

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

**ПАТОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО
ТРАКТА**

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

Казань 2020 г.

Пищеварение – это превращение пищевых продуктов в соединения лишенные видовой специфичности, их всасывание и участие в межуточном обмене.

Недостаточность пищеварения – это состояние желудочно-кишечного тракта, при котором не обеспечивается достаточного усвоения поступающей в организм пищи.

Нарушения обработки пищи в полости рта и ее прохождения по пищеводу

Нарушение жевания

Жевание - это механический процесс измельчения пищи в ротовой полости, выполняемый височно-нижнечелюстными суставами, а также зубами, наличие которых определяет площадь жевательной поверхности.

Кариес - это индуцированное бактериями прогрессирующее разрушение минеральных и органических компонентов наружной эмали и расположенного под ней дентина и основная причина потери зубов.

Пародонтоз - это тяжелое заболевание полости рта, при котором возникают дистрофические изменения пародонта, что влечет за собой расшатывание и выпадение зубов.

Нарушение жевания связано с **уменьшением количества зубов**, которые испытывают функциональную перегрузку. Это приводит к деформации зубных рядов и прикуса, что еще больше усугубляет расстройство жевания.

Нарушение жевания возникает при **патологии жевательной мускулатуры**. Ее функция страдает при инфекциях, нарушениях иннервации, травмах, огнестрельных ранениях.

На процесс жевания влияют и **нарушения в височно-нижнечелюстных суставах**, которые возникают, например, при ревматоидном артрите.

Воспалительные процессы в полости рта - пульпиты, стоматиты, гингивиты нарушают процесс жевания.

Нарушение слюноотделения

Секреция слюны важна:

- для акта глотания,*
- для смачивания и формирования пищевого комка.*

В слюне содержится муцин (гликопротеин слюны), обволакивающий пищевой комок, амилаза, участвующая в переваривании углеводов, лизоцим обладает бактерицидным действием.

Секреция слюны необходима и для очищения полости рта, что предотвращает скопление бактерий.

Значение pH полости рта около 7.

Увеличение слюноотделения (гиперсаливация) возникает в результате непосредственной или рефлекторной стимуляции центра слюноотделения в продолговатом мозгу или секреторных нервов слюнных желез.

Причины гиперсаливации:

- поражение центральной нервной системы,
- воспалительные процессы в полости рта,
- заболеваниях пищевода (рефлюкс-эзофагит),
- токсикоз беременных.

Объем слюны, выделяемой за сутки, составляет 1000 мл и более, и около 90% ее вырабатывается околоушными (выделение серозного секрета с малым количеством органических компонентов) и подчелюстными железами (выделение смешанного секрета - серозные и слизистые компоненты).

Уменьшение слюноотделения (гипосаливация) может происходить при патологических процессах в тканях слюнных желез (силаденит, опухоли).

Воспаление слюнных желез (**силаденит**) обычно связано с наличием в протоке одной из них слюнного камня (**сиалолитиаз**).

При уменьшении или прекращении секреции слюны развивается **ксеростомия** - сухость в полости рта.

Причины ксеростомии:

- эмоциональный стресс,
- некоторые лекарственные препараты (атропин, антигистаминные средства, трициклические антидепрессанты)
- облучении полости рта (связано с атрофией слюнных желез).

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

рН желудочного сока ≈ 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 α -трансформирующий фактор роста (α -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)
- Внутрочерепные 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.

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

Нарушения пищеварения в желудке

Нарушение секреторной функции желудка включает в себя изменения количества желудочного сока, кислотности, образования пепсина и слизи.

Гастрин, вырабатываемый G-клетками желудочно-кишечного тракта, стимулирует:

- выделение HCl и ферментов желудка,*
- усиливает кровообращение желудка (является трофическим гормоном),*
- усиливает моторику антрального отдела желудка, стимулирует выделение инсулина.*

Основными стимуляторами секреции соляной кислоты в желудке, кроме гастрина, являются гистамин и ацетилхолин.

Желудок выделяет до 2 л жидкости в сутки. Количественные изменения секреции желудочного сока:

- увеличение (**гиперсекреция**)*
- уменьшение (**гипосекреция**).*

Изменения выработки соляной кислоты париетальными клетками:

- повышение (**гиперхлоргидрия**)*
- понижение (**гипохлоргидрия**)*

Пепсиноген вырабатывается главными клетками, расположенными в трубчатых железах преимущественно дна и тела желудка.

Нарушение двигательной функции желудка

В норме движения желудка выражаются в виде:

- **перистальтики** - волнообразного сокращения стенки желудка, которое продвигает пищу от кардиального к пилорическому отделу,
- **перистолы** - тонического напряжения мускулатуры, которое способствует размельчению пищи.

При патологических состояниях перистальтика желудка может быть усиленной (**гипертонус**) либо ослабленной (**гипотонус, атония**).

Расстройства эвакуации: ускорение или замедление.

Причины:

Нарушения нервной регуляции двигательной функции желудка

- усиление влияния *n. Vagus* ↑ моторную функцию
- активация симпатической нервной системы ↓

Расстройства гуморальной регуляции желудка

Патологические процессы в желудке

Дуоденогастральный рефлюкс – обратное движение химуса в желудок во время сокращения двенадцатиперстной кишки.

- Снижение секреции соляной кислоты
- Дефицит образования гастрина
- Избыток холецистокинина



- Снижение тонуса гладкой мускулатуры желудка
- Недостаточность пилорического сфинктера

Поступление щелочного содержимого из 12 п.к. вызывает:

- *Нарушение слизистого барьера*
- *Увеличение проницаемости слизистой желудка*
- *Альтерация клеток слизистой протеолитическими ферментами кишечника*
- *Дистрофии и некроз бокаловидных клеток*
- *Возможно развитие кишечной метаплазии*

Нарушения пищеварения в кишечнике

Пищеварение в тонкой кишке обеспечивает деполимеризацию питательных веществ до стадии, в которой они всасываются в кровь и лимфу.

*Пищеварение в тонкой кишке сначала происходит в ее полости (**полостное пищеварение**), а затем в зоне кишечного эпителия с помощью ферментов, фиксированных на его микроворсинках, и в гликокаликсе (**пристеночное пищеварение**).*

Полостное и пристеночное пищеварение осуществляется кишечными ферментами и ферментами поджелудочной железы.

Нарушение секреторной функции тонкого кишечника (целиакия)

Кишечный сок содержит более 20 ферментов.

Нарушение секреторной функции обусловлено энзимопатиями (врожденными и приобретенными).

Целиакия – врожденное заболевание, характеризующееся непереносимостью продуктов из злаков, сопровождаемое изменениями слизистой оболочки кишок и синдромом нарушения всасывания – мальабсорбции.

Заболевание связано с врожденным дефицитом пептидазной системы, расщепляющей белки – проламины злаковых.

Нарушение полостного и пристеночного пищеварения

Нарушение полостного пищеварения зависит от расстройств выделения панкреатического сока и желчи в 12 п.к.

Отсутствие (ахолия) или недостаточное поступление (гипохолия) желчи.

Причины:

- Нарушение проходимости желчных путей***
- Поражения паренхимы печени***
- Расстройства регуляции образования и выделения желчи***

Последствия:

- Нарушается переваривание жиров***
- Снижается перистальтика кишок***

Нарушение секреции панкреатического сока

Причины:

- *Закупорка или сдавление протока поджелудочной железы*
- *Острый или хронический панкреатит*
- *Нарушение нервно-гуморальных механизмов регуляции секреции*

Последствия:

- ***Стеаторея*** – *выделение непереваренного жира с калом*
- *Нарушение переваривания белков*
- *Нарушение расщепления крахмала*

Пристеночное пищеварение осуществляется ферментами, фиксированными на поверхности исчерченной каймы, образованной микроворсинками столбчатых клеток кишечных ворсинок.

Причины расстройства пристеночного пищеварения:

- *Нарушение структуры ворсинок и структуры поверхности столбчатых клеток*
- *Изменение ферментативного слоя кишечной поверхности*
- *Расстройства перистальтики*

Нарушение всасывательной функции кишок, синдром мальабсорбции

Причины:

- *Ослабление полостного пищеварения*
- *Нарушение двигательной функции кишок и подвижности ворсинок*
- *Расстройства кровообращения*

Синдром мальабсорбции – селективного нарушения всасывания одного или нескольких питательных веществ.

Врожденная (первичная) мальабсорбция – генетический дефицит ферментов.

Приобретенная (вторичная) мальабсорбция

Причины: недостаточное расщепление пищи в желудке и кишечнике, нарушение пристеночного пищеварения, энтерит, кишечная непроходимость, резекция тонкого кишечника, атрофия слизистой оболочки кишечника.

Нарушение двигательной функции кишечника

проявляются в ускорении или замедлении перистальтики и чередовании этих процессов.

Моторная активность кишечника возбуждается через парасимпатические нервные волокна.

Торможение моторной активности кишечника происходит под влиянием симпатических волокон.

Ускорение перистальтики. В результате ускорения перистальтики пищевая кашица продвигается по кишечнику быстрее и развивается **понос** (*diarrhoea*).

Диарея может быть острая (не превышает 2-3 недели) и хроническая (длится 4-6 недель и более), инфекционная и неинфекционная, воспалительная и невоспалительная.

Замедление перистальтики.

*При замедлении перистальтики тормозится продвижение пищевого химуса по кишечнику, и развиваются **запоры** (obstipatio).*

Проктогенные запоры - обусловленные патологическими процессами в анальной области прямой кишки (геморрой, трещины заднего прохода и перианальные абсцессы).

Старческие запоры - связанные с атонией кишечника.

Запоры эндокринного происхождения - дискинезия кишечника у женщин во время беременности, после родов, в климактерическом периоде.

По характеру двигательных нарушений выделяют:

- гиперкинетические запоры

возникают при спазме стенки кишки, затрудняющем продвижение пищевого химуса по кишечнику;

- гипокинетические запоры

возникают при изменении объема кишечного содержимого, состава кишечной микрофлоры, расстройстве желудочно-кишечного рефлюкса, что приводит к ослаблению пропульсивной моторики

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 β -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

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

Патология печени

Функции печени:

Метаболическая функция

- синтез аминокислот и важнейших белков: всех альбуминов и некоторых глобулинов крови, почти всех факторов свертывания крови, транспортных белков;
- обмен липидов, который тесно связан с выделением желчи, необходимой для расщепления и всасывания жиров в кишечнике (синтез триглицеридов, фосфолипидов, холестерина, желчных кислот, кетоновых тел);
- обмен углеводов: галактоза и фруктоза в печени превращаются в глюкозу, идет синтез и распад гликогена, окисление глюкозы, образование глюкозы из некоторых аминокислот, синтез молочной, пировиноградной и глюкуроновой кислот.

Поддержание и коррекция кислотно-основного состояния

- печень служит поставщиком протеинового буфера крови, поддерживает нормальный уровень аммиака в крови.

Экскреторная функция печени

- это образование и выделение желчи в кишечник.

Участие печени в пигментном обмене

- захват из крови неконъюгированного (*несвязанного, непрямого*) билирубина, образовавшегося в ретикулоэндотелиальной системе из гемоглобина при разрушении эритроцитов, конъюгации его с глюкуроновой кислотой и экскреции в желчь в форме конъюгированного (*связанного с глюкуроновой кислотой, прямого*) билирубина.

Детоксицирующая функция печени

- обезвреживание ряда токсических продуктов как эндогенного, так и экзогенного происхождения (фенол, скатол, индол и т.п., образующихся под действием микробной флоры в кишечнике; аммиак в печени превращается в нетоксичную (до определенных пределов) мочевины, которая с мочой выводится из организма.);
- под действием алкогольдегидрогеназы митохондрий гепатоцитов этиловый спирт превращается в альдегид с последующим его окислением;
- путем гидролиза подвергается детоксикации ряд лекарственных веществ;
- в печени метаболизируют многие гормоны: глюкокортикоиды, альдостерон, АДГ, эстрогены, инсулин, тироксин.

Барьерная функция печени

- осуществляется за счет защитного действия клеток Купфера, которые путем фагоцитоза удаляют из крови микроорганизмы, их токсины, антигены, иммунные комплексы, жировые капли, отжившие клетки крови и т.д.
- 95% веществ с антигенными свойствами обезвреживается купферовскими клетками печени.

Патофизиология печени

Функции печени:

Метаболическая функция

- синтез аминокислот и важнейших белков: всех альбуминов и некоторых глобулинов крови, почти всех факторов свертывания крови, транспортных белков;
- обмен липидов, который тесно связан с выделением желчи, необходимой для расщепления и всасывания жиров в кишечнике (синтез триглицеридов, фосфолипидов, холестерина, желчных кислот, кетоновых тел);
- обмен углеводов: галактоза и фруктоза в печени превращаются в глюкозу, идет синтез и распад гликогена, окисление глюкозы, образование глюкозы из некоторых аминокислот, синтез молочной, пировиноградной и глюкуроновой кислот.

Поддержание и коррекция кислотно-основного состояния

- печень служит поставщиком протеинового буфера крови, поддерживает нормальный уровень аммиака в крови.

Экскреторная функция печени

- это образование и выделение желчи в кишечник.

Участие печени в пигментном обмене

- захват из крови неконъюгированного (*несвязанного, непрямого*) билирубина, образовавшегося в ретикулоэндотелиальной системе из гемоглобина при разрушении эритроцитов, конъюгации его с глюкуроновой кислотой и экскреции в желчь в форме конъюгированного (*связанного с глюкуроновой кислотой, прямого*) билирубина.

Детоксицирующая функция печени

- обезвреживание ряда токсических продуктов как эндогенного, так и экзогенного происхождения (фенол, скатол, индол и т.п., образующихся под действием микробной флоры в кишечнике; аммиак в печени превращается в нетоксичную (до определенных пределов) мочевины, которая с мочой выводится из организма.);
- под действием алкогольдегидрогеназы митохондрий гепатоцитов этиловый спирт превращается в альдегид с последующим его окислением;
- путем гидролиза подвергается детоксикации ряд лекарственных веществ;
- в печени метаболизируют многие гормоны: глюкокортикоиды, альдостерон, АДГ, эстрогены, инсулин, тироксин.

Барьерная функция печени

- осуществляется за счет защитного действия клеток Купфера, которые путем фагоцитоза удаляют из крови микроорганизмы, их токсины, антигены, иммунные комплексы, жировые капли, отжившие клетки крови и т.д.
- 95% веществ с антигенными свойствами обезвреживается купферовскими клетками печени.

По этиологии различают:

1. **Инфекционное поражение печени:** вирусы, простейшие, гельминты, бактерии, грибы.
2. **Токсическое поражение печени:** действие гепатотоксических веществ, к которым относятся: полициклические ароматические углеводороды, хлор- и фосфорорганические пестициды, этанол и его суррогаты, фенолы, соединения фосфора, соли тяжелых металлов, четыреххлористый углерод, токсины растительного происхождения (токсины бледной поганки и др.), многие гепатотоксические лекарственные препараты: средства для наркоза (хлороформ), снотворные (хлоралгидрат), психотропные (аминазин), ненаркотические анальгетики (индометацин, парацетамол), антибиотики (тетрациклин, эритромицин и др.), противотуберкулезные препараты и т.д.
3. **Физические воздействия:** радиация, механические повреждения.

4. **Алиментарные факторы:** повышение потребления животных жиров, дефицит липотропных факторов и белков.
5. **Нарушение печеночного кровотока:** локальные (тромбоз печеночной артерии, воротной вены, цирроз печени) и системное (хроническая застойная сердечная недостаточность).
6. **Эндокринные расстройства,** сопровождающиеся нарушением обмена веществ (сахарный диабет, тиреотоксикоз и др.).
7. **Опухоли** (первичные и метастазы).
8. **Врожденные дефекты:** аномалии развития печени, нарушение метаболизма (гликогенозы), наследственные ферментопатии.
9. **Аутоиммунные процессы** в печени.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Гепатомегалия (увеличение печени) - наиболее частый симптом болезней печени. Обусловлен: дистрофией гепатоцитов, лимфомакрофагальной инфильтрацией при острых и хронических гепатитах, развитием регенераторных узлов и фиброза при циррозах.

Гепатолиенальный синдром - сочетанное увеличение печени и селезенки, обусловленное общей связью с воротной веной, общим лимфооттоком, общей иннервацией, а также принадлежностью к единой системе мононуклеарных фагоцитов.

Гиперспленизм - синдром, выражающийся усилением и извращением функции селезенки по удалению разрушенных тромбоцитов, гранулоцитов и эритроцитов. Повышенное разрушение полноценных клеток крови проявляется лейкопенией, тромбоцитопенией и анемией.

Астеновегетативный синдром - этот синдром проявляется слабостью, подавленным настроением, раздражительностью, бессонницей, снижением работоспособности и может указывать на печеночноклеточную недостаточность.

Диспепсический синдром - плохой аппетит, тошнота, тяжесть в эпигастрии, отрыжка, вздутие живота, запоры могут быть обусловлены печеночноклеточной недостаточностью, внутри- и внепеченочным холестазом, портальной гипертензией.

Геморрагический синдром, который проявляется появлением петехиальной сыпи и кровоизлияний в кожу. Развитие синдрома обусловлено: снижением синтеза в гепатоцитах факторов свертывания крови (I, II, V, VII, IX, X, XIII); уменьшением количества тромбоцитов вследствие гиперспленизма.

Портальная гипертензия

- повышение давления в бассейне воротной вены, обусловленное нарушением кровотока либо в портальной, либо в печеночной, либо в нижней полой венах.

Различают *три формы портальной гипертензии*:

- 1) подпеченочный блок, обусловленный врожденной аномалией портальной вены либо ее сдавлением, в результате чего повышается давление в портальной вене;
- 2) надпеченочный блок, развивающийся вследствие тромбоза печеночных вен; сдавления печеночных вен;
- 3) внутрипеченочный блок, который связан с диффузными заболеваниями печени. В 70% случаев причиной возникновения этого блока является цирроз печени.

Следствием портальной гипертензии

является формирование феномена шунтирования между воротной веной и системой нижней полой вены вне печени (*порто-кавальные шунты*).

Три основные локализации таких шунтов:

- *кожные анастомозы в области пупка,*
- *анастомозы в нижней трети пищевода,*
- *геморроидальные вены.*

Симптомы и синдромы портальной гипертензии:

- **гепатомегалия,**
- **спленомегалия или гиперспленизм,**
- **понижение питания** (человек с тонкими, худыми конечностями и большим за счет асцита животом имеет фигуру “паука”);
- **варикозное расширение вен** нижней трети пищевода, желудка, геморроидальных вен, вен передней брюшной стенки (*симптом “голова медузы”*);
- **геморрагический синдром** (кровотечение из варикозно-расширенных вен является одной из самых частых причин смерти больных),
- **асцит,**
- **интоксикация.**

Асцит

- накопление жидкости в брюшной полости. Наиболее часто встречается при циррозе печени.

Факторы:

1. Портальная гипертензия, при которой повышается как синусоидальное гидростатическое давление, вызывающее транссудацию плазменного фильтрата через стенки синусоидов в пространство Диссе, так и гидростатическое давление во всех венозных сосудах печени.
2. Понижение онкотического давления плазмы вследствие понижения синтеза альбуминов в печени.
3. Усиление лимфообразования вследствие блокады венозного оттока с развитием динамической лимфатической недостаточности.

4. Гиперальдостеронизм, обусловленный активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) вследствие ухудшения почечного кровотока, а также понижением инактивации альдостерона в печени и снижением его клиренса.
5. Стимуляция выработки АДГ (вазопрессина), обусловленная (относительно) сниженным эффективным внутрисосудистым объемом крови, гиперосмоляльностью плазмы за счет задержки натрия.

Болевой синдром и чувство тяжести в правом подреберье

возникают вследствие растяжения фиброзной оболочки печени и бывают при остром вирусном гепатите, застойной сердечной недостаточности, внепеченочном холестазае.

Холестаз

– это синдром, характеризующийся недостаточным выделением в кишечник, накоплением в желчных протоках и возможным попаданием в кровь всех или отдельных компонентов желчи.

По механизму развития может быть:

- **внутрипеченочный (первичный)** - при повреждениях самой печени, например, при гепатитах, холангиолитах, при повышении проницаемости желчных капилляров, при сгущении желчи и т.п.
- **внепеченочный (вторичный)** – при нарушении проходимости общего желчевыводящего протока.

Ахолия – это синдром, обусловленный отсутствием или уменьшением (гипохолия) желчи в кишечнике в результате первичного или вторичного холестаза.

Холемия – (*дословно – желчь в крови*), это синдром, характеризующийся увеличением в крови желчных кислот и их солей вследствие внутрипеченочного или внепеченочного холестаза.

Клинические проявления холестаза:

- ахоличный (светлый) кал,
- стеаторея содержания непереваренных жиров,
- темная моча,
- желтуха с зудом кожи, или только зуд.

Печеночно-клеточная недостаточность

– это синдром, который характеризуется ослаблением метаболической, детоксикационной и барьерной функций печени.

Изменение углеводного обмена характеризуется **гипогликемией** (уменьшение запасов гликогена в печени, ослабление процессов гликогенолиза и глюконеогенеза).

Изменение белкового обмена характеризуется **уменьшением** в крови **альбуминов** → к гипергидратации и отекам,

Диспротеинемия приводит к снижению альбумино-глобулинового (А/Г) коэффициента, увеличению СОЭ.

Характерно увеличение в крови аминокислот (**гипераминоацидемия, аминоацидурия**), аммиака.

Нарушается синтез важнейших факторов свертывания крови → развитие геморрагического синдрома.

Маркером тяжести гепато-целлюлярной недостаточности может служить *протромбиновый индекс крови.*

Чем ниже протромбиновый индекс (ПТИ), тем тяжелее патология печени.

Нарушение синтеза в печени транспортных белков:

- *уменьшение синтеза трансферрина → ЖДА*

Дисбаланс гормонов:

- *нарушения метаболизма гормонов в печени,*
- *нарушение синтеза транспортных белков.*

Изменение жирового обмена характеризуется нарушением синтеза и окисления триглицеридов, фосфолипидов, липопротеидов, холестерина, желчных кислот и кетоновых тел.

Ослабление антитоксической функции печени:

- нарушение обезвреживания НКБ, аммиака, токсических продуктов (ароматические углеводороды, нитробензол, индол, скатол, фенол), многих лекарств (сульфаниламидов, сердечных гликозидов и др.).

Ослабление функции печеночных макрофагов (клеток Купфера) приводит к ***ослаблению барьерной функции:***

- в кровь попадают не обезвреженные микробы и их токсины, антигены и иммунные комплексы
- *снижение устойчивости к инфекции, развитие аллергических и иммунных заболеваний.*

В тяжелом случае может развиваться ***токсемия*** (лейкоцитоз, лихорадка, гемолизом эритроцитов, почечная недостаточность)

Причины печеночной недостаточности:

- Внезапное и массивное разрушение клеток печени
- Терминальная стадия прогрессирующего хронического повреждения печени

Печеночная недостаточность развивается при утрате 80-90% функциональной активности печени.

Патогенетические формы печеночной недостаточности:

- экскреторная (холестатическая),
- гепато-целлюлярная (при воспалении, дистрофии, некрозе печени, энзимопатиях),
- сосудистая (при нарушении местного или общего кровообращения),
- смешанная.

Острое повреждение печени

Характерен массивный некроз печени

Причины:

- Лекарственные препараты (парацетамол, рифампицин, изониазид, антидепрессанты)
- Ядовитые грибы
- Вирусные гепатиты

Хроническая болезнь печени - это исход хронического гепатита → цирроз печени

Осложнения печеночной недостаточности

- Печеночная энцефалопатия

Нарушения передачи нервных импульсов в ЦНС связаны с повышением содержания в крови и ЦНС аммиака, который нарушает работу нейронов

- Гепаторенальный синдром - форма почечной недостаточности

Нарушения: задержка Na, жидкости
снижение перфузии почек
снижение СКФ
повышение креатинина

- Гепатопульмональный синдром

Характеризуется клинической триадой:

- Хроническая болезнь печени
- Расширение внутрилегочных сосудов
- Гипоксемия (в результате изменения ВПО при нарушении перфузии легких)

Желтухи

Причины:

- Избыточная продукция билирубина
- Гепатиты
- Препятствие оттоку желчи

Нарушение образования желчи:

- Окрашивание кожи (желтуха) и склер (иктеричность)

Билирубин – конечный продукт разрушения гема

85% - разрушения стареющих Er в селезенке, печени, костном мозге

15% - продукт обмена печеночного гема

Гем под воздействием гемоксигеназы превращается в биливердин.

Затем восстанавливается до билирубина.

Попадает в кровь и связывается с альбумином.

В печени комплекс билирубин-альбумин захватывается гепатоцитами в области синусоида.

Затем происходит конъюгация с молекулами глюкуроновой кислоты с образованием нетоксичного глюкуронида билирубина и выделение его в желчь.

Основная часть глюкуронида билирубина деконъюгируется в кишечнике и распадается с образованием бесцветных уробилиногенов.

Уробилиногены и неразрушенный V_i выводятся с калом.

Небольшая часть уробилиногена выводится с мочой.

В крови содержится и оценивается билирубин двух видов:

- непрямой (свободный, неконъюгированный, нерастворимый) – токсичный. Появляется сразу после распада эритроцитов. В норме его содержание не превышает 17 мкмоль/л.
- прямой (связанный, конъюгированный, растворимый). Образуется в печени после соединения с глюкуроновой кислотой. Он уже нетоксичен и безвреден для организма. В норме содержится до 2,5 мкмоль/л

Нормальный уровень общего билирубина 3,4 - 17,1 мкмоль/л

Желтуха проявляется при повышении уровня общего билирубина выше 35-50 мкмоль/л!!!

Причины желтухи

1. Увеличение образования внепеченочного билирубина

- Гемолитическая анемия
- Всасывание крови при внутренних кровотечениях
- Неэффективный эритропоэз

2. Снижение захвата билирубина печенью

- Повреждение трансмембранных транспортных систем лекарствами
- Синдром Жильбера (снижение активности фермента, который конъюгирует билирубин с глюкуроновой кислотой и образуется глюкуронид билирубина)

3. Нарушение конъюгации билирубина

- Физиологическая желтух новорожденных
- Диффузные заболевания печени

4. Снижение экскреции билирубина гепатоцитами

- Дефицит канальцевых трансмембранных транспортных систем

5. Нарушение оттока желчи.

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

- хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся нарастающей печеночной недостаточностью, обусловленной дистрофией печеночных клеток, рубцовым сморщиванием и перестройкой нормальной архитектоники печени, приводящей к образованию структурно аномальных узлов.

Основные причины:

- Злоупотребление алкоголем
- Вирусные гепатиты
- Неалкогольный стеатогепатит
- Болезни желчевыводящих путей

Патогенез цирроза печени

- Гибель гепатоцитов
- Накопление внеклеточного матрикса
- Ремоделирование сосудов

Механизм развития фиброза

- пролиферация звездчатых клеток печени и превращение их в клетки, синтезирующие компоненты соединительной ткани
- трансформация в миофибробласты, вырабатывающие цитокины, факторы роста и вазоактивные факторы

Факторы, активирующие звездчатые клетки:

- Хроническое воспаление → выработке цитокинов, TNF, IL -1 β , продукты перекислого окисления липидов
- Цитокины и хемокины, выделяемые клетками Купфера, эндотелиоцитами, гепатоцитами
- Повреждение внеклеточного матрикса
- Прямая стимуляция звездчатых клеток токсинами

Клинические признаки:

- Отсутствие аппетита
- Снижение массы тела
- Слабость
- Признаки печеночной недостаточности

Причины летального исхода:

- Прогрессирующая печеночная недостаточность
- Осложнения, связанные с портальной гипертензией
- Развитие гепатоцеллюлярной карциномы

Гепатиты

Гепатиты – воспалительные заболевания печени.

По этиологии различают:

- 1) Инфекционные гепатиты (вирусные, бактериальные, паразитарные).
- 2) Токсические гепатиты (алкогольный, лекарственный, при отравлении различными химическими веществами).
- 3) Аутоиммунный гепатит.
- 4) Лучевой гепатит (лучевая болезнь).

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 и 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 секретиремой 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 кишечного тракта, характеризующееся воспалительными и гранулематозно-язвенным поражением его различных отделов (изолированные сегментарные поражения).

Поражается:

- терминального отдела 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.*