

# Патофизиология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 1

**МАЛ(Ь)АБСОРБЦИЯ** (mal – франц.,  
болезнь), *синдром нарушения  
абсорбции, синдром нарушения  
всасывания –*

это синдром включающий в себя  
клинический симптомокомплекс,  
обусловленный *нарушением всасывания*  
в тонком кишечнике  
одного или нескольких *питательных  
веществ.*

**МАЛЬДИГИСТИЯ** (*интенстиальная энзимопатия*) – патологический процесс, характеризующийся *отсутствием, недостатком* или *нарушением структуры* тех или иных кишечных *ферментов*, участвующих в *мембранном* (пристеночном) пищеварении.

**МАЛЬАССИМИЛЯЦИЯ** – данный термин используется для обозначения

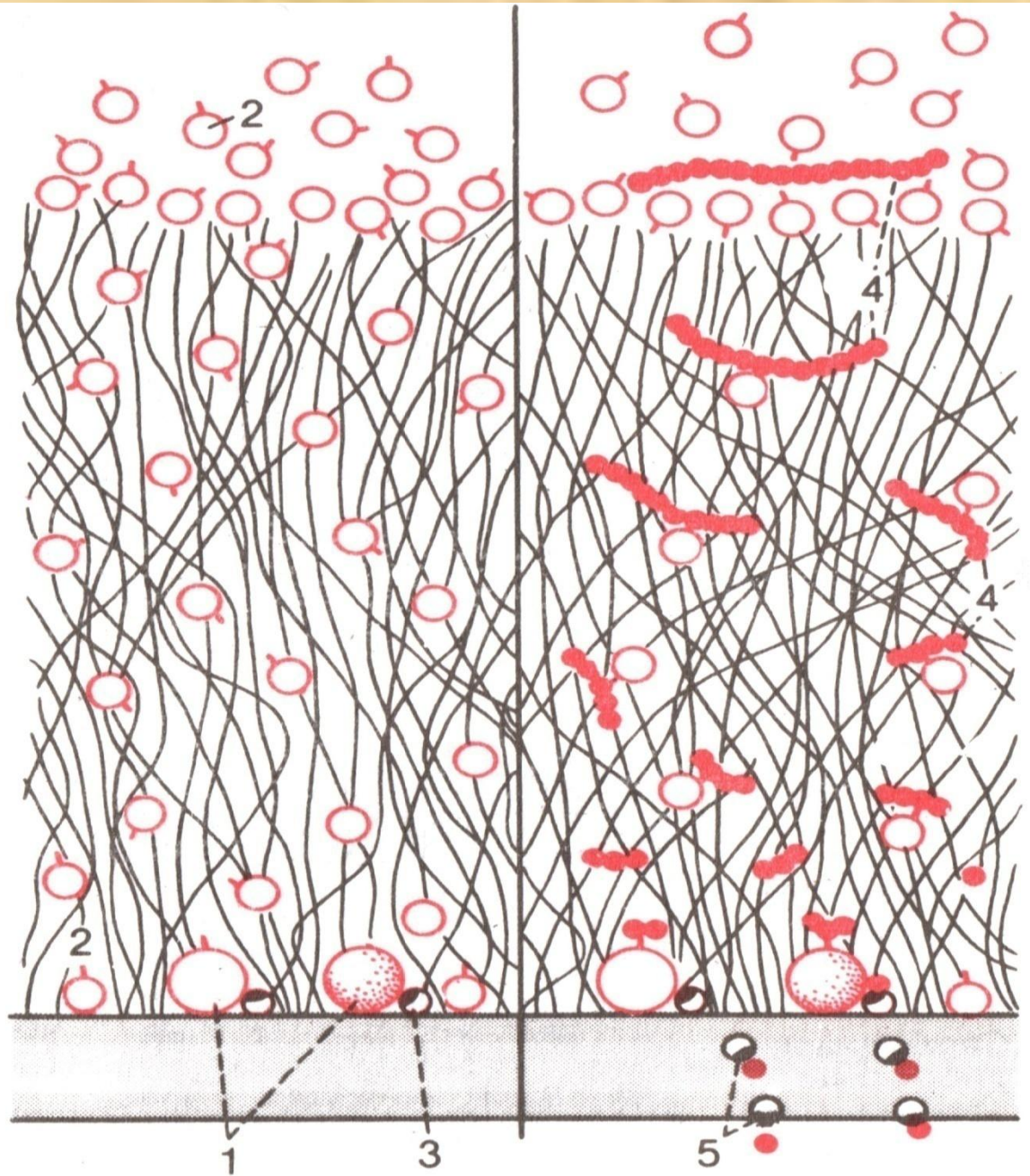
*нарушения* процессов *мембранного* *пищеварения*,

так же механизмов **всасывания** **компонентов** **пищи** в **тонком** **кишечнике**.

Просвет  
кишечника

Гликокаликс

Мембрана



# КЛАССИФИКАЦИЯ ЭНЗИМОПАТИЙ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА (мальабсорбций)

## *А. ВРОЖДЕННЫЕ (первичные, преимущественно селективные)*

1. Недостаточность дисахаридаз:
  - лактазы (без лактозурии, с лактозурией);
  - сахаразы и изомальтазы;
  - трегелазы.
2. Недостаточность энтерокиназы.
3. Недостаточность пептидаз (глютеновая болезнь).

## *Б. ПРИОБРЕТЕННЫЕ (вторичные, преимущественно полиэнзимопатии)*

1. Воспалительные (энтериты, язвенные колиты, болезнь Крона и др.).

# КЛАССИФИКАЦИЯ ЭНЗИМОПАТИЙ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА (мальабсорбций) (продолжение)

2. Инфекционные (дизентерия и др.).
3. Паразитарные (лямблиоз и др.).
4. Пострезекционные (резекция тонкого кишечника, синдром слепой кишки и др.).
5. Гастрогенные (язвенная болезнь, гастриты, резекция желудка и др.).
6. Гепатогенные (гепатиты, циррозы, холециститы).
7. Медикоментозные (антибиотики, цитостатики и др.).
8. Лучевые, эндокринные (сахарный диабет) и др.
9. От характера питания.

# ДИСАХАРИДАЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

**Дисаридазы** – гидролитические ферменты, *расщепляющие* в тонком кишечнике *дисахариды* до *моносахаридов*, которые и всасываются энтероцитами.

Основное количество углеводов вводится в организм в виде полисахаридов:

- *крахмал и гликоген* ( $\approx 60\%$ ). Крахмал, под действием  $\alpha$ -амилазы поджелудочной железы расщепляется на дисахариды – *мальтозу*, *изомальтозу*;
- остальное количество углеводов ( $\approx 40\%$ ) представлено в виде дисахаридов – *сахарозы* ( $30\%$ ) и *лактозы* ( $10\%$ ).



# ДИСАХАРИДАЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Следовательно, *основные виды дисахаридов*, которые подвергаются мембранному пищеварению, представлены – *сахарозой, лактозой, мальтозой и изомальтозой*.

- $\approx 75\%$  глюкозы, высвобождающейся после гидролиза мальтозы всасывается,
- а  $\approx 25\%$  - возвращается в просвет кишечника.
- $88\%$  глюкозы и  $62\%$  галактозы всасывается из состава лактозы.

# Недостаточность лактазы

- **Лактаза** расщепляет **лактозу** на две молекулы:
  - *глюкозу*
  - *галактозу*
- Лактоза (**открыта Бертолетом в 1633 г**) – основной ингредиент молока и молочных продуктов:
  - женское грудное молоко содержит **6,5-7%** лактозы
  - коровье молоко  $\approx$  **5%** лактозы
- Ребенок **массой 3 кг** употребляет примерно **500 мл** женского молока содержащего  $\approx$  **35 г** лактозы

В норме, для *полного гидролиза лактозы*, поступающей с материнским молоком, *лактазы недостаточно*,  
отсюда:

- стул жидкий, с кислой реакцией
- при питании коровьем молоком он более сформирован, с нейтральной реакцией

# Формы (варианты) непереносимости лактозы у детей

1. Врожденная непереносимость  
*лактозы без лактозурии типа Holzel*
2. Врожденная непереносимость  
лактозы с *лактозурией типа Durand*  
(семейная непереносимость лактозы)

# Клинические проявления непереносимости лактозы

## 1. Тип Holzse, без лактозурии:

- водянистый, пенистый стул, с кислым запахом
- метеоризм, вздутие живота
- стеаторея
- гипотрофия

# Клинические проявления непереносимости лактозы (продолжение)

## 2. Тип Durand, с лактозурией:

- понос, рвота
- гипогидратация, ацидоз
- лактозурия
- дисахаридурия, аминоацидурия
- поражение почечных канальцев, нейронов ЦНС
- замедление роста ребенка, выраженная гипотрофия

# Клинические проявления

## непереносимости лактозы (продолжение):

- мальчики болеют чаще
- может иметь место *относительная недостаточность* лактазы
- непереносимость с лактозурией (2 форма недостаточности) встречается значительно реже 1 формы
- по мере роста ребенка (*при относительной форме недостаточности*), его состояние постепенно улучшается и, *к 4-5 годам*, клиника исчезает

# Патогенез клинических проявлений недостаточности лактазы





- 2) Низкая рН усиливает перистальтику кишечника и ускоряет транзит его содержимого
- 3) Усилению моторики кишечника способствует и раздражающее действие на слизистую кишечника больших концентраций органических кислот

# **Клинические формы непереносимости коровьего молока**

- **Колит, вызванный приемом коровьего молока**
- **Аллергическая гастроэнтеропатия**
- **Синдром мальабсорбции с хронической диареей и изменениями слизистой оболочки толстой кишки**

# Клинические проявления

В среднем, клиника возникает *через 4 недели* после начала приема коровьего молока:

- понос, рвота
- приостановка роста ребенка
- экзема
- рецидивирующие респираторные инфекции

# Патогенез непереносимости коровьего молока

## 1. Белковая непереносимость:

- в молоке содержится  $\approx 20$  различных белков
- наибольшими антигенными свойствами обладает  *$\beta$ -лактоглобулин* (его нет в молоке матери)
- с  *$\beta$ -лактоглобулином* связывают развитие иммунных реакций

# Патогенез

## непереносимости коровьего молока

(продолжение)

### 2. Нарушение свертываемости молока в желудке

Для *усвоения* молочных ингредиентов в желудке происходит *свертывание* молока, однако при:

- недостаточной секреции желудка ( $\text{HCl} \downarrow$ , желудочные протеазы  $\downarrow$  - *прокоагулянты*)
- дуоденально-гастральном рефлюксе (в желудок поступают желчные кислоты, ионы кальция - *антикоагулянты*),
- изменяется *соотношение* между *про-* и *антикоагулирующими* факторами в пользу последних,
- и, как следствие этого – после приема молока – *диарея*

# Патогенез

## непереносимости коровьего молока

(продолжение)

### 3. Створаживание коровьего молока в кишечнике:

- из молочных жиров могут образовываться *кальциевые мыла*, способствующие развитию кишечной непроходимости

По некоторым данным, подобные нарушения функции желудочно-кишечного тракта составляют около **6%** среди новорожденных

# Недостаточность сахаразы и изомальтазы

- У грудных детей, питающихся грудным молоком, клинических проявлений не будет
- Признаки нарушения функции ЖКТ будут появляться *при введении прикорма*, т.е. когда в пище будут присутствовать
- *сахароза, декстран, крахмал*

# Основные диагностические критерии:

- рецидивирующий понос
- рвота после приема пищи
- задержка физического развития
- улучшение общего состояния после отмены данных пищевых продуктов



# Основы лабораторной диагностики дисахаридазного дефицита:

- измерение *pH* кала
- определение *молочной кислоты* в кале
- определение *дисахаридов* в моче и кале
- пробы на *толерантность* с нагрузкой различными *сахарами* (подозреваемыми)
- прямое определение активности *дисахаридаз* в слизистой оболочке тонкой кишки (*биопсийный материал*)

# Приобретенные энтеропатии

## 1. Инфекционные интестинальные энзимопатии:

- наиболее ярко проявляется при острой патологии (*токсикоинфекция, дизентерия*)
- в основном нарушается гидролиз *дисахаридов*
- полагают, что инфекционный агент *непосредственно* воздействует на процессы синтеза и регуляции активности энзимов

# Приобретенные энтеропатии

(продолжение)

## 2. Паразитарные интестинальные энзимопатии (на примере лямблиоза):

- объемный стул (особенно в тяжелых случаях)
- боли в животе, стеаторея

### Биопсия:

- признаки воспалительного процесса мембраны двенадцатиперстной кишки
- нарушение структуры ворсинок
- инфильтрация мононуклеарами
- снижение дисахаридазной и аминолитической активности

# Приобретенные энтеропатии (продолжение)

## 3. Лекарственные интенсиональные энзимопатии

Препарат	Объект исследования	Фермент
1. Неомицин	Человек	Лактаза, целлюлаза, Сахараза, мальтаза
2. Тетрациклин и левомецин	Человек	Лактаза
3. ПАСК Стрептомицин Изониазид	Человек	Лактаза
4. Колхицин	Человек	Лактаза
5. Циклофосфат	Человек	Сахараза, лактаза, мальтаза, целлюлаза
6. Миклерон	Человек	Глюкокиназа, фруктокиназа

# Приобретенные энтеропатии (продолжение)

## 4. Нутритивные (зависящие от характера питания) интестинальные энзимопатии

а). Алиментарный дефицит. Синтез и активность пищеварительных ферментов определяется составом пищи, поэтому:

- дефицит в рационе белков, витаминов, микроэлементов
- несбалансированное питание (аминокислотный дисбаланс,
- нарушение соотношения между жирными кислотами, водо- и жирорастворимыми витаминами),
- может вызвать тяжелые нарушения процессов пищеварения

# Приобретенные энтеропатии (продолжение)

## 4. Нутритивные (зависящие от характера питания) интенстинальные энзимопатии

б). Угнетение активности и синтеза пищеварительных ферментов. Это может быть следствием:

- *токсического действия* некоторых естественных компонентов пищи или загрязняющих ее, чужеродных примесей.
- **Например:** в бобовых, куриных яйцах, злаковых содержится **термостабильные** специфические белковые ингибиторы.
- Они образуют **стойкие комплексы** с кишечными протеазами (ферментами)

# Приобретенные энтеропатии (продолжение)

## 4. Нутритивные (зависящие от характера питания) интестинальные энзимопатии

в). Инактивация или замещение в структуре молекул ферментов (витаминов - антивитаминами)

В натуральных пищевых продуктах присутствуют низкомолекулярные соединения – антогонисты ряда витаминов:

- в кукурузе – *ниацитин* (ниациноген), антогонист *никотиновой кислоты*
- в мясе пресноводных рыб – *тиаминаза*, разрушает *тиамин*
- в сыре, куриных яйцах – *белок авидон*, образует стойкий комплекс с *витамином Н* (биотином – кофермент карбоксилазы)

Питаться нужно не обильно, а...

**РАЗНООБРАЗНО!!!**





## Симптоматика синдрома мальабсорбции

- У здорового человека **частота стула** может изменяться **от 3 раз в день до 3 раз в неделю**, а масса кала – **от 100 до 300 г/сут**,
- что зависит от объема остающейся в нем  $H_2O$  и неусвоенных питательных веществ.
- Около **70-80% воды** всасывается в тонком кишечнике.
- В толстой кишке всасывается **90%  $H_2O$**  и
- лишь **100-150 мл воды** выделяется с **калом**.
- **ДИАРЕЯ (понос)** – частое или однократное опорожнение кишечника с выделением жидких каловых масс.
- **ОСТРЫЙ ПОНОС** – продолжительность его не превышает **2-3 недель**.
- **ХРОНИЧЕСКИЙ ПОНОС** – его продолжительность превышает **3 недели**. Стул – систематический, обильный (**более 300г/сут**)

# ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ДИАРЕЙ

**I группа. Поносы возникающие при заболеваниях кишечника:**

**1. Инфекционные:**

- вирусные
- бактериальные, простейшие

**2. Паразитарные**

**3. Поносы при неспецифических воспалительных заболеваниях (хронические энтериты, колиты и др.)**

**4. Опухоли кишечника**

**5. Дискенетические поносы (неврогенные)**

**6. Поносы при первичной энзимопатии (мальабсорбция)**

**7. Пострезекционные**

**8. Поносы при отравлении солями тяжелых металлов (ядовитыми грибами), токсические**

**9. Медикаментозные – антибиотики широкого спектра действия, препараты железа, раувольфы, цитостатики**

**10. Поносы при пищевой аллергии.**

## ***II группа. Поносы возникающие при заболеваниях других органов и систем.***

- 1. Гастрогенные поносы.**
- 2. Поносы при панкреатитах.**
- 3. Поносы при заболеваниях печени – гепатит, цирроз печени.**
- 4. Эндокринные поносы – тиреотоксикоз, сахарный диабет.**
- 5. Метаболические поносы – амилоидоз, гиповитаминозы.**
- 6. Поносы при системных заболеваниях – склеродермия.**

# Главными патогенетическими принципами в развитии диарей является:

- нарушение соотношения между секрецией жидкости в кишечнике и ее всасыванием
- ускоренное продвижение кишечного содержимого (химуса) по кишечнику

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ДИАРЕЙ

Тип диареи	Клинико-патофизиологическая характеристика
<b>Гипер-осмолярная диарея</b>	<p>Ведущим звеном патогенеза является <b>снижение <u>абсорбции</u> воды и электролитов</b> из просвета тонкого кишечника.</p> <p>Наблюдается при:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Нарушениях пристеночного пищеварения и абсорбции:<ul style="list-style-type: none"><li>• нарушение всасывания (глутеновая энтеропатия, ишемия тонкой кишки, <b>хлоридорея</b> - генетический дефект всасывания ионов Cl<sup>-</sup> и HCO<sup>-</sup>);</li><li>• нарушение мембранного пищеварения (дисахаридазная недостаточность и др.).</li></ul></li><li>2. Нарушениях полостного пищеварения:<ul style="list-style-type: none"><li>• дефицит панкреатических ферментов (хронический панкреатит, рак поджелудочной железы);</li><li>• дефицит желчных кислот (механическая желтуха, болезни и резекция подвздошной кишки);</li><li>• энтероэнтероанастомоз, межкишечные свищи.</li></ul></li></ol> <p><b>Стул</b> – обильный (<b>полифекалия</b>), содержит большое количество остатков полупереваренной пищи (<b>стеаторея, креаторея</b>).</p> <p><b>Осмотическое давление</b> кала выше осмотического давления плазмы крови.</p>

Тип диареи	Клинико-патофизиологическая характеристика
Гипер-секреторная (гипо-осмолярная) диарея	<p>Ведущим звеном патогенеза является <b><u>повышенная секреция</u></b> кишечным эпителием <b>воды и электролитов</b>. Может быть следствием:</p> <p><b>1. Пассивной секреции при:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• увеличении <b>гидростатического давления</b> вследствие поражения лимфатических сосудов кишечника (лимфангиэктазия, лимфома, амилоидоз и др.);</li><li>• увеличении гидростатического давления вследствие правожелудочковой недостаточности.</li></ul> <p><b>2. Активной секреции</b>, обусловленной стимуляцией <b>системы аденилатциклазы</b> – цАМФ и других внутриклеточных мессенджеров. Наблюдается при:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• накоплении желчных и жирных кислот с длинной цепью;</li><li>• наличии бактериальных энтеротоксинов (холерного, кишечной палочки);</li><li>• наличии бактериальных токсинов (стафилококкового и др.);</li></ul>

## Тип диареи

## Клинико-патофизиологическая характеристика

- приеме слабительных (особенно при передозировке) – бисакодил, фенолфталеин, касторовое масло, лист сены и др.;
- повышении концентрации ряда желудочно-кишечных гормонов (серкретина, глюкогена, ВИП, серотонина и др).

**Стул** – обильный, водянистый (**обычно более 1 л**), безболезненный.

**Осмотическое давление** кала значительно ниже осмотического давления плазмы крови.

## Гипер- экссудативная диарея

Ведущим звеном патогенеза является **выход воды и электролитов («сброс»)** в просвет кишечника через **поврежденную слизистую оболочку**. Наблюдается при:

- воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона, язвенный колит);
- кишечных инфекциях с цитотоксическим действием (дизентерия, сальмонеллез);
- ишемической болезни тонкой и толстой кишок;
- энтеропатиях с потерей белка.

**Стул** – жидкий, **необильный**, часто со **слизью, кровью и гноем**.



## Тип диареи

## Клинико-патофизиологическая характеристика

### Гипо- и гипер-кинетическая диарея

Ведущим звеном является повышенная или замедленная скорость продвижения кишечного содержимого.

*Повышенная скорость продвижения кишечного содержимого отмечается при:*

- неврогенной стимуляции (синдром раздраженного кишечника, диабетической энтеропатии);
- гормональной стимуляции (серотонином, простагландинами, секретинном);
- фармакологической стимуляции (слабительными – изофенин, фенолфталеин и др.).

*Замедленная скорость продвижения кишечного содержимого отмечается при:*

- склеродермии (сочетается с синдромом бактериального обсеменения);
- синдром слепой кишки.

**Стул** – жидкий или кашицеобразный, **необильный**.

Наиболее часто диареи отмечаются у детей *первых 3 лет жизни*

Причины:

- недостаточная *кислотность* желудочного сока
- низкая *секреторная активность* желез желудка, поджелудочной железы и кишечника
- слабая *активность иммунитета* слизистых оболочек кишечника ( *эндомаммилярный иммунитет исчерпал свои возможности*)
- первичные нарушения *мальабсорбции*

# Характеристика диарей у детей

- Этиологическую роль играют: колибактерии, сальмонеллы, стафилококки, шигеллы
- У детей старше одного года *≈50% диарей обусловлены шигеллами.*

Патогенез:

1. *Прикрепление возбудителя (шигеллы) к слизистой оболочке кишечника без ее инвазии:*
  - синтезируют *эндотоксин*
  - эндотоксин усиливает *электролитную секрецию* тонкого кишечника
  - *секреторная* диарея

# Характеристика диарей у детей

(продолжение)

2. Возбудитель (*пенетрирующий*) вызывает воспалительный процесс в стенке тонкого кишечника, повреждение эндотелия, кровеносных сосудов:

- повышение *проницаемости*, увеличение *экссудации*
- *гиперэкссудативная* диарея

# Патогенез вирусных диарей

**Ротавирусы** – одна из основных причин спорадической диареи у детей младшего возраста, требующей госпитализации (*частота до 80%*)

1) Ротавирус → зрелый эпителиоцит → размножение → лизис эпителиоцита (с утратой микроворсинок) → «обнажение» слизистой оболочки → слизистая состоит из незрелых клеток → *утрата микроворсинок и секреция незрелыми энтероцитами электролитов и H<sub>2</sub>O → гиперсекреторная диарея*

**ЗАПОР** – это систематическая задержка стула более чем на **72 часа**.

**ОСТРЫЙ ЗАПОР** – это внезапное отсутствие стула в течение нескольких суток.

**ХРОНИЧЕСКИЙ ЗАПОР** – это регулярная задержка стула.

### ***КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАПОРОВ :***

- I. Первичные
- II. Вторичные
- III. Идиопатические

# ПРИЧИНЫ ЗАПОРОВ

## *I. Первичные:*

- аномалии (пороки) развития толстой кишки: мегаректум, атрезии и стенозы;
- аномалия развития нервной системы толстой кишки (болезнь Гиршпрунга).

## *III. Идиопатические:*

- инертная ободочная кишка (нарушена пропульсация);
- инертная прямая кишка (нарушено опорожнение).

## ***II. Вторичные:***

- запоры привычные: сухая или излишне перетертая пища, алкоголь, малоподвижный образ жизни;
- запоры беременных;
- болезни прямой кишки: выпадение, проктит, геморрой, опухоль, трещины, свищи и т.д.;
- болезни ободочной кишки: опухоль, синдром раздраженной кишки, спайки и т.д.;
- болезни ЦНС: рассеянный склероз, детский церебральный паралич, психогенный запор;
- болезни периферической нервной системы;
- болезни эндокринной системы: гипотериоз, сахарный диабет;
- болезни других внутренних органов, сердечная недостаточность, склеродермия;
- метаболические расстройства: гипокалиемия и гиперкальциемия;
- лекарственные препараты: анальгетики, антидепрессанты, диуретики, висмут, опиаты, снотворные, спазмолитики и др.
- токсические вещества: соли свинца, никотин.



# ПАТОГЕНЕЗ ЗАПОРОВ

- I. Алиментарный (уменьшение объема кала)
- II. Механический (нарушение кишечной проходимости)
- III. Гипо- и дискинетический (сниженная скорость продвижения кишечного содержимого)

## ***I. АЛИМЕНТАРНЫЙ (уменьшение объема кала)***

- повышенная внекишечная потеря воды (полиурия);
- уменьшение потребления воды;
- уменьшение в рационе пищевых волокон.

## ***II. МЕХАНИЧЕСКИЙ (нарушение кишечной проходимости)***

### ***• 1. Непроходимость тонкой кишки:***

- экстраорганный: спайки, увеличенные лимфатические узлы, опухоль;
- внутристеночный: дивертикулит
- внутрипросветный: рак, полип, инвагинация.

### ***• 2. Непроходимость толстой кишки:***

- экстраорганный: спайки, опухоль, переполненный мочевой пузырь;
- внутристеночный: дивертикулит, гематома;
- внутрипросветный: рак, полип, инвагинация.

### ***3. Непроходимость в области заднего прохода:***

- **экстраорганный:** спайки, фиброз, парапроктит, проктит, опухоль;
- **внутристеночный:** свищ, стеноз;
- **внутрипросветный:** опухоль, полип, трещины, геморрой.

### ***III. ГИПО- И ДИСКИНЕТИЧЕСКИЙ (сниженная скорость продвижения кишечного содержимого)***

- **аномалии развития:** долихоколон, мегаколон;
- **нарушение иннервации толстой кишки (болезнь Гиршпрунга);**
- **спастическое сокращение кишечника (псевдообструкция);**
- **метаболические расстройства;**
- **лекарственные препараты;**
- **нарушение дефекационного рефлекса;**
- **эндокринопатии;**
- **болезни внутренних органов;**
- **малоподвижный образ жизни.**

# ПАТОГЕНЕЗ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ



Условное изображение взаимоотношений между защитными механизмами и факторами агрессии в патогенезе язвенной болезни (весы Шей)





## Симптоматика синдрома мальабсорбции

# ПАТОГЕНЕЗ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА

- Язвой желудка и ДПК называют альтерацию слизистой оболочки, которая достигает подслизистого слоя. В случаях поверхностного повреждения слизистой говорят об эрозии.
- Заболевание является полиэтиологичным. Существенную роль в процессе повреждения слизистой играют факторы внутренней среды (наследственная предрасположенность, конституциональные особенности, пол – чаще мужчины), факторы внешней среды, стрессовые ситуации (нейроэндокринные заболевания).

## Патогенез

Решающим положением в возникновении данной патологии является нарушение равновесия между факторами «агрессии» и «факторами (механизмами)» защиты слизистой оболочки желудка и ДПК. Это отражено в знаменитых весах «Н. Shay». Согласно данного положения (гипотезы, теории), в качестве основного «агрессора» выступает ацидопептический фактор. Повышенная его активность может быть обусловлена 1) увеличением массы обкладочных клеток желудка, 2) избыточной их стимуляцией блуждающими нервами и гастрином, 3) с повышенным содержанием в желудочном соке «ульцерогенной» фракции пепсина – пепсина-1. Все это может привести к нарушению барьерной функции слизистой оболочки.

Но не только повышение агрессивного кислотно-пептического фактора способствует образованию язвы

II. Неадекватная пища – механические, термически, химические повреждения питательными веществами (токсический эффект), токсины и др.

III. К факторам «агрессии» относят так же желудочно-дуоденальную дискинезию, которая может привести к а) ускоренной, избыточной или нерегулярной эвакуации из желудка в ДПК кислого его содержимого с длительной ацидо-фикацией дуоденальной среды и «агрессией» кислотно-пептического фактора по отношению к слизистой луковицы ДПК. Или наоборот, б) при замедленной эвакуации наблюдается стаз (задержка) желудочного содержимого в антруме с избыточной стимуляцией гастрина; в) возможен так же рефлюкс (дуоденально-гастральный рефлюкс) дуоденального содержимого в желудок за счет антиперистальтики ДПК и «зияния» привратника с разрушением слизисто-бикарбонатного барьера желудка «детергентами» (желчными кислотами, лизоцитином) поступающими из ДПК.

- Их повреждающее действие сводится к разрушению слизистого барьера, что в 10-12 раз увеличивает ретродиффузию ионов  $H^+$ , а так же к лизису клеточных мембран с образованием с начало эрозий, а затем и язвы желудка. Но при этом имеют значение  $HCl$  и пепсин – достоверно показано, что язва образуется только в присутствии  $HCl$ . Данные повреждения способствуют развитию местного тканевого ацидоза, что стимулирует выработку гастрина, гистамина. В этой же зоне отмечается нарушение микроциркуляции – микротромбозы и в дальнейшем отек и некроз слизистой с образованием язвы.

IV. В качестве фактора «агрессии» обсуждается так же роль активации процессов свободнорадикального окисления липидов (ПОЛ). Активация ПОЛ в слизистой желудка и ДПК обусловлено тканевой гипоксией



- (так же снижается регионарный кровоток и эффективность микроциркуляции). Продукты ПОЛ, обладающие цитотоксические и антиоксидантным действием, повреждают мембраны эпителиальных клеток, что приводит к усилению их проницаемости и нарушению структурно-функциональной целостности. Отсюда → высвобождаются лизосомальные ферменты (гидролазы), обладающие мощным деструктивным потенциалом.
- V. В последнее время существенную роль в возникновении язвы отводят *Helicobacter pylori* (HP) Геликобактер пилори. Он выявляется у 70% пациентов с хроническим гастритом и язвой желудка и у 95% - с язвой луковицы ДПК.
- Патогенное действие бактерий связано с их выраженными адгезивными свойствами, выработкой цитотоксинов и ферментов (уреаза, каталаза, протеаза, липаза). Они разрушают структуру слизистого слоя, позволяя HCl и пепсин проникать к клеткам эпителия. Мощным повреждающим фактором является аммиак, образующийся в процессе жизнедеятельности бактерий под действием уреазы. Он (АМИАК) ингибирует АТФазу эпителиальных клеток слизистой оболочки, что нарушает энергетический баланс клеток. Из аммиака могут образовываться цитотоксические вещества – гидроксамин, монохлорамин. Цитотоксин 120-128 к Д-протеин вызывает дегенерацию эпителиальных клеток. РН выделяет факторы хемотаксиса лейкоцитов, обуславливая инфильтрацию слизистой оболочки нейтрофилами, лимфоцитами, моноцитами, плазматическими клетками. Эти клетки синтезируют БАВ обуславливающие дальнейшее усиление воспаления (нарушение микроциркуляции, повреждение ткани, иммунный ответ). Предложена даже концепция «протекающей крыши».

- Она предполагает – что РН активирует систему комплемента, вызывая комплементозависимое воспаление; активирует иммунокомпетентные клетки – все это повреждает эндотелиоциты желудка и ДПК, угнетается синтез и секреция гликопротеидов желудочной и дуоденальной слизи, т. е. способствует «прорыву» слизистой с усиленной ретродиффузией ионов  $H^+$  (слизистая «потекла»). Таким образом, данный микроб запускает воспалительный процесс в слизистой оболочке (против – сапрофит?!).
- На другой «чаше» весов расположены механизмы «защиты», среди которых ведущая роль принадлежит слизисто-бикарбонатному барьеру желудка и ДПК и высокой регенераторной способности клеток поверхностного эпителия.
- Слизистая оболочка желудка и ДПК образуют две «линии защиты». Первой из них является слизисто-бикарбонатный слой, который состоит из видимой (нерастворимой слизи, имеющей гелевую структуру, содержащую кислые и нейтральные гликопротеиды и воду). Желудочная слизь прочно связана с клетками поверхностного эпителия тяжами, проницающими в их протоплазму. Она обладает обволакивающим действием препятствует воздействию механических компонентов пищи. Под слоем слизи располагается слой бикарбонатов, образуя единый слизисто-бикарбонатный барьер.
- Буферная система слизи обеспечивает нейтрализацию химически активных веществ. Постоянство пепсина, его концентрация в просвете желудка поддерживается благодаря свойствам слизисто-бикарбонатного барьера: 1) ингибировать его обратную реабсорбцию, 2) частично его анактивировать.
- И так – 1 линия защиты – слизисто-бикарбонатный барьер

- 2 линия защиты – однослойный поверхностный эпителий, выполняющий свою протективную роль (функцию) благодаря высокой регенераторной способности, целостности и непрерывной возобновляемости его клеточных мембран. Мембраны эпителиальных клеток дают гидрофобный эффект, тем самым препятствуя обратной диффузии ионов  $H^+$ . При угнетении регенерации эпителия создаются условия для ослабления этой «линии защиты», т.е. возникают условия для ретродиффузии  $H^+$ -ионов.
- При достаточном образовании слизи и бикарбонатов регенерация эпителия не нарушается (даже после его повреждения, допустим  $HCl$ ). Но, это возможно при условии достаточного кровотока. В слизистой оболочке желудка и ДПК, т.е. мы сейчас переходим к рассмотрению следующего механизма защиты – III состоящего регионального кровотока и микроциркуляции.
- Суть защитных механизмов кровотока сводится к: 1) доставка  $O_2$  и бикарбонатов, 2) удаление протонов ( $H^+$ ) и токсических продуктов, диффундирующих в толщину слизистой оболочки из просвета желудка и ДПК. Любое поверхностное нарушение слизистого покрова ведет к росту локального кровотока, что стимулирует регенерацию и предотвращает рост дефекта в слизистой оболочке в глубину. Более того, при увеличении кровотока возрастает доставка щелочей, что повышает устойчивость поврежденной слизистой к  $HCl$  и снижает действие таких агрессивных средств как этанол.
- На сегодняшний день выделяют 2 механизма нарушения кровотока

- 1й – стимуляция кислотообразования усиливает кровоток в секретирующих областях и автоматически, благодаря феномену «обкрадывания» уменьшается кровоток в антральном (больше всего язвообразующем) отделе, вызывая местную преходящую ишемию.
- 2й – в зоне повреждения тканей выделяются различные БАВ – гистамин, лейкотриены, тромбоксан, фактор активации тромбоцитов, продукта ПОЛ и др. – отсюда – вазоконстрикция, стаз, нарушение целостности эндотелия, повышается проницаемость – т.е. воспалительная реакция → усугубление травмы слизистой оболочки.
- Существенную роль в поддержании оптимального кровотока слизистой, а следовательно и в образовании слизи и бикарбоната играет ПГИ2.
- Следующий механизм защиты IV.
- Противоязвенная роль ПГЕ1; ПГЕ2, синтезируемых эндотелиоцитами заключается в снижении кислородообразования и увеличении продукции бикарбоната. Они так же стимулируют слизеобразование и щелочного компонента желудочного сока, улучшают местный кровоток. ПГЕ1 подавляет действие ингибиторов синтеза белка в слизистой, что обеспечивает репаративные процессы в ней. ПГЕ2 $\beta$  обладает способностью стабилизировать мембраны лизосом, эпителия слизистой, ингибировать активность лизосомальных ферментов. Значимость данных простагландинов подтверждается и клиническими наблюдениями – у пациентов с длительно не рубцующимися язвами желудка уровень ПГЕ2 по периферии язвенного дефекта значительно ниже, чем у больных с хорошей динамикой рубцевания.

- Таким образом, уменьшение продукции местных, эндогенных ПГ (слизистой желудка и ДПК) приводит к снижению кровотока в слизистой и замедлению регенерации эпителия, что способствует беспрепятственному действию «агрессивных» факторов.
- V механизм. К факторам защиты относят так же антродуоденальное торможение. Оно обеспечивает смену желудочной фазы пищеварения на конечную фазу. По мере перехода пищевого химуса из желудка в ДПК, за счет высвобождения ряда гормонов – секретина, холецистокинина – панкреозимина, VIP и др. стимулируется поступление желчи, кишечного и панкреатического сока, богатого ферментами бикарбонатами; происходит нейтрализация желудочного сока, и, одновременно происходит торможение его выработки в желудке (своеобразный «кислотный тормоз») – он включается в норму, когда в антральном отделе желудка pH снижается до 2-2,5, в ДПК до 4,0.
- И естественно, нарушение этого механизма «защиты» продолжается выработка HCl и пепсина – опасность для слизистой оболочки.
- И так, мы с Вами выяснили, что самым агрессивным фактором «агрессии» является кислотно-пептический фактор, а среди механизмов «защиты» повышается значимость слизисто-бикарбонатной барьер и все остальные фактора агрессии и защиты как бы их усиливают или наоборот ослабляют (хотя это довольно таки условно).
- Большинство гастроэнтерологов в настоящее время кислотно-пептическому фактору отводят довольно таки скромное место (хотя бы потому, что показатели секреции у язвенных больных в среднем меньше, чем у

- здоровых лиц). Ныне внимание акцентируется на достаточности физиологических механизмов слизистой оболочки, обеспечивающих ее целостность при агрессивных влияниях.
- И вот, значительную роль в сохранении достаточности этих механизмов, высокой резистентности слизистой играют не только местные защитные механизмы, системы местной саморегуляции но и адекватные нервно-гуморальное обеспечение слизистой оболочки центральных механизмов.
- Давно уже не секрет, что образование язв желудка и ДПК связано с факторами, находящимися под управлением блуждающего нерва (повышение секреции НСІ м пепсина, изменение моторики и кровоснабжения). Показано значение нарушений допамин-эргической активности в ЦНС (лизолимб) в опосредовании язвообразования.
- Отмечена важная роль в центральной регуляции устойчивости слизистой оболочки тиролиберина, субстракции Р и др. Кортико-висцеральная теория Быкова-Курцина (1949) нарушение высшей нервной деятельности → невроты → это ведет к дезинтеграции вегетативной нервной системе → усиление парасимпатического блуждающего нерва → повышенной секреции, спазм сосудов – дистрофическим процессам в слизистой оболочке.
- Хорошо известно, что стресс сопровождается гиперпродукцию глюкокортикоидов, повышает секрецию, снижает образование слизи. Тормозят синтез белка, отсюда замедление регенерации. Определенную роль играют и наследственные факторы – семейные язвы.

- В практической работе большое значение имеют не только знание механизмов образования язвы, но понимающие причины плохого заживления их, рецидивирования. И вот здесь очень много непонятного.
- Одним из моментов, способствующий хронизации форм язвенной болезни, считают активацию местной иммунной системы.
- Ее активация связана с накоплением в дне язвы продуктов распада, микроорганизмов. По периметру язвы слизистой оболочки усиливается синтез цА и цМ (первая линия обороны). При их недостаточности возрастает продукция цG (вторая линия обороны) – это вызывает приход и активацию макрофагов. В ходе фагоцитоза иммунных комплексов высвобождаются лизосомальные ферменты, др. БАВ, которые усиливают протеолиз собственных тканевых белков – на них АТ – формируется аутоагрессия. У данных больных в крови снижается количество Т-лимфоцитов, иммуноглобулинов, титр комплемента и активность лизоцима крови