

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра патологической анатомии имени профессора П.Г.Подзолкова

РЕФЕРАТ

Ювенильный диабет

Выполнил: Ординатор 1-го года

Кулаганов Виталий Николаевич

Руководитель: К.М.Н., доцент

Хоржевский Владимир Алексеевич

Красноярск, 2023

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	3
АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	3
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА	4
Этиология.....	4
ПАТОГЕНЕЗ СД 1 ТИПА	6
ОБМЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ.....	8
Углеводный обмен	8
Белковый обмен.....	8
Жировой обмен.....	9
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	10
ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СД.....	10
Список литературы	13

ВВЕДЕНИЕ

АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поджелудочная железа представляет собой удлинённое образование и расположена в брюшной полости позади желудка, тесно примыкая к двенадцатиперстной кишке. Орган залегает в верхнем отделе на задней стенке полости живота в забрюшинном пространстве.

Поджелудочная железа у новорожденных имеет малые размеры и расположена выше, чем у взрослых. Вследствие слабой фиксации к задней стенке брюшной полости у новорожденного она более подвижна. Наиболее интенсивно железа растет в первые 3 года и в пубертатном периоде. Длина железы взрослого человека составляет 14-22 см, ширина - до 3 см (в области головки), толщина - 2-3 см. Масса органа - около 70-80 г.

К рождению и в первые месяцы жизни поджелудочная железа недостаточно дифференцирована, обильно васкуляризирована и бедна соединительной тканью. Эндокринная часть поджелудочной железы к рождению более развита, чем экзокринная

Экзокринная, или внешнесекреторная, функция обеспечивает секрецию панкреатического сока, имеющего щелочную реакцию, содержащую бикарбонаты и ферменты, необходимые для переваривания пищи.

У новорожденных происходит выделение малого объема панкреатического сока после стимуляции; активность амилазы и бикарбонатная емкость низкие. При переходе на обычное питание, при котором более половины потребности в калориях покрывается за счет углеводов, активность амилазы быстро возрастает и достигает максимальных значений к 6-9 годам. Активность панкреатической липазы у новорожденных

низкая, что определяет большую роль в гидролизе жира липазы слюнных желез, желудка и грудного молока. Протеолитическая активность секрета поджелудочной железы у детей первых месяцев жизни достаточно высока.

Существенное влияние на деятельность поджелудочной железы оказывает вид вскармливания (при искусственном вскармливании активность ферментов в дуоденальном соке в 4-5 раз выше, чем при естественном). Эндокринная часть поджелудочной железы представлена панкреатическими островками, описанными П. Лангергансом в 1869 году.

Островок поджелудочной железы состоит из клеток четырех типов:

- Тип А (содержание в островке 20%) – секретируют гормон глюкагон.

- Тип В (содержание в островке 75 %) – секретируют гормон инсулин.
- Тип D (содержание в островке 3-5 %) – секретируют гормон соматостатин.
- Тип PP (содержание в островке менее 2 %) – секретируют гормон панкреатический полипептид.

Инсулин был выделен из поджелудочной железы собак Чарльзом Бестом, Дж. Маклеод и Фредериком Бантингом в 1921 году, за что последние были удостоены Нобелевской премии в 1923 году, но лишь в 1955 году Фредерик Сангер расшифровал первичную структуру молекулы.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА

Этиология

СД 1 типа характеризуется хронической, иммуноопосредованной деструкцией β -клеток островков поджелудочной железы, которая приводит, в большинстве случаев, к абсолютному дефициту инсулина. Разрушение β -клеток происходит с различной скоростью и становится клинически значимым при разрушении примерно 90% β -клеток.

СД 1 типа является многофакторным заболеванием взаимодействия генетической предрасположенности, факторов окружающей среды, состояния иммунной системы.

Иницирующие факторы в развитии СД 1 типа

Генетическая предрасположенность.

Эмпирический риск развития СД 1 типа для родственников больных СД 1 типа

Родственная связь по отношению к пробанду с СД	Риск
Один sibс	5 %
Два sibса	10–12 %
Потомки отцов с СД	6 %
Потомки матерей с СД	2 %
Потомки двух больных СД родителей	30 – 35 %
Монозиготные близнецы	30–50 %
Дизиготные близнецы	5 %

Вирусы

- Энтеровирусы.
- Коксаки В3, В4.
- Вирус врожденной краснухи.

- Вирус паротита.
- Ротавирусы.
- Цитомегаловирус.
- Echo.
- Эпштейн-Бар.

Факторы питания.

- Коровье молоко.
- Смешанное вскармливание на основе коровьего молока.
- Нитраты.
- Глютен.
- Соя.
- Чай, кофе.

Лекарственные препараты.

- Никотиновая кислота
- Глюкокортикоиды
- Тиреоидные гормоны
- α -адреномиметики
- β -адреномиметики
- β -адреноблокаторы
- Тиазиды
- Диазоксид
- Дилантин
- Пентамидин
- Вакор
- α -интерферон
- Другие

Психосоциальные факторы (стресс).

- Физические факторы.
- Ультрафиолетовое излучение.
- Радиация.
- Температура/сезонность.

Заболевания экзокринной части поджелудочной железы.

- Панкреатит.
- Травма, панкреатэктомия.
- Новообразования поджелудочной железы.
- Кистозный фиброз (муковисцидоз).

- Гемохроматоз.
- Фибро-калькулезная панкреатопатия.

Некоторые другие нозологически различные заболевания, при которых наряду со значительными нарушениями экзокринной функции поджелудочной железы наблюдается и недостаточность секреторной функции островковых клеток.

ПАТОГЕНЕЗ СД 1 ТИПА

СД 1 типа характеризуется хронической, иммуноопосредованной деструкцией β -клеток островков поджелудочной железы, которая приводит, в большинстве случаев, к абсолютному дефициту инсулина. Разрушение β -клеток происходит с различной скоростью и становится клинически значимым при разрушении примерно 90% β -клеток.

Аутоиммунное разрушение β -клеток – сложный, многоэтапный процесс, в ходе которого активируется как клеточное, так и гуморальное звено иммунитета. Первыми инфильтрируют островки Лангерганса моноциты и макрофаги, которые выделяют провоспалительные цитокины интерлейкин 1 (ИЛ-1), интерлейкин 6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и свободные радикалы кислорода, оксида азота, гидроксильные радикалы. Цитокины индуцируют апоптоз запрограммированную гибель трансформированных или здоровых клеток. Оксид азота и другие радикалы повреждают дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) β -клеток. Учитывая низкую антиоксидантную ферментную защиту β -клеток, свободные радикалы вызывают денатурацию белков с деструкцией β -клеток. Активируемые провоспалительными цитокинами Т-лимфоциты распознают денатурированные белки и другие продукты разрушения β -клеток в качестве антигенов и включаются в процесс развития инсулита.

Ассоциированные с СД 1 типа аутоантитела (АТ) являются серологическими маркерами аутоиммунной деструкции β -клеток. К ним относятся АТ к лютамаатдекарбоксилазе (GADA), к тирозинфосфотазе (IA2), к инсулину (IAA) и транспортеру цинка 8 (ZnT8A). Имеется возрастная диссоциация в появлении этих АТ: IAA и GAD A чаще экспрессируются у детей в возрасте до 10 лет, АТ: IA2 и ZnT8A – в более старшем возрасте.

Подверженность развитию аутоиммунного СД 1 типа определяется множеством генов: полногеномный поиск ассоциаций позволил выявить более 60 локусов, участвующих в развитии СД 1 типа. При этом на долю главного комплекса гистосовместимости (HLA) приходится около 50% всех участвующих генетических систем. С ростом заболеваемости СД 1 типа в ряде стран наблюдается уменьшение относительного вклада в развитие СД 1 типа

наиболее сильных генотипов HLA, что свидетельствует об увеличении роли факторов внешней среды.

Среди других генов самый высокий вклад в формирование подверженности к СД 1 типа вносят гены INS, RPN22 и IL2RA. Все они участвуют в формировании аутоиммунитета в отношении панкреатических β -клеток.

СД 1 типа представляет неразрывный процесс, который последовательно прогрессирует через различные идентифицируемые стадии до появления клинических симптомов.

1 стадия. Аутоиммунный процесс/Нормогликемия/Отсутствие клинических проявлений. Первая стадия характеризуется наличием признаков β -клеточного аутоиммунного процесса, определяемого по наличию двух или более положительных титров АТ. Показатели гликемии не превышают норму, а клинические проявления СД отсутствуют. Длительность первой стадии может составлять месяцы или годы.

2 стадия. Аутоиммунный процесс/Дисгликемия/Отсутствие клинических проявлений. На второй стадии СД 1 типа к признакам β -клеточного аутоиммунного процесса, определяемого по наличию двух или более положительных титров АТ присоединяются нарушения углеводного обмена. На этой стадии 5-летний риск развития клинического СД 1 типа составляет 75%, а риск на протяжении жизни приближается к 100%.

Стадия 3. Аутоиммунный процесс/Дисгликемия/Клинический СД 1 типа. Третья стадия представляет собой манифестацию СД 1 типа с классической клинической картиной, которая может включать полиурию, полидипсию, потерю массы тела.

Стадия 4. Сформировавшийся СД. У 80% детей с СД 1 типа вскоре после начала инсулинотерапии наблюдается частичная ремиссия или «медовый месяц», продолжительность которого составляет от нескольких недель до полугода, редко в течение года и больше. Ремиссия СД является временной. Полная ремиссия – прекращение введения инсулина без ухудшения показателей гликемии. Частичная ремиссия – потребность в инсулине составляет менее 0,5 ЕД/кг массы тела, а концентрация гликированного гемоглобина (HbA1c) в крови менее 7%.

ОБМЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Углеводный обмен

Из-за абсолютного или относительного дефицита инсулина снижается поступление глюкозы в инсулинозависимые ткани (мышечную, жировую), что сопровождается их энергетическим голоданием.

Для противодействия тканевому энергодефициту в организме активизируются процессы, направленные на повышение уровня глюкозы в крови:

- Возрастает секреция глюкагона, блокирующего сахароснижающий эффект инсулина.
- Усиливается секреция других контринсулярных гормонов – катехоламинов, кортизола, СТГ.
- В печени и мышцах ослабляется синтез и активируется распад гликогена.
- В кишечнике повышается активность глюкозо-6-фосфатазы, что сопровождается усилением всасывания пищевой глюкозы в кровь;
- Усиливается глюконеогенез в печени и, в меньшей степени, в почках.
- Активируются процессы гликогенолиза (в печени и мышцах), протеолиза (в основном в мышцах) и липолиза (в жировой ткани), которые поставляют субстраты для образования глюкозы.

Результатом всех этих изменений является гипергликемия, провоцирующая как острые, так и хронические (поздние) осложнения СД.

Белковый обмен

- Активация глюконеогенеза при СД сопровождается усилением распада белка (в особенности в мышечной ткани) и отрицательным азотистым балансом. При этом в крови и моче регистрируется возрастание уровней мочевины и аминокислот.
- Избыточный катаболизм белка затрудняет нормальное течение пластических, в том числе и регенераторных, процессов. С этим связывается факт плохого заживления тканей после их травматизации.
- Отклонения в белковом обмене негативно сказываются на функционировании иммунной системы, в частности на образовании регулирующих иммунный ответ медиаторов белковой природы и антител. Как следствие подобных нарушений ослабление резистентности к инфекции, активизации сапрофитной микрофлоры. Гипергликемия, является благоприятным субстратом для условно патогенных микроорганизмов, активно использующих глюкозу.

Жировой обмен

Возрастание липолиза и угнетение липогенеза, возникающих в результате дефицита инсулина и избытка контринсулярных гормонов (главным образом, глюкагона), мобилизуют свободные жирные кислоты (СЖК) из депо в жировой ткани. Это сопровождается гиперлипидемией и избыточным поступлением в печень СЖК, что провоцирует ее жировую инфильтрацию. Печень переключает метаболизм поступающих СЖК с процесса рэтерификации на их окисление с целью поддержания энергетического обмена в условиях внутриклеточного дефицита глюкозы. При этом образуется большое количество ацетил-КоА, который в условиях торможения липогенеза (из-за дефицита НАДФ⁺ и торможения цикла Кребса) активно превращается в кетоновые тела (ацетоуксусную кислоту, β -оксимасляную кислоту и ацетон).

Если повышенное образование в печени кетоновых тел (кетогенез) начинает превышать способность организма к их утилизации и экскреции, то результатом этого становится кетонемия и связанные с ней метаболический ацидоз и интоксикация. В условиях избытка образования ацетоуксусной кислоты усиливается синтез холестерина, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что является одной из составляющих атеросклеротического поражения сосудов при СД.

Водно-электролитный и кислотно-основной баланс.

Гипергликемия повышает осмоляльность плазмы крови, что вызывает полиурию (выделение мочи более 2 л/сутки) и полидипсию (жажду, сопровождающуюся потреблением больших количеств жидкости). Полиурия возникает в результате осмотического диуреза, когда высокое осмотическое давление первичной мочи из-за глюкозурии препятствует обратному всасыванию воды в почечных канальцах. Гиперосмоляльная гипогидратация обуславливает последующие факторы патогенеза – гиповолемию, уменьшение объема крови и гипоксию.

Гиперкетонемия вызывает кетонурию – в моче появляется ацетон. Выделение почками избытка кетоновых тел происходит в форме натриевых и калиевых солей, т.е. имеет место значительная потеря электролитов. Неконтролируемая продукция кетоновых тел обуславливает истощение щелочного резерва, расходуемого на их нейтрализацию, что провоцирует возникновение метаболического ацидоза. Сдвигу рН в кислую сторону способствует также и накопление лактата вследствие активации гликолиза при гипоксии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СД

Сахарный диабет может развиваться у ребенка в любом возрасте. В течение первых месяцев жизни заболевание встречается редко, риск увеличивается после 9 мес, постепенно нарастая к пубертатному периоду. У детей грудного возраста начало СД более острое с небольшим, часто незамеченным продромальным периодом. Диагностировать заболевание бывает трудно, поскольку жажда, полиурия могут быть не замечены. В таких случаях диабет диагностируется в состоянии прекомы и комы. Выделяют два клинических варианта дебюта СД у детей грудного возраста. У одних заболевание развивается внезапно, по типу токсико-септического состояния. Резкое обезвоживание, рвота, интоксикация быстро приводят к развитию диабетической комы. У другой группы детей тяжесть состояния нарастает медленнее. Патогномичным для детей 1-го года жизни является отсутствие прибавки в массе без каких-либо причин. Постепенно прогрессирует дистрофия, несмотря на хороший аппетит. Дети беспокойны и успокаиваются после питья. Присоединение вторичной инфекции приводит к тому, что не поддаются лечению опрелости, особенно в области наружных половых органов. Родители обращают внимание на как бы накрахмаленные пеленки после высыхания мочи или липкие пятна на полу после попадания мочи.

У детей первых 5 лет жизни сахарный диабет также характеризуется более острой и тяжелой манифестацией по сравнению с больными старшего возраста. Классические симптомы заболевания очень часто своевременно не распознаются, и заболевание диагностируется в состоянии прекомы или комы.

У детей первых лет жизни с диабетом возможно развитие синдрома нарушенного всасывания (мальабсорбции). Клиническими проявлениями синдрома мальабсорбции являются увеличение размеров живота, метеоризм, развитие гипотрофии и задержки роста, полифагия. Симптомами кишечной дисфункции являются учащенный, неоформленный, непереваренный стул, полифекалия, редко – боли в животе. Причинами развития синдрома мальабсорбции являются: панкреатическая недостаточность, нарушение функции печени, дисбиоз кишечника, недостаточность ферментов тонкой кишки. Течение СД при наличии синдрома мальабсорбции характеризуется тяжестью и крайней лабильностью, склонностью к развитию кетоза, повторяющимися тяжелыми гипогликемиями. В липидограмме крови у большинства больных с мальабсорбцией отмечается высокий уровень общих липидов, фосфолипидов, триглицеридов, неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК). У многих детей обнаруживается значительное повышение активности трипсина в сыворотке крови, что может быть обусловлено явлениями панкреатита. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) может наблюдаться

изменение структуры поджелудочной железы, свидетельствующее о реактивном панкреатите. По данным липидограммы кала у 50% больных выявлена стеаторея. Это связано как с повышенной экскрецией триглицеридов, вызванной нарушением экскреторной функции поджелудочной железы и недостаточным выделением липазы, так и с повышенным выделением фосфолипидов и моноглицеридов в тонкой кишке вследствие дисбиоза.

Чем младше ребенок, тем более нестабильно течение СД. Могут быть частые гипогликемические состояния, развитие кетоза, повышенная чувствительность к инсулину. Клиническая картина гипогликемии зачастую атипична и характеризуется беспокойством, неуправляемым поведением, отказом от еды, рвотой, при попытке накормить сладким, ребенок засыпает. Эти симптомы должны быть всегда подтверждены исследованием уровня глюкозы, поскольку только истинная гипогликемия, требует применения легкоусвояемых углеводов. Тяжелые гипогликемии могут быть у детей до 5 лет, особенно в ночные часы и оставляют после себя неврологические последствия.

У детей старшего возраста клиническая картина СД такая же, как у взрослых, и диагноз заболевания не представляет трудностей при наличии манифестных симптомов.

Однако при медленном развитии заболевания отсутствуют специфические жалобы. В таких случаях у подростков СД часто выявляется случайно при диспансеризации ребенка, при обследовании после перенесенных интеркуррентных заболеваний. Продромальный период может продолжаться в течение 1-6 мес и более. В это время дети жалуются на быструю утомляемость, недомогание, слабость. Снижается успеваемость в школе, появляются головные боли, раздражительность. Манифестным симптомам СД могут предшествовать упорный фурункулез, ячмени, кожные заболевания. У девочек возможны жалобы на зуд в области наружных гениталий, что заставляет родителей обследовать их у гинеколога. У девочек дебют диабета в пубертатном периоде может сопровождаться нарушением менструального цикла. Лабильное течение диабета в препубертатном и пубертатном периоде обусловлено нестабильностью нейрогуморальной регуляции, напряженностью обменных процессов в связи с интенсивным ростом и развитием.

При декомпенсации СД 1 типа у детей и подростков нередко снижаются темпы роста, происходит задержка физического развития. В механизме задержки физического развития при СД выделяют несколько факторов: энергетический голод, преобладание катаболических процессов над анаболическими вследствие хронической недостаточности инсулина; снижение

уровня инсулиноподобного фактора роста, опосредующего
ростостимулирующее действие соматотропного гормона.

Список литературы

1. Шабалов Н. П. Детские болезни : учебник: в 2-х т.. - (Национальная медицинская библиотека). Т. 2. - 2016. - 928 с.
2. Детская эндокринология: учебник / И. И. Дедов, В. А. Петеркова, О. А. Малиевский, Т. Ю. Ширяева. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 256 с.
Briscoe VJ, et al. Clin Diabetes 2006; 24: 115-21.
3. Cryer PE, Diabetologia 2002; 45: 937-48.
4. Adapted from Nathan DM, et al. Diabetes Care 2009; 32: 193–203.