

**Казанский (Приволжский) федеральный университет**  
**Институт фундаментальной медицины и биологии**  
**Кафедра морфологии и общей патологии**

## **Патофизиология заболеваний ЖКТ**

**Лектор: доцент кафедры морфологии  
и общей патологии, к.м.н. Хакимова Д.М.**

**Казань - 2020 г.**

# *Заболевания пищевода*

## *Непроходимость пищевода*

### ➤ *Нарушение моторики пищевода*

- *Пищевод Щелкунчика* (наружный продольный слой гладкомышечных волокон сокращается раньше внутреннего циркулярного слоя)
- *Диффузный спазм* → образование дивертикулов

### ➤ *Стеноз пищевода* (фиброзное утолщение подслизистого слоя, повреждение эндотелия, атрофия мышечного слоя)

*Причины: воспаление и рубцевание*

### ➤ *Перегорodka слизистой пищевода* (выпячивание слизистой оболочки)

- **Повышенный тонус нижнего пищеводного сфинктера** (нарушения расслабления гладкомышечных волокон)
- **Гипертрофия кардии** (наследственное заболевание, для которого характерно увеличение массы циркулярных мышц нижней части пищевода с одновременным повышением их тонуса).
- **Ахалазия** (это сочетание неполного расслабления нижнего пищеводного сфинктера с повышением тонуса нижнего пищеводного сфинктера и отсутствием перистальтики пищевода).

Причины:

Первичной ахалазии – недостаточность ингибирующих нейронов в дистальном отделе пищевода

Вторичной ахалазии – диабетическая нейропатия, опухоль пищевода, амилоидоз, инфекции

**Эзофагит** – поражение слизистой оболочки пищевода воспалительного характера.

➤ ***Химический эзофагит***

*Этиология: алкоголь, кислоты, щелочи, лекарственные препараты, табачный дым.*

➤ ***Инфекционный эзофагит*** (у ослабленных лиц)

*Этиология: ВПГ, ЦМВИ, грибковая инфекция*

➤ ***Эозинофильный эзофагит*** – хроническое иммуно-антигенопосредованное заболевание, характеризующееся выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода, клинически проявляющееся дисфункцией пищевода (дисфагией).

## ➤ *Рефлюкс-эзофагит (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – ГЭРБ)*

*спонтанное, регулярно повторяющееся забрасывание в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода и появлению характерных симптомов (изжога, ретростерральная боль, дисфагия).*

*Развитию ГЭРБ способствует:*

- Снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера*
- Увеличение внутрибрюшного давления*

## ***Патогенез***

Многослойный плоский эпителий пищевода обладает резистентностью к абразивному действию пищи, но чувствителен к кислоте.

Подслизистые железы проксимального и дистального отдела пищевода, защищают слизистую оболочку, секретирруя муцин и бикарбонаты.

Постоянный тонус нижнего пищеводного сфинктера предотвращает рефлюкс кислого желудочного содержимого в пищевод.

Непосредственной причиной рефлюкс-эзофагита является длительный контакт желудочного (соляная кислота, пепсин) или дуоденального (желчные кислоты, трипсин) содержимого со слизистой оболочкой пищевода.

## ➤ *Пищевод Барретта*

является осложнением хронической ГЭРБ и характеризуется *кишечной метаплазией плоского эпителия слизистой оболочки пищевода.*

Пищевод Барретта развивается у  $\approx 10\%$  пациентов с симптомами ГЭРБ.

Диагноз «пищевод Барретта» может быть поставлен только после эндоскопического исследования с биопсией.

## ***Острый гастрит***

- *преходящее воспаление слизистой оболочки желудка.*

### *Этиология:*

- нарушение питания,
- прием лекарственных средств (аспирин),
- кишечные инфекции,
- аллергические реакции.



*Клиника:*

- *боль и тяжесть в эпигастрии,*
- *тошнота, отрыжка, рвота,*
- *слабость,*
- *снижение аппетита.*

*Характерно:*

- *острое начало,*
- *прогноз благоприятный,*
- *клинические проявления стихают в течение 3-4 дней.*

## *Патогенез*

**pH желудочного сока  $\approx 1$**

- Необходима для процесса пищеварения
- Риск повреждения слизистой оболочки желудка

## ***Механизмы, обеспечивающие защиту слизистой оболочки***

- ***Муцин***, выделяемый поверхностными клетками, образует тонкий слой слизи (кусочки пищи не соприкасаются с эпителием)
- ***Секреция бикарбонатов*** поверхностными эпителиальными клетками (тонкий слой слизи имеет нейтральную рН – 7)
- ***Развитая кровеносная сеть*** собственной пластинки слизистой оболочки желудка:
  - доставка кислорода, бикарбонатов, питательных веществ
  - удаление кислоты

- **Регенерации эпителия** - способствуют простагландины, эпидермальный фактор роста (ЭФР) и  $\alpha$ -трансформирующий фактор роста ( $\alpha$ -ТФР)
- **Иммунная защита** – обеспечивается секреторным Ig A
- **Простагландины (цитопротекторы)** - слизистая желудка продуцирует собственные простагландины (E2 и E12)
  - ингибируют выработку соляной кислоты,
  - стимулируют слизеобразование,
  - повышают уровень кровотока в слизистой оболочке,
  - повышают ее регенераторную способность

## **Факторы, нарушающие механизмы защиты слизистой оболочки**

**Снижение синтеза муцина** у лиц пожилого возраста

**Прием НПВС :**

- влияют на цитопротективные свойства простагландинов
- снижают секрецию бикарбонатов

**Инфицирование уреазасекретирующей *H. pylori*** → подавлению ионами аммония желудочных бикарбонатов

**Воздействие химических веществ, алкоголя** – прямое повреждение

**Лучевая терапия, химиотерапия** – нарушают регенерацию эпителия

## ***Острая язва желудка***

– очаговое, остро развивающееся язвенное поражение слизистой оболочки желудка

### ***Этиология:***

- Терапия с использованием НПВС
- Тяжелый психологический стресс (стрессовые язвы при шоке, сепсисе, тяжелой травме)
- Внутричерепные патологические процессы

## ***Патогенез***

- Прием НПВС → к подавлению активности циклооксигеназы



Препятствует синтезу простагландинов



- Снижение секреции бикарбонатов
- Повышение секреции кислоты
- Снижение синтеза муцинов
- Снижение кровотока

- Стресс-индуцированное сужение висцеральных сосудов



Гипоксия и снижение кровотока в слизистой оболочке желудка

➤ Язвы, ассоциированы с внутричерепной патологией → вызваны прямой стимуляцией ядра блуждающего нерва



Гиперсекреции соляной кислоты в желудке

### ***Осложнения***

- У 15-20 % пациентов наблюдаются кровотечения
- У 5 % перфорация язвы



## ***Хронический гастрит***

- хроническое воспаление слизистой оболочки, при котором симптомы менее выражены, но более постоянны.

Характерно:

- Тошнота
- Дискомфорт в верхних отделах живота
- Рвота

### ***Этиология***

- Инфицирование ***H. pylori***
- Психологический стресс, алкоголь, курение
- Повышенная кислотность
- Аутоиммунный гастрит – причина развития атрофического гастрита

## ***Хеликобактер-ассоциированный гастрит***

***Робин Уоррен и Барри Маршалл доказали бактериальную природу гастрита и язвенной болезни***

***H. Pylori*** выявляют в биоптатах практически у всех пациентов с язвенной болезнью желудка, 12 п.к. и хроническим гастритом

Заболевание проявляется в форме антрального гастрита с гиперсекрецией соляной кислоты.

## **Факторы, обеспечивающие вирулентность *H. Pylori***

- **Жгутик**, позволяющий бактерии двигаться в густой слизи
- **Уреаза**, образующая аммиак из эндогенной мочевины и повышающая в желудке уровень pH локально
- **Адгезины**, усиливающие прилипание бактерии к поверхности клеток
- **Цитотоксин-ассоциированный ген А**, который может быть вовлечен в развитие язвы или рака

## **Патогенез**

Инфицирование ***H. Pylori*** →

- увеличению секреции соляной кислоты
- нарушению нормальных защитных механизмов

*Хеликобактер-ассоциированный гастрит –*

*результат нарушения баланса между факторами защиты слизистой оболочки желудка и повреждающими эту защиту факторами.*

## ***Осложнения***

- Прогрессирование до пангастрита
  - атрофия слизистой оболочки
  - снижение секреции соляной кислоты
- Развитие кишечной метаплазии
- Развитие аденокарциномы желудка

## ***Диагностика***

- Биопсия слизистой оболочки желудка с уреазным тестом
- Бактериальный посев
- Уреазный дыхательный тест, основанный на способности бактериальной уреазы образовывать аммиак
- Серологический тест на определение антител к *H. Pylori*
- ПЦР метод определения бактериальной ДНК

## ***Язвенная болезнь***

Связана с гиперацидным хроническим хеликобактер-ассоциированным гастритом, который имеют:

- 85-100% пациентов с язвой 12 п.к.

- 65% пациентов с язвой желудка

Чаще поражается антральный отдел желудка и начальный отдел 12 п.к.

Наличие хронического гастрита помогает отличить пептические язвы от острого эрозивного гастрита и стрессовых язв.

## ***Патогенез***

Дисбаланс между повреждающими факторами и факторами защиты слизистой оболочки.

Основные причины язвенной болезни :

- Инфицирование ***H. pylori***
- Прием НПВС (прямое химическое повреждение слизистой и подавление синтеза простагландинов)



## ***Клинические признаки***

- Жжение в эпигастрии

- Постоянная ноющая боль

(боль начинается через 1-3 часа после еды , усиливается ночью, купируется раствором соды и приемом пищи)

- тошнота, рвота, отрыжка

- ЖДА

- Кровотечение

- Перфорация

## *Терапия*

- Эрадикация *H. pylori*
- Нейтрализация соляной кислоты ингибиторами протонной помпы или антагонистами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов

## ***Заболевания желчного пузыря***

### ***Желчнокаменная болезнь***

Диагностируют у 10-20% взрослого населения развитых стран.

Типы желчных камней:

- Холестериновые камни ( $\approx 90\%$  случаев) содержат более 50% кристаллического моногидрата холестерина
- Пигментные камни ( $\approx 10\%$ ) содержат кальциевые соли билирубина

## ***Факторы риска формирования холестериновых камней:***

- **возраст и пол**
  - Риск появления камней увеличивается с возрастом
  - у женщин распространенность заболевания выше в 2 раза
- **Наличие метаболического синдрома**
- **эстрогенная стимуляция (оральные контрацептивы, беременность) повышает экспрессию рецепторов печеночных липопротеинов**
- **Приобретенные заболевания – застой в желчном пузыре**
- **Наследственные факторы**
  - исследование генов, кодирующих синтез печеночных белков, известных как ABC-транспортеры, переносящие липиды желчи.

## ***Патогенез холестериновых желчных камней***

Холестерин растворим в желчи после соединения с водорастворимыми солями желчных кислот и водонерастворимыми лецитинами.

*Когда концентрация холестерина превышает  
растворяющие возможности желчи*



*Холестерин превращается в твердые кристаллы  
моногидрата холестерина*

## ***Условия образования холестериновых камней***

- Перенасыщенность холестерином желчи
- Гипокинезия желчного пузыря – способствует образованию холестеринового ядра
- Быстрое увеличение холестеринового ядра
- Секреция в желчном пузыре слизи в большом количестве, которая связывает образовавшиеся кристаллы

## ***Патогенез пигментных желчных камней***

Пигментные камни – смесь нерастворимых кальциевых солей несвязанного билирубина с неорганическими солями кальция.

### ***Факторы риска***

- Увеличение концентрации несвязанного билирубина в желчи (гемолиз)
- Бактериальная инфекция желчных путей → высвобождению микробной  $\beta$ -глюкуронидазы, которая гидролизует глюкуронид билирубина, повышая уровень несвязанного билирубина

## ***Клинические признаки***

М.б. бессимптомное течение у 70-80 %

***Боль в правом подреберье***

### ***Осложнения:***

- Холецистит
- Эмпиема
- Перфорация
- Воспаление желчных протоков (холангит)
- Обструктивный холестаз
- Некроз стенки желчного пузыря
- Карцинома желчного пузыря



## ***Острый холецистит***

- Острый калькулезный холецистит (90% всех о. холециститов)
- Некалькулезный холецистит

### ***Патогенез острого калькулезного холецистита***

#### ***1. Обструкция шейки пузыря или пузырного протока***

Химическое повреждение желчными кислотами и воспаление слизистой оболочки пузыря



Разрушение защитного слоя гликопротеинов слизистой оболочки



Эпителий подвергается прямому воздействию солей желчных кислот

**2. Растяжение стенки желчного пузыря**



Образование простагландинов



Воспаление слизистой оболочки желчного пузыря

**3. Нарушение моторики желчного пузыря и повышение давления  
желчи**



Снижение кровотока в слизистой оболочке

## ***Патогенез острого некалькулезного холецистита***

***Воспаление и отек стенки желчного пузыря***



Нарушение кровотока



Развитие ишемии

*Предрасполагающие факторы:*

- Застой желчи
- Скопление микрокристаллов холестерина (сладж желчи)
- Повышение вязкости желчи
- Образование слизи

*Факторы риска острого некалькулезного холецистита:*

- *Сепсис с гипотензией и полиорганной недостаточностью*
- *Иммуносупрессия*
- *Обширные травмы и ожоги*
- *Сахарный диабет*
- *инфекции*

## ***Клинические признаки острого холецистита***

- *Боль в правом подреберье*
- *Умеренная лихорадка*
- *Потеря аппетита*
- *Тахикардия*
- *Тошнота, рвота*
- *Гипербилирубинемия (при обструкции)*
- *Умеренный лейкоцитоз*
- *Повышение ЩФ*

## **Хронический холецистит**

- Исход рецидивирующего острого холецистита
- Самостоятельное заболевание

В 90% случаев сочетание с ЖКБ

Отличие от острого холецистита – отсутствует нарушение оттока желчи.

### **Клинические признаки**

- Повторяющийся болевой синдром в эпигастрии и правом подреберье
- Тошнота, рвота, непереносимость жирной пищи

### **Патогенез**

- повышение концентрации желчи приводит к развитию хронического воспаления, к образованию камней,
- В ≈30% наблюдений из желчи могут высеиваться микроорганизмы, обычно *E. coli* и энтерококки.

## ***Осложнения холецистита***

- Присоединение бактериальной инфекции с развитием холангита и сепсиса
- Перфорация желчного пузыря с образованием локального абсцесса
- Разрыв желчного пузыря с развитием диффузного перитонита
- Образование желчнопузырно-кишечной фистулы с дренированием желчи в петли кишки, развитие кишечной непроходимости, вызванной желчными камнями

## **Воспалительная болезнь кишечника (ВБК)**

*хроническое заболевание, возникающее в результате неадекватной активации компонентов иммунной защиты слизистой оболочки кишки*

- **болезнь Крона**
- **неспецифический язвенный колит (НЯК)**

*Различия между НЯК и болезнью Крона:*

- *Локализация поражений*
- *Морфологические проявления заболевания*



## **Патогенез**

*Установлена связь ВБК с аутоиммунными процессами*

*ВБК являются результатом :*

- Нарушения взаимодействия организма человека и кишечной микрофлоры*
- Кишечной эпителиальной дисфункции*
- Аномального иммунного ответа слизистой оболочки*

## **Генетические факторы**

*Риск заболевания повышается при наличии отягощенного семейного анамнеза.*

*У лиц с болезнью Крона выявлен ген NOD2 (нуклеотидсвязывающего домена олигомеризации 2-го типа), который и является причиной заболевания:*

- организм сложнее распознает и уничтожает патогенную кишечную микрофлору → микроорганизмы проникают в собственную пластинку слизистой оболочки кишки → запускается воспалительная реакция*

## ***Иммунный ответ слизистой оболочки кишечника***

*Существует комбинация нарушений, активирующих иммунитет слизистой оболочки и подавляющих иммунорегуляторные воздействия.*

*Возможна роль нарушений врожденного и приобретенного иммунитета.*

## ***Дефекты эпителиальных клеток***

- *Нарушения барьерной функции плотных контактов кишечных эпителиоцитов*
- *Нарушения трансэпителиального транспорта*
- *Дефект внеклеточного барьера, образованного секретлируемой слизью*

## ***Нарушение антимикробной функции эпителия***

## ***Неспецифический язвенный колит (НЯК)***

*- хроническое рецидивирующее заболевание толстой кишки, характеризующееся тяжелым диффузным язвенно-воспалительным поражением ее слизистой оболочки.*

*- Поражается ободочная и прямая кишка*

*- Вовлекается в патологический процесс только слизистый и подслизистый слой*

## ***Патогенез***

*Заболевание возникает и протекает по типу первично-хронического воспаления, с обострениями 1-2 раза в год.*

Задействованы многочисленные механизмы тканевого и клеточного повреждения:

- *Микробная обсемененность*
- *Неадекватность кровотока*
- *Нарушения нервной и гуморальной регуляции*
- *Развитие патологических иммунных реакций*

*Характерны нарушения всасывающей, секреторной, резервуарной и эвакуаторной функции толстой кишки.*

*Нарушение барьерной функции слизистой оболочки кишечника и ее способности к восстановлению*



*проникновение бактериальных агентов, которые затем запускают каскад воспалительных и иммунных реакций*



*Формируется воспалительно-некротический процесс в стенке толстой кишки*

## ***Классификация***

***По протяженности процесса различают:***

- дистальный колит (в виде проктита или проктосигмоидита);*
- левосторонний колит (поражение ободочной кишки до правого изгиба);*
- тотальный колит (поражение всей ободочной кишки с вовлечением в патологический процесс в ряде случаев терминального отрезка подвздошной кишки).*



**По выраженности клинических проявлений** различают легкое течение заболевания, средней тяжести и тяжелое.

**По характеру течения заболевания:**

- молниеносная форма;
- острая форма (первая атака);
- хроническая рецидивирующая форма (с повторяющимися обострениями, не чаще 1 раза в 6—8 мес.);
- непрерывная форма (затянувшееся обострение более 6 мес. при условии адекватного лечения).

## *Клиническая картина*

*местные симптомы:*

- *кишечные кровотечения,*
- *диарея,*
- *боль в животе,*
- *Тенезмы*

*общие проявления токсемии:*

- *лихорадка,*
- *снижение массы тела,*
- *тошнота,*
- *рвота,*
- *слабость и др.*

*Осложнения:*

*перфорация толстой кишки, острая токсическая дилатация толстой кишки (или токсический мегаколон), массивные кишечные кровотечения, рак толстой кишки.*

## ***БОЛЕЗНЬ КРОНА (гранулематозный колит).***

*Хроническое рецидивирующее заболевание кишечника, характеризующееся воспалительными и гранулематозно-язвенным поражением его различных отделов (изолированные сегментарные поражения).*

*Поражается:*

- терминальный отдел подвздошной ободочной кишки (терминальный илеит),*
- илеоцекальный клапан и слепая кишка*

**Этиология.** Придается определенное значение инфекционным и генетическим факторам, иммунологической сенсibilизации организма.

**Патогенез.**

В основе заболевания лежит региональный лимфангиит, который приводит к лимфостазу в кишечной стенке и брыжейке.

Пораженный сегмент кишки выглядит отечным, с утолщенными гиперемизированными стенками.

Поражение имеет трансмуральный характер.

Это способствует возникновению спаек и свищей, просвет кишки сужается.

## ***Клиническая картина.***

*Болезнь развивается медленно. Течение хроническое, рецидивирующее.*

*Характерны слабость, похудание, лихорадка, гипохромная анемия.*

*Часто отмечаются болевой и диспепсический синдромы.*

*Стул жидкий, часто с примесью слизи и крови.*

*Боли в животе могут быть неопределенной локализации, однако чаще — в правой подвздошной области (при терминальном илеите).*

*Могут отмечаться трещины, свищи, абсцессы. В тяжелых случаях развивается синдром нарушенного всасывания и дисбактериоз.*

### **Осложнения:**

- *перфорация,*
- *массивное кровотечение,*
- *внутренние и наружные свищи,*
- *стриктуры кишки,*
- *воспалительные инфильтраты.*