

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОСТРОВКОВОГО АППАРАТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ОСТРОВКОВОГО АППАРАТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ПЖ (лат. *pancreas*) — вторая по величине пищеварительная железа в человеческом организме. И неудивительно, что она выполняет ряд важнейших эндокринных функций. ПЖ расположена в брюшной полости и лежит на уровне тел 1–2 поясничных позвонков позади желудка, от которого отделена сальниковой сумкой. В среднем ее вес составляет 80–100 г, длина — 14–18 см, ширина — 3–9 см, толщина — 2–3 см. Железа имеет тонкую соединительнотканную капсулу и снаружи покрыта брюшиной. В ее строении выделяют головку, тело и хвост. Кровоснабжение железы осуществляется передней и задней верхними и нижней панкреато-дуоденальными артериями, а также панкреатическими ветвями селезеночной артерии. Венозный отток проходит через селезеночную, верхнюю и нижнюю брыжеечные, а также левую желудочную вены.

Ткани ПЖ иннервируются ветвями блуждающих (преимущественно правого) нервов и симпатическими нервами из чревного сплетения. В интрамуральных вегетативных ганглиях находятся холинергические и пептидергические нейроны, волокна которых заканчиваются на островковых клетках с образованием нейроинсулярных комплексов.

Эндокринная часть ПЖ представлена скоплениями эпителиальных клеток — инсулоцитов, которые получили название панкреатических островков Лангерганса (рис. 3.1, см. цв. вклейку).

Островки отделены от экзокринной части ПЖ тонкими прослойками соединительной ткани, и их величина составляет 0,1–0,3 мм, а общий вес не превышает 1/100 массы железы. Больше всего островков расположено в хвосте ПЖ. Они пронизаны кровеносными капиллярами, эндотелий которых имеет фенестры, облегчающие поступление

гормонов из островковых клеток в кровь через перикапиллярное пространство. В островковом эпителии выделяют 5 типов клеток:

- α -клетки (альфа-клетки) вырабатывают глюкагон и составляют около 20–25% всех инсулоцитов;
- β -клетки (бета-клетки) составляют основную массу клеток островка (70–75% общего количества инсулоцитов). β -клетка является самостоятельным органом, предназначенным для производства и секреции инсулина в необходимое время и в необходимых количествах;
- δ -клетки (дельта-клетки) вырабатывают соматостатин. Они составляют 5–10% всех островковых клеток;
- D1-клетки (D1-агрирофильные клетки) и PP-клетки встречаются в островках в небольшом количестве и вырабатывают соответственно вазоактивный интестинальный полипептид и панкреатический полипептид.

Инсулин образуется в β -клетках ПЖ (рис 3.2, см. цв. вклейку).

Предшественником обсуждаемого гормона является проинсулин, который состоит из 86 аминокислот и содержит в своей структуре А- и В-цепи инсулина и С-пептид. Протеолитическому расщеплению в организме он подвергается в аппарате Гольджи инсулоцитов. При этом образуются эквимолярные количества инсулина и С-пептида (рис. 3.3, см. цв. вклейку).

Вместе с остатком небольшого количества проинсулина они поступают в везикулы, а в дальнейшем выделяются через перикапиллярное пространство в кровь под влиянием различных стимулов.

Инсулин состоит из А- (21 аминокислотного остатка) и В- (30 аминокислотных остатков) пептидных цепей. Часть инсулина находится в крови в свободном состоянии (иммунореактивный инсулин), а другая — связывается с белками плазмы. В норме уровень иммунореактивного инсулина сыворотки крови составляет 3–25 мкЕд/мл (22–179 пмоль/л) при определении методом радиоиммунного анализа.

Проинсулин имеет низкую биологическую активность и секретируется в небольших количествах. Обладая большим, чем у инсулина, периодом полураспада, неудивительно, что проинсулин накапливается в крови и составляет 15–20% циркулирующего иммунореактивного инсулина.

С-пептид не обладает биологической активностью, освобождается в кровь в равных количествах с инсулином и также имеет длинный период полураспада. Поэтому его концентрация в базальном состоянии (натощак) в 10–15 раз превышает концентрацию инсулина. Именно по кон-

центрации С-пептида удобно оценивать секреторную функцию β -клеток. В сыворотке крови здоровых людей содержание С-пептида, определенное методом радиоиммунного анализа, варьирует от 0,5 до 3 нг/мл.

В норме за сутки вырабатывается 24–60 Ед инсулина, что составляет от 0,6 до 1,0 Ед/кг массы тела. Секрцию инсулина стимулируют некоторые аминокислоты (лейцин, аргинин), вагусные влияния, инкретины, но основным стимулятором, конечно же, является глюкоза. Регуляция секреции осуществляется по принципу обратной глюкозо-инсулиновой связи.

Различают базальную (фоновую) секрецию инсулина и секрецию, стимулированную глюкозой. Базальная секреция не связана с какими-либо стимулами, она осуществляется постоянно со скоростью 0,5–1,0 Ед/ч (до 24 Ед в сутки) и поддерживает гомеостаз глюкозы в состоянии натощак (т.е. при голодании). Базальная секреция имеет пульсирующий характер с определенной амплитудой и периодичностью осцилляций. Физиологическое значение таких осцилляций заключается в восстановлении чувствительности инсулиновых рецепторов.

Глюкозостимулированная (болюсная) секреция инсулина обеспечивает утилизацию глюкозы после приема пищи и составляет от 1,0 до 2,0 Ед на каждые 10–12 г принятых углеводов. При этом выделяют две фазы секреции инсулина в ответ на стимул: первая (быстрая или ранняя) длится 2–3 мин и заключается в выбросе в кровь уже синтезированного инсулина. Данная фаза инсулиновой секреции играет весьма важную физиологическую роль, которая заключается в подавлении секреции глюкагона и продукции глюкозы печенью непосредственно после приема пищи, что препятствует значительному повышению постпрандиальной (в течение 2 ч после приема пищи) гликемии. Вторая фаза глюкозостимулированной секреции — более медленная и длится 25–30 мин. Тем самым она отражает непосредственную скорость продукции гормона.

На стимулированную глюкозой секрецию оказывают модулирующее влияние различные гормоны, пептиды и нейротрансмиттеры. Стимулированную глюкозой секрецию инсулина усиливают глюкагон, желудочно-кишечные гормоны-секретогены [холецистокинин, гастрин, секретин, глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1)], опиоиды, β -адренергические стимулы. Ингибирующее действие оказывают α -адренергические влияния, соматостатин, панкреостатин, островковый амилоидный полипептид — амилин, а также некоторые лекарства (тиазиды, диазоксид и др.).

Главный эффект инсулина заключается в усилении транспорта глюкозы через клеточную мембрану в инсулинзависимых тканях (печень, мышцы, жировая ткань), где происходит утилизация и запасание энергетических и пластических веществ из поступающей в организм пищи. К инсулиннезависимым тканям (в которых обмен глюкозы происходит без непосредственного участия инсулина) относятся почечная и нервная ткань, эндотелий сосудов, хрусталик, эритроциты (рис. 3.4, см. цв. вклейку).

Действие инсулина начинается с его связывания с α -субъединицей цитоплазматического рецептора, которая расположена на наружной поверхности клеточной мембраны. При этом активируется фермент тирозинкиназа и происходит аутофосфорилизация β -субъединицы рецептора, которая находится в цитоплазме. Далее следует каскад энзиматических реакций и изменение активности внутриклеточных систем, результатом которых является поступление глюкозы в клетку и ее метаболизм (рис. 3.5, см. цв. вклейку).

Количество и чувствительность цитоплазматических инсулиновых рецепторов связаны с феноменом down-regulation (феномен регулируемого понижения), заключающегося в том, что по мере увеличения содержания инсулина в крови количество инсулиновых рецепторов и их чувствительность к гормону снижаются.

Транспорт глюкозы через клеточную мембрану происходит с помощью белков-транспортёров двух классов: Na^+ —глюкозного транспортера (функционирует только в кишечнике и почках) и пяти изоформ мембранных белков — собственных транспортёров глюкозы (GLUT), расположенных в различных органах и тканях.

GLUT-1 (эритроцитарный тип) образуется не только в эритроцитах, но и в эндотелиальных клетках, клетках гематоэнцефалического барьера и др. GLUT-2 (печеночный тип) синтезируется только в печени и β -клетках ПЖ. GLUT-3 (мозговой тип) содержится в нейронах мозга и многих других тканях. GLUT-4 (мышечно-жировой тип) осуществляет быстрый транспорт поступившей с пищей глюкозы в скелетные мышцы, миокард и жировую ткань. GLUT-5 (кишечный тип) преобладает в тонкой кишке и печени.

Эффекты инсулина многообразны и многочисленны (рис. 3.6, см. цв. вклейку). Инсулин непосредственно воздействует на α -клетки ПЖ и тормозит секрецию глюкагона. Результатом непосредственного действия инсулина на углеводный обмен является снижение уровня глюкозы в крови за счет стимуляции синтеза гликогена в мышцах и в печени, а также за счет подавления процессов глюконеогенеза и гликогенолиза.

Инсулин — это мощный анаболический гормон, усиливающий синтез белков и липидов. Под его влиянием происходит торможение процессов протеолиза и оказывается стимулирующий эффект на транспорт аминокислот через клеточную мембрану и синтез белка. Роль инсулина в липидном обмене определяется активацией процесса синтеза жиров и, напротив, подавлением липолиза (торможение активности гормоночувствительной липазы) и кетогенеза. Инсулин оказывает и значительное влияние на обмен калия, являясь наиболее сильным стимулятором транспорта ионов калия внутрь клетки. Кроме того, он оказывает влияние на почки, усиливая реабсорбцию натрия в почечных канальцах.

В печени метаболизируется 40–60% циркулирующего в крови инсулина, а остальная часть гормона подвергается деградации в почках (под действием инсулиназы) и в жировой ткани (с помощью протеолитических ферментов). При почечной недостаточности инактивация инсулина почками уменьшается до 10% и менее, поэтому потребность в инсулине при высоких степенях хронической болезни почек у больных диабетом снижается.

Глюкагон, продуцируемый α -клетками панкреатических островков, является одноцепочечным полипептидом, состоящим из 29 аминокислотных остатков. Секреция глюкагона резко возрастает при гипогликемии. Помимо глюкозы, в регуляции секреции глюкагона принимают участие соматостатин, аминокислоты, свободные жирные кислоты, симпатическая нервная система и гормоны ЖКТ. К глюкагонзависимым тканям относят печень и жировую ткань. Глюкагон обладает выраженным контринсулярным действием, которое проявляется активацией процессов гликогенолиза и глюконеогенеза. При этом уровень глюкозы в крови повышается. Активируя гормоночувствительную липазу жировых клеток, глюкагон усиливает липолиз и стимулирует образование кетоновых тел в печени. Интенсификация гликогенолиза в сердечной мышце способствует увеличению сердечного выброса, расширению артериол, уменьшению периферического сосудистого сопротивления, а также усилению термогенеза. Под его влиянием повышается секреция инсулина, катехоламинов, СТГ, кальцитонина и экскреция с мочой электролитов. Инактивация глюкагона происходит преимущественно в печени и почках под влиянием карбоксипептидазы, трипсина, химо-трипсина и других протеолитических ферментов.

Соматостатин образуется в D-клетках ПЖ, переднем гипоталамусе и в меньших количествах — в ЖКТ, ЩЖ, сетчатке глаза. Его основная биологическая роль заключена в подавлении секреции некоторых троп-