

За даними ВООЗ, у світі близько 30% населення має ризик розвитку йодододефіцитних захворювань, причому більш ніж у 600 млн осіб є збільшення щитоподібної залози у вигляді ендемічного зоба. Україна є регіоном йодного дефіциту. З наявністю йодної недостатності пов'язано багато захворювань щитоподібної залози, порушення репродуктивної функції в жінок (невиношування, мертвородження тощо). У йодододефіцитних регіонах підвищується перинатальна і дитяча смертність, висока частота затримок фізичного й розумового розвитку в дітей.

Ожиріння часто поєднується з різними захворюваннями та є одним із головних факторів ризику їх розвитку. Так, серцево-судинні захворювання, бронхіальна астма, деякі онкологічні захворювання, порушення дихання під час сну, артрити, репродуктивні ускладнення та психологічні порушення, в основі розвитку яких лежить ожиріння, не тільки призводять до зростання загальної захворюваності, але і є причиною не менш ніж 300 000 смертей на рік.

Згідно зі статистикою ВООЗ, у країнах із невисоким рівнем життя кількість виявлених хворих з ендокринною патологією співвідноситься з кількістю невиявлених у межах 1:3 або навіть 1:5. У такому разі отримує лікування всього один хворий, а троє-п'ятеро людей, які мають серйозні порушення ендокринної системи, навіть гадки про це не мають. Тому своєчасна діагностика, трактування результатів додаткових методів дослідження, лікування (особливо в умовах, які потребують невідкладної допомоги) різноманітних ендокринних патологій є дуже актуальними для сучасних лікарів.

Даний навчальний посібник рекомендований для студентів вищих медичних навчальних закладів, лікарів-інтернів, сімейних лікарів та лікарів-ендокринологів. Едокринологія становить базову частину професійних дисциплін підготовки молодого фахівця з внутрішньої медицини. Ще із студентської лави у свідомість лікарів різних спеціальностей і, особливо, лікарів загальної практики повинні бути впроваджені сучасні уявлення про роль і функціональні закономірності ендокринної системи, що контролює гомеостаз всього організму, а також клінічні характеристики найбільш поширених захворювань ендокринних органів. Ефективне лікування захворювань ендокринної системи можливе лише за умови їх ранньої діагностики та наявності можливості адекватного моніторингу ендокринних захворювань, дуже часто – протягом усього життя пацієнта.

Навчальний посібник складений відповідно до розділу програми навчальної дисципліни «Основи діагностики, лікування та профілактики основних ендокринних захворювань». Він містить сучасні дані про етіологію, клінічні прояви, методи діагностики, лікування та профілактики основних захворювань ендокринної системи.

Розділ 1. ЗАХВОРЮВАННЯ ОСТРІВЦЕВОГО АПАРАТУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

1.1. Анатомо-фізіологічні особливості підшлункової залози

Підшлункова залоза – непарний орган, розташований ретроперитонеально, що секретує травні ферменти (екзокринна частина) та різні гормони (ендокринна частина). Ендокринна частина підшлункової залози представлена острівцями, які були описані в 1869 році П. Лангергансом. Панкреатичні острівці (Лангерганса) дифузно розподілені в екзокринній паренхімі підшлункової залози, становлять 1-1,5% від її загального об'єму та мають діаметр від 50 до 400 мкм (діаметр більшої частини острівців 200 мкм). У підшлунковій залозі дорослої людини налічується від 240-360 тис. до 2 млн острівців, які розташовані в основному у хвості і тілі залози.

Острівці Лангерганса представлені такими типами клітин: α , β , δ та PP-клітини: **α -клітини** становлять 20-25% клітинного складу острівців і є місцем утворення **глюкагону**; основну кількість (75-80%) клітин острівця становлять **β -клітини**, які слугують місцем синтезу та депонування **інсуліну**; **δ -клітини** (дельта-клітини) виконують унікальну (так звану паракринну) функцію: чинять місцеву дію шляхом переходу (транспорту) гормонів безпосередньо від клітини до клітини, δ -клітини є місцем утворення **соматостатину**, який пригнічує секрецію інсуліну та глюкагону в людини і тварин; **PP-клітини** є місцем секреції панкреатичного **поліпептиду** – антагоніста холецистокініну. PP-клітини локалізуються по периферії острівців Лангерганса, а також виявляються серед екзокринних та епітеліальних клітин протоків підшлункової залози.

Крім основних 4 типів – α , β , δ та PP-клітин, в острівцях підшлункової залози виявляються клітини, що містять **гастрин**, **вазоактивний інтестинальний пептид (VIP)**, **тироліберин**, **соматоліберин**. Число цих клітин в острівцях незначне, проте при визначених станах вони можуть бути джерелом аденом, що секретують у надлишку перелічені гормони. Це призводить до розвитку відповідної характерної патології (синдром Золлінгера – Еллісона, синдром Вернера – Моррісона, акромегалія).

Глюкагон, секретований α -клітинами острівців Лангерганса, збільшує глікогеноліз, знижує утилізацію глюкози і синтез глікогену, підвищує глюконеогенез та утворення кетонових тіл. Сумарним ефектом цих впливів є збільшення утворення та виходу глюкози з печінки. У периферичних тканинах глюкагон чинить ліполітичну дію, підвищуючи ліполіз, знижує ліпогенез та білковий синтез. Таким чином, рівень глюкози в крові в основному підтримується секрецією інсуліну і глюкагону. У період голодування або обмеження прийому вуглеводів вже через 40-48 год вміст глюкагону в крові зростає на 50-100% порівняно з його концентрацією натще. Ці зміни в секреції глюкагону супроводжуються зменшенням концентрації в крові інсуліну.

Інсулін. Інсулін є поліпептидом, що складається з двох ланцюгів, що включають 51 амінокислотний залишок. α -ланцюг містить 21 амінокислотний залишок, β -ланцюг – 30. Обидва ланцюги пов'язані двома дисульфідними містками через залишки цистеїну в положеннях В7 і А7, В19 та А20. Крім того, в α -ланцюзі є ще один дисульфідний місток, який з'єднує залишки цистеїну в положеннях А6-11.

Інсуліни людини і свині мають найближчу структуру та відрізняються один від одного тільки однією амінокислотою в положенні В30.

Інсулін синтезується β -клітинами підшлункової залози. Ген, який контролює цей процес, локалізується на короткому плечі 11-ї хромосоми. У процесі біосинтезу спочатку утворюється молекула проінсуліну, від якої надалі відщеплюються молекула інсуліну та С-пептид. Синтез проінсуліну відбувається в рибосомах грубої ендоплазматичної мережі. Доведено, що в процесі біосинтезу спочатку утворюється препроінсулін, який у мікросомах дуже швидко перетворюється на проінсулін, який із цистерн транспортується в комплекс Гольджі. Період від початку процесу до надходження його до комплексу Гольджі триває близько 20 хв. У комплексі Гольджі відбувається конверсія в інсулін. Це енергозалежна реакція, для здійснення якої потрібно 30-60 хвилин.

Інсулін і С-пептид знаходяться в еквімолярних співвідношеннях. У вмісті «дозрілої» секреторної гранули, крім інсуліну і С-пептиду (94%), є проінсулін та інтермедіати I і II (близько 6%), а також іони цинку. Перебувають у секреторній гранулі 3 білки (інсулін, С-пептид і проінсулін), що відрізняються біологічною активністю та тривалістю існування. Так, період напіврозпаду інсуліну становить 3-10 хв, С-пептиду – близько 30 хв, проінсуліну – близько 20-23 хвилин. Якщо прийняти біологічну активність за 100%, то проінсулін має 10% активності, інтермедіат I – близько 25%, а С-пептид такої не має. Проте останніми роками показано, що застосування С-пептиду разом з інсуліном для лікування хворих, які страждають на цукровий діабет 1-го типу, приводить

до стабілізації судинних ускладнень діабету і віддаляє появу нових проявів ангіопатій. У разі порушення конверсії проінсуліну в інсулін (недостатність відповідних протеаз) до циркуляції надходить велика кількість проінсуліну, що може супроводжуватися порушенням вуглеводного обміну різного ступеня виразності, аж до явного діабету.

Практично у всіх тканинах організму інсулін впливає на обмін вуглеводів, жирів, білків, електrolітів, збільшуючи транспорт глюкози, білка та інших речовин через мембрану клітини. Свою біологічну дію на рівні клітини інсулін здійснює через відповідний рецептор. *Основна дія інсуліну* полягає в посиленні транспорту глюкози через мембрану клітини. Стимуляція інсуліном призводить до збільшення швидкості надходження глюкози всередину клітини у 20-40 разів. Транспорт глюкози через мембрану клітини здійснюється білками-транспортерами. Ідентифіковано **два класи транспортерів глюкози**: Na^+ -глюкозний котранспортер і п'ять ізоформ власних транспортерів глюкози (ГЛЮТ), найпоширенішим з яких в організмі є ГЛЮТ-4, що знаходиться в м'язових та жирових клітинах.

Більшість інсуліну метаболізується в печінці, причому за один пасаж у ній затримується 40-60% гормону, що надходить із системи порталної вени. Близько 40% інсуліну інактивується нирками. Слід зазначити, що при нирковій недостатності поглинання та деградація інсуліну нирками зменшуються до 9-10%, тому у хворих на цукровий діабет при нирковій недостатності потреба в інсуліні зменшується. Роль нирок в інактивації екзогенного інсуліну велика, оскільки, всмоктуючись із місця ін'єкції, інсулін потрапляє у велике коло кровопостачання і нирки, а ендогенний інсулін спочатку надходить у печінку і лише потім менша його частина – у велике коло кровопостачання та нирки. У нирках інсулін фільтрується в клубочках, а в проксимальних канальцях майже повністю реабсорбується та руйнується протеолітичними ферментами.

Стан вуглеводного обміну визначається кількістю рецепторів та їх здатністю зв'язуватися з інсуліном.

Секреція інсуліну у відповідь на стимуляцію глюкозою є двофазною реакцією, що складається зі стадії швидкого, раннього вивільнення інсуліну, яка зветься *першою фазою секреції* (тривалість її 1-3 хв), та *другої фази* (тривалість її до 25-30 хв).

Вплив інсуліну на вуглеводний обмін

Інсулін активує:

- надходження глюкози до клітин;
- ключові ферменти аеробного гліколізу та утворення енергії; під час метаболізму глюкози шляхом аеробного гліколізу з включенням сис-

теми тканинного дихання утворюється 38 молекул АТФ з 1 молекули глюкози;

- ключові ферменти пентозо-фосфатного циклу метаболізму глюкози; у пентозному циклі утворюється рибозо-5-фосфат, необхідний для синтезу нуклеїнових кислот, а також НАДФ-Н₂, який використовується для синтезу стероїдних гормонів, холестерину, жирів, жирних кислот, активування фолієвої кислоти;
- фермент глікогенсинтетази, за допомогою якого з глюкозо-6-фосфату в печінці та м'язах синтезується глікоген.

Інсулін пригнічує:

- перетворення глюкозо-6-фосфату на глюкозу;
- глюконеогенез;
- розпад глікогену (шляхом гальмування активності ферменту фосфорилази, що стимулює розпад глікогену до глюкози);
- сорбітоловий шунт;
- глюкуронатний шлях обміну вуглеводів;
- синтез глікопротеїнів;
- утворення глікозильованого гемоглобіну та інших глікозильованих білків.

Вплив інсуліну на білковий обмін

Інсулін активує:

- біосинтез білка, рибонуклеотидів (АТФ, креатинфосфату), транспорт амінокислот всередину клітини з подальшим їх включенням до білків;
- синтез циклічних нуклеотидів (цАМФ, цГМФ);
- біосинтез цитоплазматичних та ядерних нуклеїнових кислот (ДНК, РНК).

Інсулін гальмує:

- розпад білків (антикатаболічний ефект).

Вплив інсуліну на жировий обмін

Інсулін активує:

- надходження глюкози до адипоцитів;
- утворення з глюкози жирних кислот та гліцерофосфату;
- утворення гліцерину;
- синтез тригліцеридів (ліпогенез).

Інсулін пригнічує:

- розпад ліпідів (антиліполітичний ефект).

Вплив інсуліну на обмін електролітів

Інсулін активує надходження калію в клітину та пригнічує поглинання клітиною натрію.

Соматостатин, окрім гіпоталамуса, синтезується також і в δ -клітинах острівців Лангерганса, δ -клітини виконують паракринну функцію: їх гормони чинять місцеву дію, переміщуючись безпосередньо від клітини до клітини через сполучні містки. Паракринний транспорт (переміщення з однієї клітини в іншу без виходу в міжклітинний простір) можливий для гормонів, чия молекулярна маса менше 800 кДа.

Соматостатин пригнічує секрецію інсуліну і глюкагону. Стимулюють секрецію соматостатину амінокислоти лейцин, аргінін, а також глюкоза, цАМФ і низка гормонів (панкреозимін-холецистокінін, гастрин, шлунковий інгібуючий поліпептид, секретин).

Пригнічують вивільнення соматостатину норадреналін і діазоксид.

Соматостатин під час дії на шлунково-кишковий тракт пригнічує вивільнення гастрину (і стимульовану гастрином секрецію соляної кислоти), панкреозиміну-холецистокініну (і стимульоване ним скорочення жовчного міхура), а також кишкову абсорбцію й швидкість кровотоку в судинах шлунково-кишкового тракту. Соматостатин забезпечує регуляцію активності процесів травлення і швидкості всмоктування поживних речовин із шлунково-кишкового тракту. Секреція соматостатину активується шлунково-кишковими гормонами. Соматостатин пригнічує вивільнення цих шлунково-кишкових гормонів, здійснюючи «зворотний» зв'язок і не допускаючи надмірної активації травної системи.

Соматостатиноми (пухлини підшлункової залози, що складаються з δ -клітин) супроводжуються різким зниженням рівня інсуліну і глюкагону у сироватці крові. Клінічно при цьому спостерігається помірно виражений цукровий діабет без значної гіперглікемії і кетозу.

Панкреатичний поліпептид складається з 36 амінокислотних залишків і має молекулярну масу 4,2 кДа. Вміст панкреатичного поліпептиду в сироватці крові практично здорових осіб натщесерце становить близько 80 пг/мл.

Панкреатичний поліпептид стимулює секрецію шлункового соку, але пригнічує секрецію шлункового соку, якщо вона стимульована пентагастрином. Панкреатичний поліпептид є антагоністом холецистокініну і пригнічує секрецію підшлункової залози, яка стимульована холецистокініном.

У відповідь на змішану їжу відбувається двофазна секреторна відповідь панкреатичного поліпептиду, рівень якого в крові збільшується у 8-10 разів порівняно з початковим. Прийом глюкози або жирів також супроводжується підвищенням концентрації панкреатичного поліпептиду в крові. На внутрішньовенне введення цих речовин секреторної відповіді гормону не спостерігається.

Введення атропіну або ваготомія блокують секрецію панкреатичного поліпептиду у відповідь на їжу. Стимуляція блукаючого нерва, а також введення гастрину, секретину або холецистокініну супроводжуються підвищенням рівня цього гормону в сироватці крові. Таким чином, регуляція секреції панкреатичного поліпептиду здійснюється як парасимпатичною нервовою системою, так і шлунково-кишковими гормонами.

1.2. Синдроми, які спостерігаються при захворюваннях острівцевого апарату підшлункової залози

Вольфрам синдром – спадкове поєднання цукрового і нецукрового діабету з атрофією зорових нервів, аж до повної сліпоти. Виявляється також глухота і дилатація сечових шляхів (від незначного розширення сечоводу до важкого гідронефрозу із збільшенням сечового міхура). Може ускладнюватися піелонефритом, хронічною нирковою недостатністю, уросепсисом.

Кіммельстіля – Вільсона синдром – діабетичний гломерулосклероз. Характеризується протеїнурією, нефротичним синдромом, артеріальною гіпертонією і нирковою недостатністю. Із розвитком гломерулосклерозу, разом з ураженням нирок, нерідко розвиваються ретинопатія, ангіопатія судин кінцівок із трофічними розладами.

Лінча – Каплана – Хені – Краш синдром – комплекс спадкових аномалій, що проявляється цукровим діабетом, гіперліпемією, гіпогонадізмом і низьким зростом.

Лоренса синдром – ліпоатрофічний діабет автосомно-домінантного успадкування з комплексними порушеннями обміну речовин і ліподистрофією, цирозом печінки та прискореним зростанням. У хворих із раннього дитинства поступово зникає підшкірно-жировий шар, розвивається цукровий діабет 1-го типу без схильності до кетозу, виявляється гепатомегалія, подальший розвиток цирозу печінки із синдромом портальної гіпертензії, загальна м'язова гіпертрофія і прискорення росту. Крім того, визначається підвищення основного обміну без ознак тиреотоксикозу, гіперліпемія із збільшенням вмісту нейтральних жирів і нормальним рівнем холестерину, гіпертрихоз.

Лундбека синдром – прояв діабетичної ангіопатії. При тривалому перебігу цукрового діабету виявляється зниження чутливості та рухливості, парестезії, слабкість, атрофія м'язів верхніх кінцівок, болючість при пальпації дрібних м'язів кистей рук.

Менкеберга синдром – кальцифікуючий склероз, спостерігається у хворих на цукровий діабет у літньому віці, проявляється схильністю до

розвитку кальцифікації медії артерій м'язового типу з доброякісним перебігом.

Морганьї – Стюарта – Мореля синдром – спадкове поєднання аномалій черепа з ендокринними порушеннями, що проявляються низкою симптомів: внутрішнім фронтальним гіперостозом, ожирінням, вірилізмом, гірсутизмом. Поряд із цим спостерігаються головні болі, епілептиформні напади, порушення сну і рівноваги, обміну вуглеводів із схильністю до гіперглікемії і глюкозурії, прирослі вушні мочки, зрощені брови, надгнучкі суглоби, трофічні виразки в ділянці гомілок.

Моріака синдром – вторинний глікогеноз у дітей, хворих на цукровий діабет, що характеризується хронічною гіперглікемією, ацетонуриєю, гепатомегалією, наявністю абдомінальних колік, збільшенням у розмірах живота з варикозно розширеними підшкірними венами; затримкою росту, що погано піддається корекції; пізнім настанням статевої зрілості; посиленням відкладенням жиру на стегнах; формуванням місяцеподібного обличчя.

Небекура синдром – характеризується тріадою вроджених ендокринних аномалій: ЦД, гіпофізарним карликовим зростом та інфантилізмом геніталій.

Оппенгейма – Урбаха синдром – цукровий діабет із генералізованим атрофічним дерматозом і ліподистрофією. Визначаються окремі або численні, злегка блискучі папули, що поступово перетворюються на різко відмежовані з жовтуватим центром і червоною або синювато-фіолетовою облямівкою. Надалі центр пляшок атрофується і стає видно телеангіоектазії. Подібні елементи можуть з'являтися також на слизових оболонках порожнини рота і горла. Місцями виникають круглі підшкірні утворення діаметром до кількох сантиметрів. Трапляється переважно в жінок, хворих на цукровий діабет.

Рісмана симптом – ознака діабетичної коми – м'які очні яблука.

Салюса – Гуна симптом – ознака діабетичної ретинопатії, що виявляється патологічним перехрестом судин сітківки очей.

Сейпа синдром – комплекс спадкових аномалій, що розвиваються наприкінці першого року життя в дітей. Характеризується цукровим діабетом, генералізованою ліподистрофією, гіперліпемією, гепатомегалією, підвищенням основного обміну. Часто виявляється також полікістоз яєчників, м'язова гіпертрофія і затримка розумового розвитку. У низці випадків спостерігається поєднання із системним і кістозним ангіоматозом, що вражає в основному дрібні судини.

Трузьє – Ано – Шоффара синдром – цукровий діабет унаслідок цирозу підшлункової залози із відкладенням пігменту в шкірі та внутрішніх органах, що поєднується із цирозом печінки і синдромом спленомегалії. На шкірі об-