парафин, пластмасса), перевязкой магистральных артериальных и венозных сосудов. Моделирование воспалительных процессов поджелудочной железы инфекционного происхождения достигается введением бактериальных культур через проток. Необходима предварительная перевязка главного протока ниже намеченного места инъекции и дополнительного протока. В эксперименте чаще всего используют культуры кишечной палочки, стрептококка и стафилококка. Одновременная механическая или химическая травма протоков нацинарной ткани резко утяжеляет течение заболевания. Введение в протоки поджелудочной железы стафилококкового токсина вызывает нарушения, сходные с теми, которые описаны при введении стафилококковой культуры. Тяжелые поражения поджелудочной железы возникают как результат местной аллергической реакции. Сравнительно недавно описаны два способа их получения у кроликов:

1) сенсибилизирующая доза антигена вводится в кровь, разрешающая — в протоки поджелудочной железы;

2) сенсибилизирующая доза антигена вводится в протоки поджелудочной железы, разрешающая — в кровь. После введения разрешающей дозы отмечаются значительные деструктивные изменения и нарушение кровообращения.

Все перечисленные приемы сопряжены с оперативным вмешательством на поджелудочную железу, что заметно снижает ценность методики.

В последнее время широкое применение получают вещества, вызывающие нарушение определенных звеньев обмена поджелудочной железы. Из них наиболее часто используется этионин (аналог метионина), который при введении через рот, подкожно, внутримышечно, внутривенно или внутрибрюшинно нарушает синтез белков, тормозя включение в состав последних метионина и глицина. Небольшие дозы этионина вызывают проходящие функциональные сдвиги. При увеличении дозы в поджелудочной железе обнаруживаются деструктивные процессы вплоть до панкреонекроза. Такие же патологические изменения могут быть получены введением четыреххлористого углерода, 2-хлорадено-зина, пропилтпоурацила и др. Недостатком всех этих приемов является весьма относительная избирательность упомянутых веществ (так, при введении этионина, хотя и в меньшей степени, чем поджелудочной железе, страдают другие пищеварительные железы); крупным достоинством является простота эксперимента, отсутствие необходимости в оперативном вмешательстве и возможность варьировать степень поражения поджелудочной железы в зависимости от дозы вводимого вещества.

Значительные функциональные и структурные нарушения обнаружены при перерезке блуждающих или чревных нервов на фоне усиленной работы поджелудочной железы, вызванным введением неочищенного секретина (секретин -4- панкреозимин) или жировой диетой. Интересно, что хроническое раздражение этих же нервов и солнечного сплетения (создаваемое введением в соответствующий нерв кротонового масла, скипидара, взвеси угольного порошка или ликоподия) приводит к нарушениям, сходным с описанными при денервации. Нарушения функции поджелудочной железы описаны и при повреждениях различных участков гипоталямуса и при патологии высшей нервной деятельности. Экспериментально вызванные у собак срывы высшей нервной деятельности обусловливают обратимые функциональные расстройства различных органов; в поджелудочной железе они проявляются в виде гипо- или гиперсекреции. Наиболее значительные нарушения поджелудочной железы в эксперименте наблюдаются при сочетанном повреждении поджелудочной железы и аппаратов, регулирующих ее деятельность. По мнению большинства исследователей, независимо от причины, вызвавшей патологию поджелудочной железы, дальнейшее развитие заболевания связано с активацией панкреатических протеаз. Принято считать, что активированные внутри клеток поджелудочной железы трипсин и химотрипсин повреждают различные клеточные структуры, расщепляя их протеиновые компоненты. Это приводит к дальнейшим нарушениям функции поджелудочной железы вплоть до гибели клеточных элементов. Вследствие нарушения проницаемости создаются условия для проникновения ферментов за пределы секреторных клеток и повреждения белковых (протеиназами) и липоидных (липазой и лецитиназой) структур. Этим объясняется типичное для панкреатитов наличие геморрагии и жировых некрозов. Специфическим проявлением острых экспериментальных поражений поджелудочной железы является увеличение концентрации панкреатических ферментов (амилазы, липазы, трипсина, рибонуклеазы) в крови и моче. Такое повышение является следствием нарушения оттока секрета и повышения проницаемости экзокринных клеток. При изучении внешней секреции поврежденной поджелудочной железы обнаруживается нарушение типичного для каждого пищевого раздражителя хода секреторной кривой (увеличение и уменьшение продолжительности секреции и скрытого периода, обильное отделение сока в ответ на слабый пищевой раздражитель, скудное — на сильный и т. д.). Нередко наблюдается появление спонтанной секреции поджелудочной железы, значительное увеличение или уменьшение ферментов в поджелудочном соке. Большой интерес представляет изменение типичных соотношений между основными панкреатическими ферментами. Так, при действии этионина наблюдается резкое ослабление амилолитической и протеолитической активности на фоне практически неизмененной активности липазы. Аналогичные данные получены при изучении острых и хронических заболеваний поджелудочной железы у человека.

Взаимоотношение между ацинусами и островками. Как уже отмечалось выше, количество и размеры островков сильно варьируют. Преобладание в паренхиме поджелудочной железы многочисленных мелких островков может быть обозначено как м и-кронезия, в противоположность макронезии, означающей преимущественное наличие крупных островков. Изменение количества островков является наиболее частой реакцией, которая разыгрывается в поджелудочной железе в ответ на весьма разнообразные воздействия, испытываемые как этим органом, так и организмом в целом. В частности, быстрое и значительное увеличение количества островков наблюдается при перевязке выводных протоков поджелудочной железы, при воспалении ее паренхимы, а также в той части поджелудочной железы, которая оставлена после парциальной панкреатомии (однако, если удалить 70—80% поджелудочной железы, то островки в оставленной части претерпевают истощение вследствие чрезмерной нагрузки, что приводит к дегенерации В-клеток и развитию диабета). Столь легкое и быстрое новообразование островков ставит вопрос об источниках их возникновения. В свое время Лагесс, рассматривая островки как дегенеративную форму ацинусов, допустил возможность неограниченного превращения ацинусов в островки и обратно. Представление о переходе ацинусов в островки имеет и поныне сравнительно широкое распространение.

Трансформационные гипотезы базируются исключительно на внешних структурных признаках, интерпретируемых к тому же нередко без должной критики. Трансформация высокодифференцированной ацинарной клетки в писулярную, столь же высокоспециализированную, кажется маловероятной, тем более что в эмбриогенезе, как уже отмечалось выше, островки дифференцируются независимо от ацинусов, причем эндокринная функция поджелудочной железы начинается раньше, чем экзокринная. У плода, во-первых, островковая часть панкреатической паренхимы развита обильнее, чем ацинарная, а, во-вторых, если, например, в эксперименте у беременной собаки удалить поджелудочную железу, то нарушения углеводного обмена у матери остаются невыраженными, но после родов развивается тяжелый сахарный диабет. Отсюда следует, что зародышевая поджелудочная железа не только продуцирует инсулин, но даже количества последнего настолько велики, что достаточны для предотвращения диабета у панкреатомированной матери.

В то же время многочисленные наблюдения с полной отчетливостью показывают, что источником возникновения новых островков может являться недифференцированный эпителий мелких выводных протоков и особенно вставочных отделов. Так, например, при перевязке выводных протоков или при вызывании асептического воспалительного процесса в поджелудочной железе обнаруживается, с одной стороны, отчетливая дегенерация ацинарной паренхимы, а с другой — интенсивная пролиферация эпителия протоков и вставочных отделов, дающая начало эпителиальным тяжам и почкам, которые постепенно дифференцируются в новые островки, повторяя, таким образом, процесс эмбрионального развития последних.