

**Джозеф М. Хендерсон**

# **ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ**

Перевод с английского канд. мед. наук **Т. Д. Власова**

Редактор докт. мед. наук **В. Ю. Голофеевский**  
Под общей редакцией акад. **Ю. В. Наточина**



**БИНОМ • Москва**



НЕВСКИЙ ДИАЛЕКТ. Санкт-Петербург

**1997**



## **ВВЕДЕНИЕ**

6  
Проф.Джозеф М. Хендерсон 7

## **ГЛАВА 1. ОЦЕНКА И ЗНАЧЕНИЕ БОЛИ В ЖИВОТЕ**

7  
Клинический пример 7  
Анатомия и физиология 8  
*Висцеральные сенсорные пути* 8  
Стимулы абдоминальной боли 9  
Теория входящего контроля боли 9  
Клинические корреляции 11  
Клиническая оценка и значение 12  
Дифференциальный диагноз 14  
Лечение 15

## **ГЛАВА 2. ДИСФАГИЯ, БОЛИ В ГРУДИ И ГАСТРОЭЗОФАГАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС**

16  
Физиология глотания 16

Клинические корреляции пищеводной дисфункции	22
Клиническая оценка	25
Клинический случай	28

## **ГЛАВА 3. ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ 33**

Патофизиология	33
Повреждающие факторы	36
Клинические корреляции	38
Признаки и симптомы	39
Дифференциальный диагноз	39
Терапия	39
Ингибиторы кислоты / Нейтрализующие препараты	39
Препараты, не влияющие на кислотность	40
Хирургическое лечение язвенной болезни	40
Синдром Золлингера-Эллисона	41
Клинические проявления	41
Локализация опухоли	42
Дифференциальная диагностика	42
Направления лечения	42
Клиническое обследование	44
Визуализация язвы	45
Исследование кислотности желудочного сока	47
Локализация опухоли при синдроме Золлингера-Эллисона	47
Клинический случай	48
Дифференциальная диагностика	49
Диагностический план	49
План лечения	49
Язва двенадцатиперстной кишки	50
Язва желудка	50
Гастрит, дуоденит	50
Диспепсия, вызванная лекарствами	50
Неязвенная диспепсия	50
Рефлюкс-эзофагит	50
Гастродуodenальная опухоль	50
Болезнь Крона	50
Болезни билиарного тракта	50
Заболевания поджелудочной железы	50
Скелетно-мышечные нарушения	50
Заключение	51

## **ГЛАВА 4. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ТОШНОТЫ И РВОТЫ 51**

Терминология	52
Патофизиология	52
Акт рвоты	54
Метаболические последствия рвоты	56
Последствия повторных актов рвоты	56
Клинические корреляции	57
Функциональная непроходимость	59
Нарушение эвакуаторной функции желудка	59
Нарушение моторики тонкой кишки	59
Нарушения центральной нервной системы	60
Тошнота и рвота при беременности	61
Клиническое обследование	62
Оценка скорости опорожнения желудка	63
Манометрия	64
Электрогастрография	64
Клинический случай	64
Заключение	66

## **ГЛАВА 5. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ДИАРЕИ 66**

Патофизиология	67
Пассивный транспорт воды	71
Секреторные клетки	74
Пероральная регидратация	79

<i>Наследственные нарушения электролитного транспорта</i>	80
Диарея в клинике	80
<i>Острая и хроническая диарея</i>	80
Острая диарея	80
Хроническая диарея	81
<i>Осмотическая и секреторная диарея</i>	81
<i>Моторика</i>	91
Диарея и колит, вызванные применением антибиотиков	93
<i>Клиническая оценка</i>	94
Содержание электролитов в стуле	94
Перфузионное исследование тонкой кишки	95
Содержание жиров в стуле	96
β-каротин и D-ксилоза	96
Водородный дыхательный тест	97
Эндоскопическое исследование сигмовидной кишки	97
Исследование нейроэндокринной системы	97
Культуры микроорганизмов кала / Паразиты и их яйца	97
Клинический случай	98
Заключение	100

## **ГЛАВА 6. МАЛЬАБСОРБЦИЯ** 100

Патофизиология	100
<i>Переваривание</i>	100
Жевание и слюноотделение	100
Кислота и пепсин желудка. Измельчение и перемешивание пищи	101
Секреция желчи	106
Панкреатическая секреция	107
Всасывание в кишечнике	108
<i>Общая физиология всасывания в кишечнике</i>	109
Кишечные ворсинки и микроворсинки	109
Основные механизмы всасывания и транспорта веществ	111
<i>Частная физиология всасывания в кишечнике</i>	113
Всасывание воды и электролитов	113
Всасывание аминокислот	114
Всасывание углеводов	116
Всасывание жиров	117
Всасывание витаминов и минеральных веществ	120
Признаки и симптомы мальабсорбции	123
Диарея	123
Снижение массы тела	124
Потеря белков	124
Дефицит витаминов	125
Клинические корреляции	125
<i>Недостаточность желчных кислот</i>	126
Заболевания печени	126
Обструкция желчевыводящих путей	126
Дисбактериоз	126
Заболевания / Резекция подвздошной кишки	126
<i>Нарушения функций желудка</i>	127
Постгастрэктомический синдром	127
Злокачественная анемия/Ахлоргидрия	128
Ваготомия	128
<i>Патология слизистой оболочки кишечника</i>	129
Целиакия(спру)	129
Тропическая спру	131
Ишемическая энтеропатия	131
Лучевая(радиационная)энтеропатия	131
Другие заболевания	132
Непереносимость лактозы	132
Синдром короткой кишки	132
Протеинтерсяющая энтеропатия	132
Клинические тесты	133
Анализы крови	133
Выявление жира в стуле	135
Водородный дыхательный тест	135

Д-ксилозный тест	136
Рентгенологическое исследование тонкой кишки	136
Биопсия тонкой кишки	136
Тест Шиллинга	136
Дыхательный тест для оценки содержания желчных кислот	137
Оценка $\alpha_1$ -антитрипсина в кале	137
Клинический пример	137
Заключение	140

## **ГЛАВА 7. ЖЕЛТУХА И НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ** 140

Введение	140
Патофизиология	140
Метаболизм лекарств	142
Лабораторные тесты	148
Маркеры холестаза	148
Оценка синтетической функции печени	149
Клинические корреляции	153
Гемохроматоз	158
Болезнь Вильсона	159
Дефицит $\alpha_1$ -антитрипсина	159
Автоиммунный хронический активный гепатит	160
Алкогольный гепатит	161
Повреждение печени лекарственными препаратами	161
Холестатические синдромы	162
Первичный билиарный цирроз	162
Первичный склерозирующий холангит	164
Инфильтративные процессы	164
Клинический пример	165
Заключение	167

## **ГЛАВА 8. ПАНКРЕАТИТЫ** 167

Анатомия	168
Эмбриология	168
Иннервация, кровоснабжение и лимфоотток	173
Физиология	175
Экзокринная функция	176
Секреция жидкости и электролитов	176
Синтез и секреция ферментов	176
Амилаза	178
Липаза	178
Протеазы	179
Стимуляторы панкреатической секреции	179
Фазы пищеварения	179
Ингибиторы секреции поджелудочной железы	182
Клинические корреляции	183
Острый панкреатит	183
Клиническая картина	183
Этиология и патофизиология	184
Хронический панкреатит	186
Клиника	186
Этиология и патофизиология	186
Клинические тесты	188
Тесты со стимуляцией	188
Бентирамидный тест	188
Клинический пример	190
Заключение	192

## **ГЛАВА 9. КРОВОТЕЧЕНИЕ ИЗ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА** 192

Особенности кровоснабжения желудочно-кишечного тракта	192
Микроциркуляция	193
Ишемия внутренних органов	194
Острые и хронические кровотечения из желудочно-кишечного тракта	195
Портальная гипертензия	196
Принципы лечения кровотечения из желудочно-кишечного тракта при портальной гипертензии	

196

Локализация кровотечения 198

Прогноз при кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта 199

Кровотечение при язвенной болезни желудка как пример кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта 200

Кровотечение из дивертикула 202

По: Boley S. J., DiBiasi A., Brannet L. J., Sammantano R. J. Lower intestinal bleeding in the elderly. Am.J.Surg. 137:57, 1979 203

Сосудистая эктазия как пример хронического кровотечения из желудочно-кишечного тракта 203

Диагностика кровотечений из желудочно-кишечного тракта 205

Клинический пример 206

Дифференциальный диагноз 207

550.) 208

Заключение 208

## **ГЛАВА 10. ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА 208**

Пролиферация и дифференцировка эпителия 209

Канцерогенез 209

*Теории образования опухолей* 211

Из: Hunter T. Cooperation between oncogenes. Cell, 64: 249, 1991 213

*Развитие опухоли* 216

Специфические локализации рака 218

*Рак желудка* 218

Питание и рак желудочно-кишечного тракта 219

*Рак поперечно-ободочной и прямой кишки* 219

*Рак желудка* 221

Роль воспаления в возникновении рака желудка 223

*Хронический атрофический гастрит и Helicobacter pylori* 223

Рак и воспалительные заболевания кишечника 224

Скрининговые тесты при раке толстой кишки 225

*Исследование стула на скрытую кровь* 225

Возможности скрининговых исследований по поводу рака толстой кишки в XXI столетии—  
генетический подход 228

Клинический пример 229

## **Введение**

Эта книга посвящена проблемам патофизиологии желудочно-кишечного тракта и по сравнению с традиционными руководствами по патофизиологии написана преимущественно с клинических позиций. Она должна быть интересна прежде всего студентам третьего курса медицинских институтов, хотя, безусловно, и студенты других курсов, и уже практикующие врачи найдут это руководство полезным для себя. На примере данной книги демонстрируется необходимость тесной интеграции теоретических и клинических наук.

Целью книги является создание "мостика" между доклиническими и клиническими дисциплинами. Это — не углубленное описание физиологии и патофизиологии и не попытка особого выделения диагностики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта. Библиография в конце каждой главы указывает на источники более детальной информации. На наш взгляд, интересным для читателя в каждой главе является представление клинических случаев и современных методов исследования. Обсуждение методов клинического исследования объясняет физиологическую рациональность общих клинических тестов, которые помогают исключить или подтвердить диагноз того или другого заболевания желудочно-кишечного тракта. При разборе каждого клинического случая авторы старались продемонстрировать читателю типичные клинические проблемы и помочь ему в дифференциальной диагностике с целью исключения менее вероятных диагнозов и рассмотрения более вероятных.

Все авторы, принимавшие участие в написании этой книги, старались построить изложение материала таким образом, чтобы даже студент младших курсов, не знающий еще клинических дисциплин, сумел уловить наиболее важные детали; в то же

время включение значительного количества современных данных делает эту книгу интересной в равной степени и для студентов, и для практикующих врачей. Кроме того, каждый автор представил клинический случай для иллюстрации описываемых заболеваний. Какая форма или последовательность изложения является наиболее удобной, читатель сделает вывод самостоятельно, поэтому мы просим присыпать нам Ваши замечания и пожелания по поводу этой книги, которые постараемся учсть в будущем.

**Проф.Джозеф М. Хендерсон**

## **Глава 1. Оценка и значение боли в животе**

Джон В. Вилей

В данной главе рассматриваются некоторые общие вопросы механизмов боли в животе, ее оценка, а также вопросы практической помощи больным, имеющим этот столь часто встречающийся синдром. Боль является субъективным ощущением, формируемым центральными структурами вследствие импульсов, идущих с периферии. Боль в животе – частая причина обращения пациентов к врачу. Тщательный анализ боли включает определение локализации, времени появления и продолжительности боли, а также характеристику остроты начала и частоты болевых приступов, что помогает практическому врачу выявить причину болей и назначить соответствующее лечение.

### **Клинический пример**

Мужчина в возрасте 43 лет поступил в приемное отделение с жалобами на внезапно возникшие боли в животе, продолжавшиеся в течение 6 ч. Пациент лежит на спине, ноги согнуты в коленях. В приемном покое – дважды рвота небольшим количеством жидкости зеленоватой окраски. Во время осмотра он два раза менял позу, стремясь принять наименее болезненное положение. Пациент рассказал о том, что до этого эпизода он был на дружеском ужине, где съел большое количество еды и выпил несколько кружек пива. При тщательном опросе он отрицает наличие в анамнезе желудочно-кишечных кровотечений, диареи, дисфагии, кашля, болей в грудной клетке или затруднений дыхания и не помнит в своей жизни аналогичных случаев боли. Жена больного рассказала, что в течение нескольких месяцев дважды в неделю он выпивал пиво. В положении на спине артериальное давление – 100/60 мм рт. ст., пульс – 82 удара в 1 мин. После двухминутного положения сидя артериальное давление стало 90/60 мм рт. ст., пульс – 100 ударов в 1 мин. При объективном обследовании отмечено, что кишечные шумы прослушиваются, но эпизодически. Живот напряжен и болезнен при пальпации в эпигастральной области. Над зоной болезненности – мышечное напряжение. Ректальное обследование – без особенностей. Лабораторное исследование выявило нормальное содержание гемоглобина (160 г/л) и лейкоцитов ( $7.6 \cdot 10^9 / \text{л}$ ), а также повышенный уровень амилазы (860 ед/л), нормальные уровни кальция и других электролитов, мочевины, креатинина, трансаминаз печени и билирубина. Электрокардиограмма и рентгенограмма грудной клетки без признаков патологии. Рентгенограмма органов брюшной полости выявила растянутость петель кишечника. Уровни жидкости в кишечнике и свободный воздух над диафрагмой не обнаружены.

Это типичное проявление острого панкреатита. Характер болей, также как и анамнез, данные объективного и лабораторного обследования подтверждают диагноз панкреатита. В последующем обсуждении читателю будут представлены анатомические

и функциональные механизмы передачи абдоминальных болей в центральную нервную систему.

## Анатомия и физиология

### Висцеральные сенсорные пути

Восприятие боли начинается активацией ноцицепторов, содержащих свободные окончания малых А<sub>δ</sub>- и С-афферентных волокон. Сильная механическая стимуляция, высокая и низкая температура могут активировать эти рецепторы. Кроме того, вещества, образующиеся в месте повреждения или воспаления, такие как брадикинин, гистамин, серотонин и простагландин, либо прямо активируют болевые рецепторы, как, например, брадикинин, либо снижают порог чувствительности к другим стимулам. А<sub>δ</sub>- и С-волокна передают разные типы болевой чувствительности. А<sub>δ</sub>-волокна иннервируют кожу и мышцы и отвечают за передачу интенсивной, локальной боли, например при остром воспалении. С-волокна иннервируют мышцы, надкостницу, париетальную брюшину и внутренние органы и передают импульсы тупой, недостаточно локализованной боли, обычно имеющей длительный и непостоянный характер.

Внешняя иннервация желудочно-кишечного тракта состоит из парасимпатических и симпатических нервов, которые осуществляют передачу информации через афферентные (сенсорные) и эфферентные волокна. Сенсорная афферентация от кишечника передается по афферентным волокнам блуждающего нерва или спинномозговым афферентным волокнам. Центральное звено вагусной афферентации находится в ядрах солитарного тракта, а эфферентные волокна проходят на периферию в составе блуждающего нерва. Центральное звено спинномозговой афферентации заканчивается в задних рогах спинного мозга, а эфферентные волокна идут на периферию в составе симпатических нервов. Блуждающий нерв не передает боль от кишечника, поскольку висцеральная боль передается только по спинномозговым афферентным путям. Эти нервные волокна часто идут в составе симпатических нервов. Тела клеток висцеральных афферентных нейронов локализуются в ганглиях задних корешков. Висцеральные афферентные нейроны образуют синапсы с боковыми и другими нейронами в основании задних корешков. Клетки задних рогов, передающие боль, получают информацию также от периферических неоноцицептивных волокон. Эта двойная иннервация лежит в основе ощущения иррадиирующей боли, которая может сопровождать висцеральные боли (см. раздел "Иррадиирующая боль").

Спинномозговые афферентные волокна, по-видимому, содержат разнообразные нейротрансмиттеры, такие как субстанция Р, кальцитонин, холецистокинин, соматостатин, динорфин и аминокислота глутамин. Оказалось, что субпопуляции сенсорных нейронов, иннервирующих различные области, например кровеносные сосуды, кожу и внутренние органы, могут иметь определенные нейротрансмиттеры. Периферические окончания чувствительных нейронов также, вероятно, участвуют в некоторых так называемых "эфферентных" функциях, включающих вазодилатацию, сокращение и расслабление гладкой мускулатуры и деполяризацию эфферентных нейронов в превертебральных ганглиях.

Первый нейрон, реагирующий на ноцицептивные раздражения, находится в спинальных ганглиях. Аксоны этих клеток в составе задних корешков входят в спинной мозг и оканчиваются на нейронах задних рогов. Нейроны второго порядка образуют с ними синаптические контакты. По спиноретикулярному и спиноталамическому тракту возбуждение достигает ретикулярной формации продолговатого мозга, моста зрительного бугра (рис. 1-1). Из ретикулярной формации (нейроны 3-го порядка) возбуждение передается в лимбическую систему и передние отделы коры головного мозга, а из нейронов зрительного бугра — в постцентральную извилину, где и происходит осознание ощущения боли.

Высшая нервная деятельность может оказывать сильное угнетающее действие на восприятие боли. Нисходящие волокна, берущие начало в среднем мозгу, в перивентрикулярном сером веществе и в хвостатом ядре образуют синапсы с различными структурами афферентных путей передачи боли. Эти волокна участвуют в угнетении

передачи болевого ощущения. Нейроны этой системы имеют опиатные рецепторы, а в данных отделах мозга отмечены высокие концентрации эндорфинов. Антагонист морфина, налоксон, снимает угнетение боли, происходящее после активации данной системы. Эти ингибиторные механизмы позволяют центральным отделам модифицировать болевые импульсы.

Психологические особенности, культурный и образовательный уровень пациента и даже условия, при которых возникло какое-то повреждение, являются факторами, влияющими на индивидуальное восприятие специфических болевых стимулов. Сильное возбуждение снижает порог чувствительности боли, а уменьшение возбуждения и депрессия значительно его повышают.

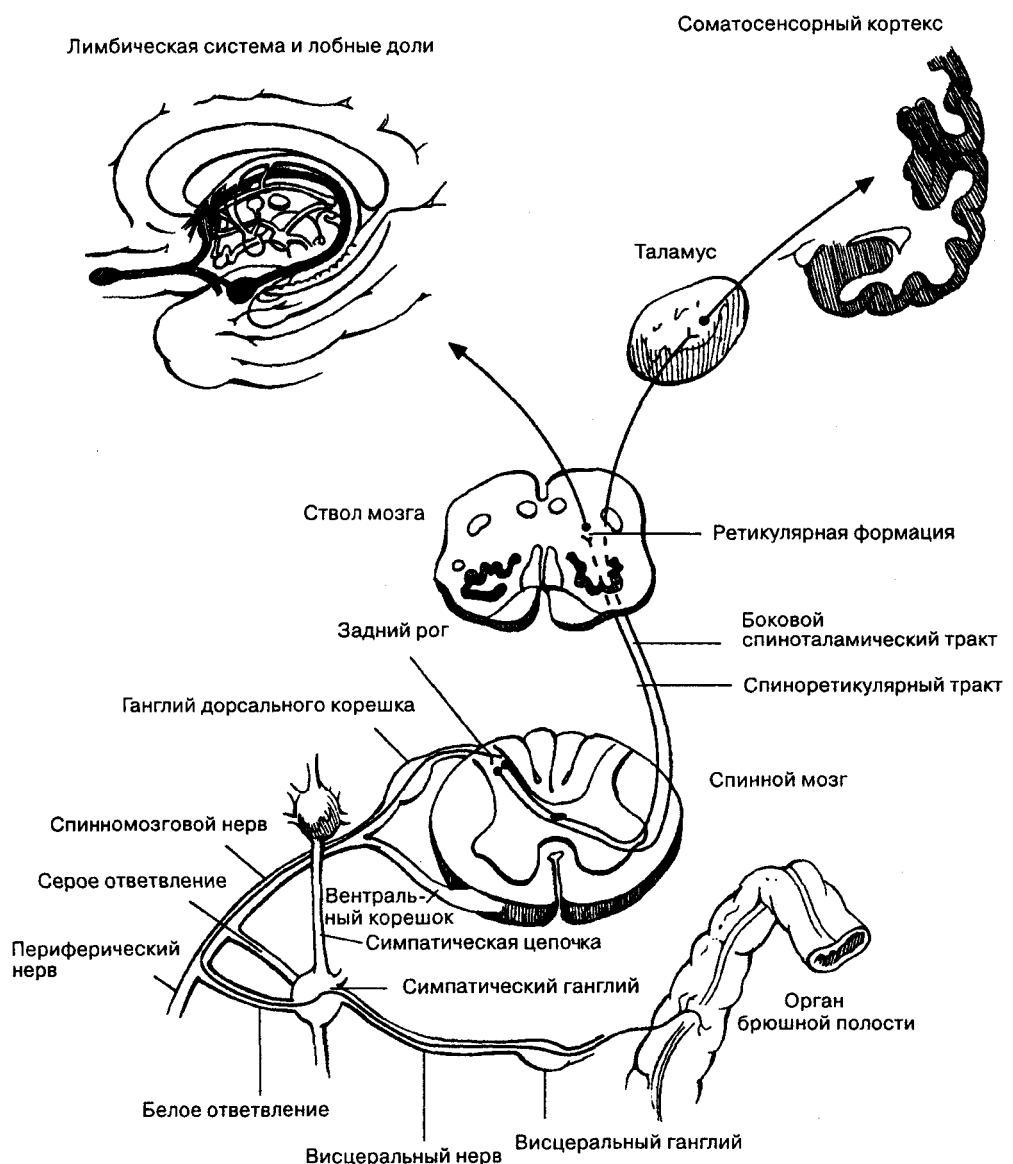
## Стимулы абдоминальной боли

Органы брюшной полости обычно не чувствительны ко многим стимулам, которые при действии на кожу провоцируют сильную боль. Порез, разрывы или другие повреждения внутренних органов не вызывают болевых ощущений. Основными воздействиями, к которым висцеральные болевые волокна чувствительны, являются растяжение или напряжение стенки кишечника. Это могут быть: натяжение брюшины (например, при опухоли), растяжение полого органа (например, при желчной колике) или сильные мышечные сокращения (например, при кишечной непроходимости). Нервные окончания волокон, отвечающих за боль в полых органах (кишечник, желчный пузырь и мочевой пузырь), локализуются в мышечных слоях. В паренхиматозных органах (печень и почки) нервные окончания находятся в их капсуле и отвечают на ее растяжение при увеличении объема органа. Брыжейка, париетальная плевра и перитонеальная выстилка задней стенки брюшной полости чувствительны к боли, тогда как висцеральная плевра и большой сальник – нет. Для появления боли скорость нарастания напряжения должна быть достаточно большой. Постепенное же нарастание напряжения, например такое, как при опухолевой обструкции желчевыводящих путей, может долго протекать безболезненно.

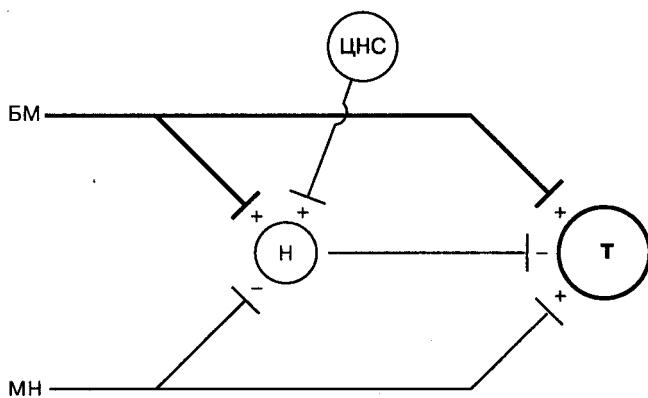
Воспаление и ишемия также способны вызывать висцеральную боль. Более того, воспаление может повышать чувствительность нервных окончаний и снижать порог чувствительности к боли от других стимулов. В механизмах возникновения боли при воспалении участвуют биологически активные вещества, такие как брадикинин, серотонин, гистамин или простагландини.

## Теория входящего контроля боли

Передача боли модулируется на уровне спинного мозга. По одной из гипотез (Melzack and Wall) этот феномен связан с контролем афферентного потока (рис. 1-2). Предполагается существование в спинном мозгу интернейронов, которые спонтанно активируют и угнетают нейроны второго порядка, так называемые нейроны "передачи/проекции", активация которых приводит к ощущению боли. При поступлении импульсации по большим миелинизированным неноцицептивным афферентным волокнам ( $A\alpha/A\beta$ ) интернейроны возбуждаются, а при поступлении импульсов по малым немиелинизированным ноцицептивным волокнам (С-волокна) – угнетаются. При стимуляции больших афферентных волокон активность ингибирующих интернейронов повышается, а передающих нейронов соответственно уменьшается, снижая восприятие боли. Наоборот, стимуляция малых афферентных волокон подавляет активность ингибирующих интернейронов, приводя к усилению восприятия боли. Нисходящие из центральной нервной системы ингибиторные пути стимулируют интернейроны, приводя тем самым к угнетению передачи боли. Поэтому возможно повышение или снижение болевой импульсации, идущей в соответствующие зоны коры головного мозга. Восприятие боли отражает баланс этих возбуждающих и угнетающих путей.



**Рис.** 1-1. Путь нейрональной передачи висцеральной боли. Первое волокно афферентного нейрона первого порядка проходит от внутренних органов вдоль соответствующего чревного нерва через симпатический ганглий, затем через белую ветвь соединяется со спинальным нервом, после чего через задний корешок входит в задний рог спинного мозга, где образует синапс. Нейроны второго порядка покидают задний рог, пересекают среднюю линию и идут верх по двум трактам. Нейроны спиноталамического тракта проходят через ствол мозга в различные ядра таламуса, где передают сигнал нейронам третьего порядка, идущим в основном в соматосенсорные зоны коры. Нейроны спиноретикулярного тракта образуют синапсы в ядрах ретикулярной формации, находящихся главным образом в мосту и продолговатом мозгу. Нейроны третьего порядка идут преимущественно в лимбическую систему и фронтальные отделы. (По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995: 752.)



**Рис. 1-2.** Теория входящего контроля боли. Сенсорный поток с периферии идет в задний рог спинного мозга по большим миелинизированным (БМ) и малым немиелинизированным (МН) нервным волокнам. Оба типа волокон образуют синапсы с нейронами второго порядка (Т) ("передача/проекция"). Когда Т-нейроны активированы, они поставляют ноцицептивную информацию в мозг. Периферические нервные волокна также образуют синапсы с интернейронами (Н), которые при стимуляции угнетают Т-нейроны. Большие нейроны стимулируют, а малые нейроны угнетают интернейроны, соответственно снижая и повышая центральную передачу ноцицептивных входящих сигналов. Кроме того, стимуляция интернейронов на подавление активности Т-нейронов происходит также через нисходящие ингибирующие пути, начинающиеся в центральной нервной системе; это происходит при активации различными факторами. Баланс между возбуждающими и угнетающими сигналами определяет степень передачи ноцицептивной информации в головной мозг ("+" — возбуждающий сигнал; "—" — угнетающий сигнал). (По: Yamada T., Alpers D. I., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1993: 663.)

## Клинические корреляции

Абдоминальные боли можно разделить на три категории: висцеральная, париетальная и иррадиирующая боль. Знание различий между ними может быть полезно для понимания характера болевого синдрома в клинике.

**Висцеральная боль.** Ощущается тогда, когда повреждающие факторы воздействуют на внутренние органы. Как правило, боль тупая и нечетко локализована в эпигастрии, мезо- или гипогастрии. Висцеральная боль обычно ощущается около средней линии, так как внутренние органы получают сенсорные пути с обеих сторон спинного мозга. Боль с того места, где она ощущается, грубо проецируется на нервные структуры, из которых вовлеченный в патологию орган иннервируется. А так как органы, в основном, иннервируются из нескольких сегментов, боль поэтому плохо локализована. Кроме того, число нервных окончаний во внутренних органах значительно меньше, чем в коже. Характер болей при этом преимущественно спастический, жгучий или "грызущий". Висцеральные боли часто сочетаются с такими вегетативными эффектами, как потливость, беспокойство, тошнота, рвота, бледность. Больные нередко пытаются принять положение, при котором болезненность минимальна.

**Паретальная боль.** Обусловлена патологической стимуляцией париетальной брюшины, при этом боль, как правило, более выражена и локализована в сравнении с висцеральной. Классический пример — локализованная боль в правой подвздошной области при остром аппендиците, вызванная вовлечением в процесс воспаления брюшины. Боль усиливается при изменении положения тела или при кашле, поэтому больные стараются избегать лишних движений. Смещение ощущения париетальной боли латерально может наблюдаться из-за того, что любая область париетальной брюшины иннервируется от одной половины (спинного мозга) нервной системы.

**Иррадиирующая боль.** Иррадиирующая боль ощущается в иных участках тела, но иннервируемых тем же нейросегментом спинного мозга, что и вовлеченный в патологию орган. Это является следствием того, что существует отдельный центральный путь для афферентных нейронов из различных структур. Например, висцеральная аф-

ферентация от капсулы печени, капсулы селезенки и перикарда поступает из дерматомов (нервных сегментов) С3-С5 в центральную нервную систему по диафрагмальному нерву. Афферентация от желчного пузыря, желудка, поджелудочной железы и тонкой кишки проходит через солнечное сплетение, основной чревный нерв и входит в спинной мозг на уровне Т6-Т9. Афферентация от аппендикса, толстой кишки и тазовых органов входит в спинной мозг на уровне т10-т11 через мезентериальное сплетение и малые ветви чревного нерва. Сигмовидная кишка, прямая кишка, почечные лоханки и капсула, мочеточники и яички иннервируются волокнами, которые идут на уровне т11-л1 через нижние ветви чревного нерва. Прямая и сигмовидная кишки и мочевой пузырь посыпают афферентные импульсы через подчревное сплетение в спинной мозг на уровне S2-S4. Иррадиирующая боль может ощущаться в коже или более глубоких тканях. Она обычно очень хорошо локализована. Типичные примеры: ощущение боли в области плечевого пояса после биопсии печени и боли в области шеи при инфаркте миокарда. В целом иррадиирующие болищаются, когда патологические внутренние стимулы становятся более интенсивными. Например, боли, вызванные баллонным растяжением кишечника, первоначально воспринимаются как висцеральные, но могут иррадиировать в спину по мере увеличения растяжения. Следствием иррадиирующей боли могут быть гиперестезия кожи и повышенная чувствительность к боли (гипералгезия) мышц.

## Клиническая оценка и значение

При абдоминальных болях необходимо тщательно собрать анамнез, внимательно обследовать больного и провести некоторые общие лабораторные исследования. Вся полученная информация поможет постановку диагноза или даст направление дальнейшим диагностическим мероприятиям. Острота боли – главный фактор в клинической оценке абдоминальной боли. Острая боль требует от врача принятия быстрого решения о выборе неотложных дополнительных диагностических процедур, т. е. лабораторных или рентгенографических исследований, что помогает определить степень срочности лапаротомии. Если симптомы существуют в течение недель или месяцев, то диагностический алгоритм может быть не столь срочным.

### **Анамнез**

Пациента необходимо тщательно опросить, обращая внимание на следующие аспекты.

**Локализация боли.** Важно оценить локализацию и площадь болезненной зоны. Например, при заболеваниях мочеточника или яичка может быть ощущение боли в области бедра, а вовлечение в патологический процесс диафрагмы может сопровождаться болями в области плеча. Боли при заболеваниях желчевыводящих путей, поджелудочной железы, двенадцатiperстной кишки часто иррадиируют в спину. Висцеральные боли, как правило, нечетко локализованы, но локализация боли, вызванной раздражением париетальной брюшины, соответствует расположению органа, вовлеченного в патологический процесс.

**Характер и интенсивность боли.** Интенсивность боли не всегда связана с тяжестью патологического процесса. Например, острые перфорации дуоденальной язвы может вызвать жесточайшую боль, поэтому интенсивность боли в этом случае имеет диагностическое значение. Однако оценка тяжести болей не всегда надежна из-за множества факторов, влияющих на восприятие боли. Полезно попросить пациента сравнить боль, которая его беспокоит в данный момент, с самой выраженной болью в прошлом. Некоторые заболевания вызывают определенный характер болей. Например, при язве двенадцатiperстной кишки больные жалуются на "грызущие" боли, а при кишечной непроходимости – на спастические. При желчной колике боли могут быть сжимающими; при разрыве аневризмы аорты – тянувшими; при панкреатите – колющими; при остром аппендиците -- ноющими.

**Продолжительность и качество боли.** Временные показатели степени и характера боли могут помочь врачу правильно поставить диагноз. Острая боль в животе,

дляющаяся более 6 ч, обычно свидетельствует о хирургической патологии. Хроническая боль при дуоденальной язве в большинстве случаев не возникает до завтрака, а появляется позже, через 1-2 ч после очередного приема пищи. Боли при острым аппендиците, как правило, усиливаются в течение 12 ч без ремиссии. Кишечная непроходимость чаще всего сопровождается спастическими болями в сочетании с безболевыми периодами. Постоянная боль может быть свидетельством ишемии кишечника, либо первичной как следствие сосудистых нарушений, либо вторичной – из-за стриктуро-запирательной непроходимости.

**Факторы, усиливающие или уменьшающие боль.** В эту группу входит большое число диагностических признаков. Например, появление боли при глотании свидетельствует о поражении пищевода; боль уменьшается или даже исчезает после приема антацидов при пептической язве; боль при дуоденальной язве может прекратиться после приема пищи. Какие-либо движения обычно усиливают боль при перитоните, тогда как больные со стенозом полых органов стремятся принять наименее болезненные позы. Боль при раке поджелудочной железы, вовлекающем забрюшинное пространство, может усиливаться в положении лежа на спине и уменьшаться в положении сидя или при наклоне вперед. В клинической практике часто используется назначение пациентам антацидных, спазмолитических препаратов или специальной диеты как для установления точного диагноза, так и для облегчения состояния больного.

**Дополнительные симптомы и признаки.** Необходимо собрать информацию о нарушениях функции желудка (тошнота, рвота, анорексия), дефекации (диарея, отсутствие стула), функции почек, об изменении веса, а также гинекологический анамнез. Диарея может сочетаться с болью при гастроэнтерите, в то время как обстipation (запор) предполагает кишечную непроходимость. Кровь в моче нередко наблюдается при почечной колике, вызванной камнем, находящимся в мочеточнике. Желтуха при болях в верхних отделах живота может свидетельствовать о нарушениях в билиарном тракте.

**Условия.** Необходимо уточнить обстоятельства возникновения боли. Например, изжога возникает только при увеличении внутрибрюшного давления. Эмоциональное напряжение может усиливать боли при пептической язве или сочетается с синдромом раздражения толстой кишки.

### **Объективное обследование**

Клинический анамнез не всегда четко указывает на причину абдоминальной боли. Для постановки предварительного и проведения дифференциального диагнозов необходимо тщательное обследование. Нарушения общего характера могут прояснить причину боли. Тахикардия, лихорадка и одышка позволяют предположить сепсис, обусловленный перитонитом, холангитом, пиелонефритом или тяжелым бактериальным энтеритом. Больной с "чистой" висцеральной болью может часто менять положение тела, в то время как при болях, вызванных локальным или генерализованным перитонитом, будет избегать лишних движений.

Необходимо оценить, есть ли вздутие живота или асцит, а также локализацию возможной грыжи. Ущемление сегмента кишечника при небольшой бедреной грыже можно легко исключить, если специально обратить внимание на возможность этой патологии. Повышенная перистальтика при энтеритах или кишечной непроходимости выслушивается с помощью стетоскопа. Разлитой перитонит обычно вызывает снижение или прекращение перистальтики. Выслушивание сосудистых шумов может свидетельствовать об аневризме аорты или селезеночной артерии. Пальпация живота вначале должна быть поверхностной и начинаться в стороне от болезненной области, продолжаясь до тех пор, пока усиление болезненности не сделает дальнейшее обследование невозможным. Ригидность мышц живота и непроизвольное сопротивление пальпации могут быть признаками перитонита. Классическим примером является доскообразное напряжение живота в его верхних отделах при перфоративной пептической язве. Менее выраженная мышечная защита или ригидность имеют место над болезненной зоной при острым холецистите, аппендиците или при остром дивертикулите. Пальпация значительно облегчается, если попросить пациента слегка согнуть колени, поскольку это уменьшает напряжение мышц живота. Пальпация какого-либо уплотнения в животе может быть признаком увеличения объема пораженного органа из-за опухоли или воспалительного процесса.

Изолированная висцеральная боль обычно не сопровождается болезненностью живота при пальпации. Когда же эта болезненность выявляется, основной вопрос сводится к определению места локализации боли. Разлитой перитонит отличается

диффузной болезненностью и напряжением живота, признаками интоксикации организма. Умеренно разлитая болезненность без интоксикации чаще бывает при остром гастроэнтерите, сальпингите и некоторых других нехирургических состояниях. Ранние стадии неосложненных острого холецистита, аппендицита или дивертикулита характеризуются болезненностью, обычно хорошо локализованной в небольшом участке живота. Для определения локализации необходима мягкая пальпация одним пальцем до тех пор, пока зона болезненности не будет точно очерчена. Выявление локализации болезненности в правой подвздошной области помогает диагностике острого аппендицита, а болезненность при резком отъеме пальцев от брюшной стенки предполагает наличие воспаления париетальной брюшины. Гиперестезия при легком касании кожи может быть в зоне нервной иннервации, соответствующей патологическому процессу в определенных участках перитонеальной брюшины.

У каждого пациента с абдоминальной болью необходимо обследовать половые органы, а также провести ректальное обследование. При этом нередко выявляются острое воспаление тазовых органов, перекрут кисты яичника или фибромы матки; кроме того, при ректальном обследовании выявляются опухоли, абсцессы и скрытая кровь.

### **Данные лабораторных исследований**

Обычное лабораторное исследование должно включать клинический анализ крови, а также определение креатинина сыворотки. Лейкоцитоз свидетельствует о воспалении, а анемия позволяет предполагать желудочно-кишечное кровотечение. Анализ мочи помогает исключать опухоли или камни в почках, а также инфекции мочевыделительной системы. Повышенные уровни амилазы и липазы позволяют диагностировать панкреатит. Повышение уровней щелочной фосфатазы и билирубина предполагает патологию либо поджелудочной железы, либо билиарного тракта, в то время как повышение активности трансаминаз свидетельствует о повреждении гепатоцитов. Остальные тесты должны быть проведены, исходя из клинического представления о больном, составленного после сбора анамнеза и проведения объективного обследования. Например, диагноз острой порфирии требует специфических лабораторных тестов.

Рентгенография желудочно-кишечного тракта с сульфатом бария и/или эндоскопическое исследование его верхних отделов, тонкой или толстой кишки могут быть очень полезны для правильного диагноза при заболеваниях соответствующих отделов. Пероральная холецистография, ультразвуковое обследование, эндоскопическая ретроградная холецистохолангиография помогают в диагностике заболеваний поджелудочной железы или билиарной системы. Селективная мезентериальная ангиография позволяет выявить стеноз мезентериальной артерии у пациентов, страдающих от болей в кишечнике. Пищеводная манометрия полезна для дифференциальной диагностики загрудинной боли, а гастродуоденальная манометрия применяется для оценки нарушений двигательной активности соответствующих отделов желудочно-кишечного тракта.

## **Дифференциальный диагноз**

Анамнез, данные объективного обследования и лабораторных исследований – основа правильной диагностики. Но иногда, в случаях периодических абдоминальных болей, этой информации бывает недостаточно. Проявление болевого синдрома при различных заболеваниях, таких как заболевания билиарной системы, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, гастриты, эзофагиты и опухоли, могут быть схожими. Поэтому тщательное выявление причины периодических или постоянных болей в верхних отделах живота часто требует рентгенографического исследования (с барием и/или при помощи компьютерной томографии) или эндоскопического исследования.

Хронические недиагностированные абдоминальные боли являются серьезной клинической проблемой, поскольку при этом может возникнуть необходимость проведения повторных лапаротомий. Пациенты иногда жалуются на периодические приступы боли в течение нескольких лет, при этом у них не наблюдаются снижение веса и какое-либо другое недомогание, кроме боли. В этом случае при рентгенографии с барием или

при эндоскопическом исследовании верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта может не обнаруживаться патология или выявляются минимальные изменения в луковице двенадцатиперстной кишки, например после частичной резекции желудка. У некоторых пациентов абдоминальная боль в свое время могла быть поводом для аппендеクтомии в связи с предполагаемым аппендицитом, поводом к операции при подозрении на диафрагмальную грыжу (при нераспознанном эзофагальном рефлюксе), а также к холецистэктомии из-за болей после приема пищи. Хотя часто не было объективных данных, подтверждавших эти варианты патологии.

Оценка психологического состояния также важна, поскольку у пациентов с недиагностированными хроническими абдоминальными болями более часто, по сравнению с другими больными, развиваются депрессивные или невротические расстройства. В отдельных случаях как боль воспринимаются функциональные расстройства, вызванные спазмом кишечника. Например, повышенное давление в просвете кишки, сопровождающееся болью, обнаруживается у больных с синдромом раздраженной толстой кишки. Часто у таких больных снижен порог болевой чувствительности при баллонном растяжении кишечника. У больных с хроническими абдоминальными болями при отсутствии объективных данных (таких как лихорадка, желтуха, потеря веса, изменение радиографических и лабораторных показателей) лапаротомия обычно не дает хорошего диагностического результата.

## Лечение

Лечение абдоминальных болей зависит от диагноза и, безусловно, от тяжести и длительности данного состояния. Нередко больным с острыми болями сложно поставить более точный диагноз, чем "острый живот". В этих случаях показана лапаротомия, так как некоторые состояния могут прогрессировать и даже приводить к смерти больного, например при остром аппендиците или перфорации язвы.

В лечении абдоминальных болей часто с успехом применяются лекарственные препараты. Причем они более эффективны при лечении острых болей, чем при лечении хронического болевого синдрома. Применяются нестероидные противовоспалительные средства, опиаты, и в соответствующих случаях при хронических абдоминальных болях также могут быть полезны антидепрессанты и седативные средства. Иногда для лечения хронических болей применяется чрескожная электростимуляция нервов. Этот метод предназначен для стимуляции восходящих путей в задних корешках спинного мозга, которые, в свою очередь, активируют интернейроны и, таким образом, снижают передачу ноцицептивных импульсов.

Лечение пациентов с хроническими болями может быть разным. В большинстве многопрофильных клиник, хорошо оснащенных современной аппаратурой, больные с хроническими абдоминальными болями планово обследуются специалистами. Терапия осуществляется с учетом прогноза жизни пациента. Пациенты, находящиеся в терминальном состоянии с неблагоприятным прогнозом, должны получать наркотики и антидепрессанты без учета опасности привыкания к ним. Терапия больных с доброкачественными заболеваниями более сложна. В этих случаях необходимо тщательно следить за назначением лекарственных препаратов, вызывающих привыкание. Основная цель лечения — помочь больному адаптироваться к болезни. В особых случаях при лечении болевого синдрома может проводиться нейрохирургическая операция. Некоторые больные имеют постоянные абдоминальные боли, которые существуют несколько месяцев без видимой причины их происхождения. Оптимальная тактика ведения таких больных — использование различных терапевтических подходов, направленных на то, чтобы помочь пациенту приспособиться к боли. Может быть полезно обучение больного технике расслабления, физиотерапии и гипноза. В целом необходимо избегать наркотических анальгетиков из-за возможного привыкания к ним.

Больные после хирургических операций иногда получают облегчение боли при использовании плацебо. Эффективность такого лечения напрямую связана с интенсивностью болевых стимулов. Эффект плацебо снимается наркотиком, что, по-видимому, объясняется отключением эндогенной опиатной системы при его использовании. Но в целом механизмы плацебо-анальгезии все еще остаются малоизученными, поэтому данный метод редко используется в медицинской практике.

## **Глава 2. Дисфагия, боли в груди и гастроэзофагальный рефлюкс**

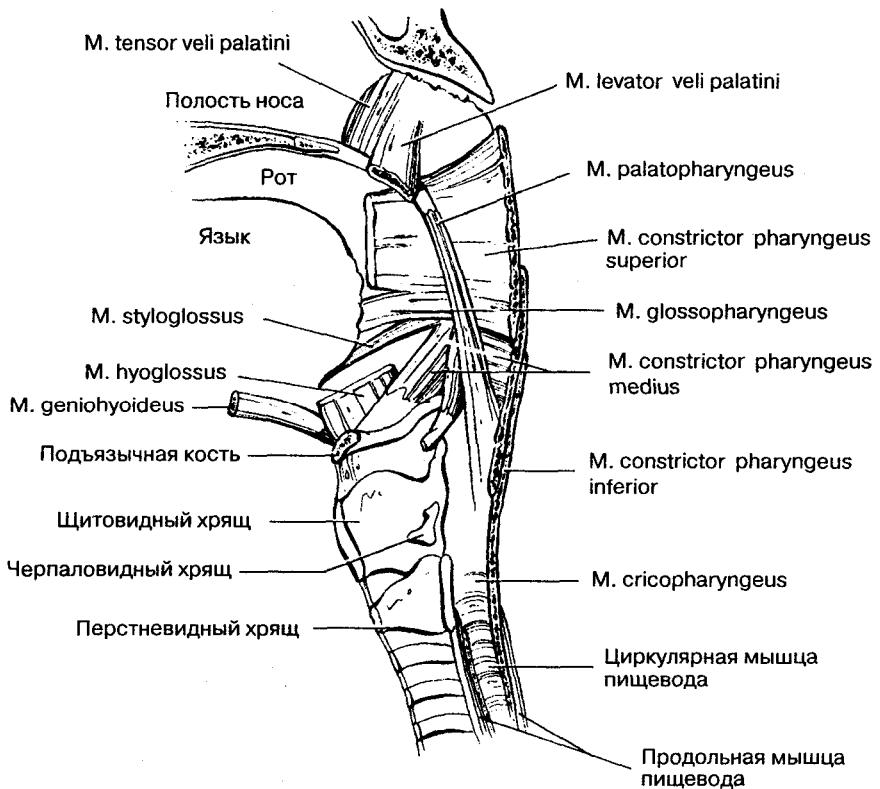
Тимоти Т. Нострант

Дисфагия и боль в груди – общая клиническая проблема, проявления которой могут серьезно влиять на качество жизни и часто требуют быстрой оценки и диагностики. Целью данной главы является ознакомление читателя с нормальной физиологией пищевода для того, чтобы использовать эти сведения в качестве основы для оценки пациентов с дисфагией и болями в груди. Кроме того, в главе представлены клинические примеры патофизиологических корреляций между дисфункцией пищевода и диагностическими признаками патологии.

### **Физиология глотания**

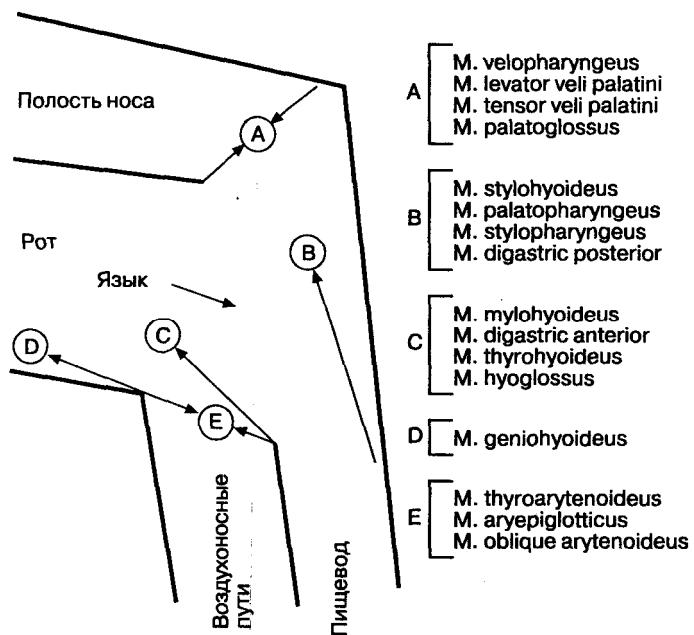
Пищевод – простой полый орган, всегда остающийся пустым, несмотря на прием пищи и рефлюкс. В процессе продвижения пищи до пищевода вовлекаются ротовая полость, глотка и гортань, при этом попадание пищи в воздухоносные пути невозможно (рис. 2-1). Стенки верхних отделов глотки имеют три группы констрикторных мышц – верхнюю, среднюю и нижнюю. Данные констрикторы совместно с мышцами гортани предназначены для поднятия гортани от входа в пищевод, при этом мышцы средней и нижней части глотки сокращаются в заднепереднем направлении. Эти мышцы имеют плотную иннервацию, аналогичную по степени плотности иннервации окологлазных мышц (отношение нервных волокон к мышечным составляет от 1 : 2 до 1 : 6), что обеспечивает исключительно хорошую регуляцию. Центральный контроль и рефлекторная активация нейронов определяет последовательность мышечных сокращений и акт глотания.

Глотание – нейромышечная реакция с произвольным и непроизвольным компонентом (рис. 2-2). В среднем человек глотает 600 раз в сутки (200 раз во время еды, 50 раз во время сна, 350 раз в остальное время), преимущественно бессознательно. Наличие жидкой или твердой пищи в ротовой полости очень важно для процесса глотания, поскольку трудно глотать при совершенно пустой ротовой полости. Процесс глотания можно разделить на две фазы: ротовую и глоточную. Ротовая фаза преимущественно произвольная. Полость рта закрывается спереди губами, по центру языка формируется пищевой комок, и далее происходит его проталкивание назад до твердого неба. При этом в процессе глотания язык обеспечивает до 80 % энергии, требуемой для транспорта пищевого комка до пищевода. С задней поверхности языка пищевым комком запускается рефлекторный ответ глотки и последующие движения являются преимущественно непроизвольными. Рефлек-



**Рис.** 2-1. Анатомия глотки. Глотка условно делится на три сегмента. (1) Носоглотка, которая не является частью пищеварительного тракта. M. levator veli palatini и m. tensor veli palatini закрывают глотку для предотвращения регургитации при глотании. (2) Верхняя часть глотки, где начинается пищеварительный и респираторный тракт. Ее основное предназначение — смещение глотки вверх и вперед. (3) Нижняя часть глотки наиболее важна в проталкивании пищевого комка и для движения его через верхний пищеводный сфинктер (гр. cricopharyngeus и m. constrictor pharyngeus inferior). (По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995: 160.)

торный ответ глотки состоит из 5 фаз и происходит в течение 1 с. Первая фаза — закрытие носоглотки в результате сокращения мягкого неба. Это предотвращает попадание комка в носовую полость и способствует его эффективному продвижению в нижние отделы глотки. Вторая фаза — передневерхнее смещение гортани, что предупреждает аспирацию. Чтобы и далее исключить попадание пищи в гортань, последняя закрывается надгортанником, истинными и ложными голосовыми связками, образуя форму закрытой чаши (третья фаза). Расслабление верхнего пищеводного сфинктера происходит после закрытия и смещения гортани и составляет четвертую фазу. Верхний сфинктер пищевода состоит из нижнего участка m. constrictor pharyngeus inferior и m. cricopharyngeus. Эти мышцы постоянно сокращены за счет непрерывной нервной стимуляции. Прекращение нейрональной активности вызывает снижение мышечного тонуса на 90 % вследствие прекращения нейрональной импульсации (10 % мышечного тонуса составляет базальный мышечный тонус). Последней фазой глотания является стимуляция сокращения глотки с последующим пассажем комка в открытый пищевод. Сфинктер прежде всего сокращается в переднезаднем направлении и образует щелеобразную конфигурацию



**Рис. 2-2.** Координация групп мышц. Мышцы группы А необходимы для защиты носоглотки от ретроградного пассажа пищевого комка. Мышцы группы В смещают гортань вверх от пути прохождения пищевого комка, в то время как группы мышц С, Д и Е участвуют в смещении гортани вперед. Эти мышцы являются основными в процессе открытия В ПС. Проталкивание пищевого комка производится в основном языком, с небольшим участием мышц нижнего отдела глотки. (По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1995: 123.)

в форме "С" вокруг перстневидного хряща гортани. Тонус верхнего пищеводного сфинктера (ВПС) снижается во время сна и в этот период поддерживается только базальным мышечным тонусом, чтобы сфинктер находился в закрытом состоянии. Однако ВПС моментально реагирует на дыхание, фонацию, положение головы, растяжение, стимуляцию и напряжение, что защищает пищевод и воздухоносные пути.

Все стадии глотания зависят от характера пищевого комка. Для твердого пищевого комка требуется большее открытие ВПС и более сильное сокращение глотки. Для жидкой пищи – меньшее открытие ВПС и меньшая степень сокращения глотки. Кроме того, от размера и консистенции пищевого комка зависит продолжительность открытия ВПС. Для прохождения большого и твердого комка необходимо большее время открытия. Закрытие сфинктера совпадает с распространением сокращения по глотке, и тонус ВПС после глотка больше, чем его базальный тонус, что предотвращает ретроградный пассаж комка. Ретроградный выход газов (отрыжка) запускает расслабление ВПС растяжением тела пищевода, и продолжительность расслабления соответствует времени полного прохождения газов. Растяжение пищевода газом или баллоном вызывает расслабление ВПС, аналогичное естественному при отрыжке.

Пищевод представляет собой 20–22-сантиметровую мышечную трубку, стенки которой состоят из гладкой и поперечнополосатой мускулатуры: проксимальный отдел пищевода (5 %) состоит только из поперечнополосатой мускулатуры, в то время как средний его участок (35–40 %) содержит оба типа мышц; 50–60 % пищевода – дистальная часть, включая нижний пищеводный сфинктер (НПС), имеет только гладкую мускулатуру. В отличие от других отделов желудочно-кишечного тракта, пищевод не имеет серозной оболочки. Внешняя иннервация пищевода осуществляется через блуждающий нерв. Тела мотонейронов для поперечнополосатой мускулатуры пищевода находятся в н. ambiguus, в то время как тела нейронов, иннервирующих гладкую мускулатуру, находятся в задних двигательных ядрах н. vagus. Эти нейроны связаны с собственными нервными сплетениями пищевода, находящимися между продольным и циркулярным мышечными слоями. Данные сплетения более многочисленны в отделах пищевода с гладкой мускулатурой, чем с поперечнополосатой, но в целом их меньше в пищеводе, чем в других отделах желудочно-кишечного тракта. Нервные сплетения в подслизистом слое (сплетение Мейснера) в пищеводе почти не встречаются.

Перистальтика пищевода возникает сразу после того, как сокращение, начинаяющееся с глотки, пройдет через ВПС. Средняя скорость перистальтики – 2–4 см/с.

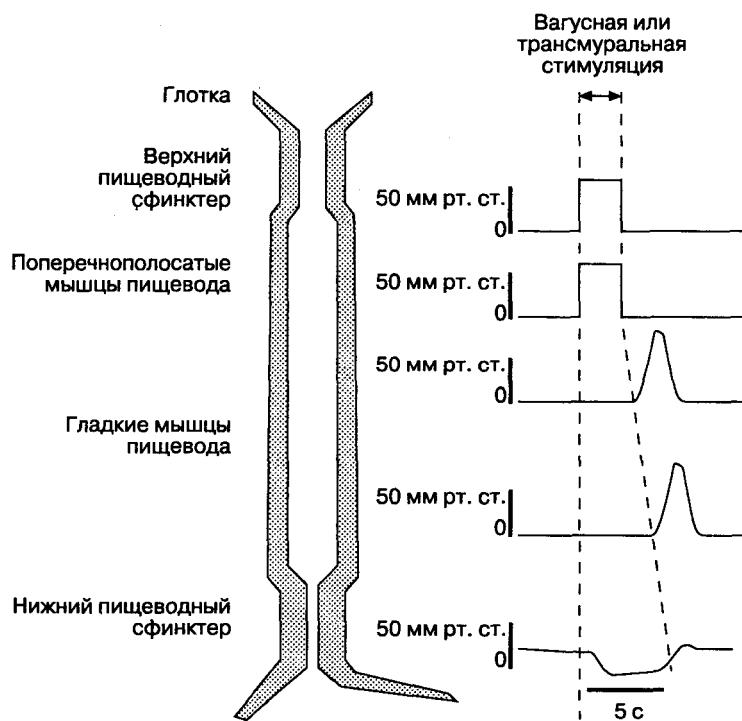
Первичная перистальтика стимулируется глотанием, в то время как вторичная – запускается растяжением пищевода дистальнее области растяжения. Перистальтика в отсутствии внешней иннервации называется автономной, предполагая тем самым, что она может инициироваться только на интрамуральном уровне.

Другая особенность механизма перистальтики – способность угнетаться при глотании. Второй глоток полностью угнетает прохождение первого, если начинается до того, как первый глоток проходит часть пищевода, имеющую поперечнополосатую мускулатуру. Если первый глоток достигает дистальных отделов пищевода в момент второго глотка, то перистальтика первого глотка угнетается только частично. Короткие повторные глотательные движения вызывают полное угнетение пищевода с расслаблением НПС. Нормальная перистальтика возможна лишь при медленных глотках и полном освобождении пищевода от предыдущего пищевого комка.

Механику перистальтики можно наблюдать в виде четких волн при бариевом исследовании пищевода. Продвижение бария по пищеводу происходит со скоростью, соответствующей манометрически измеренной скорости сокращения. Давление в пищеводе, необходимое для его эффективного опустошения, повышается по мере приближения комка к дистальному отделу пищевода. Кроме того, для эффективного прохождения твердого пищевого комка необходимо более высокое давление. И хотя жидкости в дистальных отделах пищевода проходят преимущественно под действием силы тяжести, для нормального пассажа любого пищевого комка требуется интактная перистальтическая функция.

Физиологические механизмы контроля за сокращением поперечнополосатой мускулатуры пищевода осуществляются главным образом возбуждающим действием блуждающего нерва; последовательная иннервация стимулирует нормальный процесс перистальтики (рис. 2-3). Экспериментальные исследования, в которых использовалась перерезка блуждающего нерва и реанастомоз дистального сегмента нерва с эфферентными нервами поперечнополосатой мускулатуры, показали последовательные спайк-разряды во время перистальтики поперечнополосатых отделов мышц пищевода. При прохождении через пищевод большого или твердого пищевого комка афферентные волокна, идущие от пищевода, повышают активность блуждающего нерва. Эти данные подтверждают, что поперечнополосатый мышечный слой пищевода управляемся центральными нервыми структурами аналогично мускулатуре верхних отделов глотки.

Перистальтика гладкой мускулатуры пищевода отличается от перистальтики поперечнополосатой за счет различий в иннервации для каждой группы мышц. В основном поперечнополосатые мышцы иннервируются блуждающим нервом без участия регуляции интрамуральными сплетениями. Регуляция сокращения поперечнополосатых мышц берет начало в центральных структурах нервной системы. Хотя центральный механизм присутствует и в регуляции гладких мышц, полная центральная денервация не прекращает перистальтику. Вагусная регуляция является важной для изменения реакции через чувствительные окончания, вызывая более сильные перистальтические волны, если пищевой комок большой или плот



**Рис. 2-3.** Поперечнополосатые мышцы пищевода имеют регулируемую центральными отделами нервной системы последовательность сокращений от проксимального отдела к дистальному. Этот центральный ответ хорошо виден, когда вагусная стимуляция без учета центральной нервной системы вызывает одновременное сокращение всей поперечнополосатой мускулатуры пищевода. После прекращения вагусной стимуляции, гладкая мускулатура начинает перистальтировать. Эти данные говорят о начальном угнетении интрамуральных нейронов вагусным влиянием, за чем следует перистальтика, стимулированная либо нервами, либо мышцами, активность которых отсрочена. (По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995: 129.)

ный. Вторичная перистальтика вызывается растяжением пищевода и регулируется с помощью афферентной регуляции через блуждающий нерв, поэтому при его перерезке этот вид перистальтики нарушается.

Внутренний контроль перистальтики гладкой мускулатуры осуществляется разветвленной интрамуральной сетью. Участие интрамуральной сети в регуляции перистальтики подтверждается тем, что после перерезки блуждающего нерва перистальтика сохраняется. Эта сеть содержит как возбуждающие, так и угнетающие нейроны. Возбуждающие нейроны стимулируют сокращение продольных и циркулярных мышечных слоев через холинергические M<sub>2</sub>-рецепторы. Ингибирующие нейроны преимущественно локализуются в циркулярном мышечном слое и угнетают сокращение через нехолинергические и неадренергические нейротрансмиттеры. Основными тормозными нейротрансмиттерами считаются вазоактивный интестинальный пептид и оксид азота. Холинергическая стимуляция возбуждающих нейронов происходит через никотиновые рецепторы, в то время как нехолинергическое и неадренергическое возбуждение может осуществляться через никотиновые и мускариновые (m<sub>1</sub>) рецепторы. Оба типа нейронов иннервируют тело пищевода и нижний эзофагальный сфинктер. Более тонкие механизмы, ответственные за перистальтику пищевода, до сих пор неизвестны. Выявлено, что электрическая стимуляция пищевода вызывает вначале угнетение всей мускулатуры пищевода с последующим выраженным сокращением, напоминающим перистальтическую волну, после прекращения стимуляции. Перистальтика вызывается последовательной деполяризацией интрамуральных нейронов, распространяющейся вниз по пищеводу. Перистальтика пищевода, вызванная электрической стимуляцией, не идентична физиологической перистальтике, инициированной глотанием. При электрической стимуляции отсутствует обязательная центральная регуляция гладкой мускулатуры пищевода через блуждающий нерв, которая вызывает последовательное сокращение мускулатуры пищевода от проксимального отдела к дистальному.

Исходя из современных, знаний, можно предположить, что перистальтика пищевода регулируется преимущественно нейронально, поскольку экспериментально выяв-

лено, что воздействие тетродотоксином (ингибитор активности нейронов) нарушает перистальтику, кроме того, перистальтика начинается сверху вниз независимо от того, в какой части пищевода она возникла. Предполагается также возможная роль миогенной активности в пищеводе, независимой от нервной стимуляции, поскольку в мышечных препаратах, "денервированных" с помощью тетродотоксина, отмечались медленные мышечные сокращения, напоминающие спонтанную перистальтику. Однако высокочастотные стимулы, к которым восприимчива только мышечная ткань пищевода, вызывают распространение мышечных сокращений как вверх, так и вниз. Поэтому собственная мышечная активность пищевода не соответствует перистальтике, стимулированной, например, глотанием. Эти собственные свойства мышц зависят от мембранныго потенциала покоя, концентрации ионов калия и проницаемости клеточной мембраны для ионов кальция. Очевидно, что спонтанная перистальтика, стимулированная глотанием, зависит как от центральной, так и от интрамуральной нервной регуляции; в свою очередь последняя модулируется собственным миогенным тонусом. Как и нервная регуляция, миогенная активность способствует более длительному мышечному сокращению гладкой мускулатуры от проксимальных к дистальным отделам пищевода.

Нижний пищеводный сфинктер (НПС) является главным барьером между кислым содержимым желудка и просветом пищевода (преимущественно щелочным). Хотя раньше предполагалось, что НПС является в основном не функциональным, а анатомическим барьером, недавние исследования выявили наличие толстого мышечного кольца, которое направлено косо вверх от малой к большой кривизне желудка. Средняя длина этого кольца составляет 31 мм. Оно соответствует зоне пищевода, в которой давление, измеренное манометрически, достигает максимальных значений. Кроме того, в нижний физиологический барьер пищевода входит часть правой ножки диафрагмы. Доказано, что сокращение правой ножки диафрагмы — главный механизм поддержки тонуса НПС при повышении давления в брюшной полости, что предотвращает обратный рефлюкс.

НПС является сегментом тонически сокращенных гладких мышц в дистальном отделе пищевода длиной 3–4 см. У здоровых людей в состоянии покоя тонус НПС составляет 10–30 мм рт. ст. Минимальное давление НПС определяется после приема пищи, максимальное — ночью. Тонус НПС преимущественно миогенный, так как он не нарушается тетродотоксином. Поскольку тонус НПС снижается под действием атропина, можно говорить и о наличии нейрональной регуляции. Кроме того, при голодании и при приеме пищи на миогенные свойства гладких мышц НПС влияют гормоны и другие вещества.

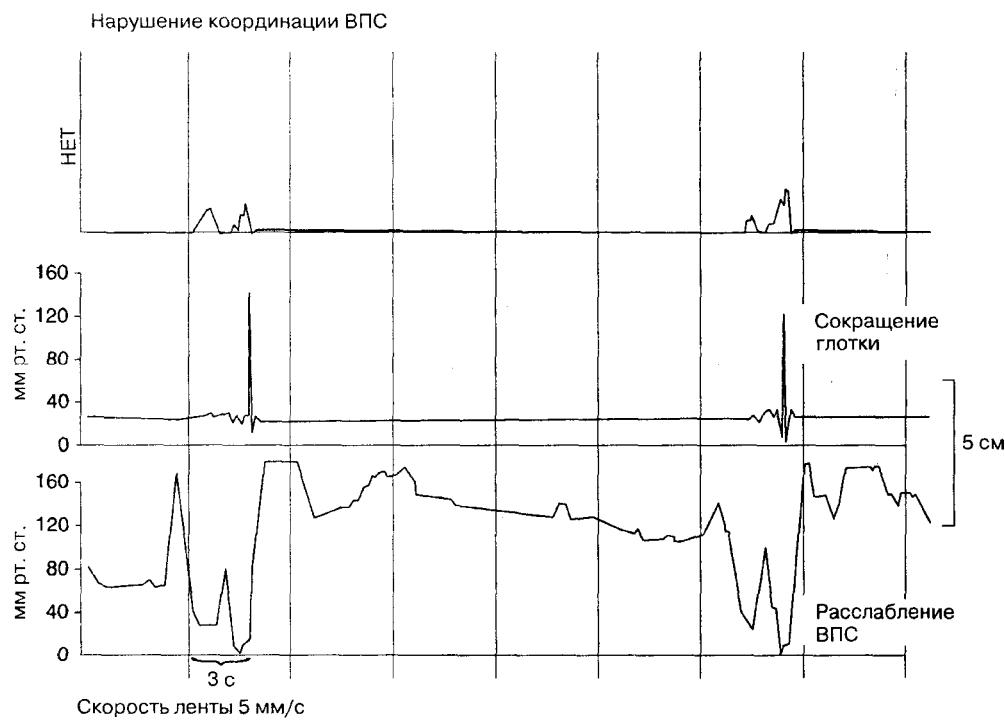
Базальный тонус НПС угнетается при глотании, когда происходит расслабление всей гладкой мускулатуры пищевода. Расслабление НПС стимулируется блуждающим нервом через преганглионарные холинергические волокна и постганглионарные нехолинергические и неадренергические нервные волокна. Механизмы, способствующие расслаблению НПС, идентичны тем, что угнетают всю гладкую мускулатуру пищевода. Нехолинергический и неадренергический нейротрансмиттер, передающий этот сигнал, еще неизвестен, но предполагается, что им могут быть вазоактивный интестинальный полипептид, пептид гистидинизолейцин и оксид азота. Учитывая, что все три вещества потенциально участвуют во многих механизмах, действие каждого из них или их сочетанное действие может быть очень важным. Роль диафрагмы в расслаблении НПС также очень важна, поскольку во время расслабления НПС волокна ножки диафрагмы не проявляют электрическую активность, в то время как купол диафрагмы сохраняет свой тонус. Рефлекс угнетения тонуса ножек диафрагмы исчезает при ваготомии.

Другой феномен был выявлен во время исследований механизмов гастроэзофагального рефлюкса. Dent и соавторы установили, что гастроэзофагальный рефлюкс имеется и при нормальном базальном тонусе НПС у здоровых людей при его транзиторном расслаблении, не связанном с глотанием. У больных с эзофагитом частота транзиторного расслабления нижнего пищеводного сфинктера, сочетающегося с кислым рефлюксом, значительно выше, чем у здоровых людей. Пребывающие расслабления НПС являются главным механизмом выхода воздуха при отрыжке. Поэтому данный феномен расценивают как физиологический. Растижение желудка сочетается с выраженным расслаблением НПС. Некоторые исследователи рассматривают транзиторное расслабление НПС как проявление неполноценного акта глотания. Доминирует точка зрения, что транзиторное расслабление НПС, не связанное с глотанием, имеет важное значение для процесса выхода газов из желудка после приема пищи.

# Клинические корреляции пищеводной дисфункции

## Дисфункция верхних отделов глотки

Многие заболевания центральной нервной системы приводят к дисфагии (нарушение глотания). Поскольку нервные структуры, ответственные за иннервацию глоточной части участка прохождения пищевого комка, находятся в стволе мозга, наиболее тяжелые расстройства глотания наблюдаются при инфарктах в этой зоне мозга. В таких случаях происходит либо полная потеря способности глотания, либо развиваются тяжелые нарушения начальной фазы глотания. Билатеральные инфаркты в области ствола мозга вызывают более тяжелые и труднообратимые нарушения. Основные наблюдаемые нарушения при поражениях мозга включают: выраженное снижение способности сокращения мышц глотки при глотании, недостаточный контроль со стороны языка за пищевым комком из-за нарушения иннервации мускулатуры языка и потери координированного проталкивания пищи, плохое очищение глотки и аспирацию пищевых масс (рис. 2-4). Результатом дисфагий из-за цереброваскулярных заболеваний могут быть аспирационная пневмония, дегидратация, потеря веса и даже смерть. Другие заболевания, при которых нарушаются механизмы глотания, включают полиомиелит (вирусное поражение ядер и аксонов ствола мозга), способный привести к дизартрии и дисфагии из-за слабости мышц глотки, и амиотрофический латеральный склероз (дегенерация мотонейронов в мозге, стволе мозга и спинном мозге) с повторной аспирацией во время и после глотания, возникающей из-за плохого очищения глотки. Слабость мышц языка является следствием либо особой формы амиотрофического латерального склероза.



**Рис.** 2-4. Дискоординация расслабления ВПС у больного с инсультом. Сокращение мышц глотки показано на двух верхних графиках, а тонус ВПС — на нижнем графике. Периодические (на первой записи) сокращения глотки происходят после того, как тонус ВПС приблизился к базальному уровню, а не при максимальном расслаблении сфинктера. Состояние улучшилось после проведения криоглоточной миотомии. (По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd. ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995: 125.)

роза при более локализованном повреждении ствола мозга, либо болезни Паркинсона, которая клинически может походить как на полиомиелит, так и на амиотрофический латеральный склероз. При этом заболевании обязательными являются экстрабульбарные нарушения, такие как ригидность мышц и трепор конечностей.

Мышечные нарушения, например мышечная дистрофия, могут быть причиной тяжелых дисфагий за счет вовлечения мышц языка и глотки. При этом часто встречаются носоглоточная регургитация и носовое звучание. Аспирация возникает из-за слабости мышц, поднимающих глотку. Больные стараются есть медленно и переходят на питание измельченной пищей, которая легче удерживается слабыми глотательными мышцами. Подсчитано, что пациенты отказываются от того или другого вида пищи, если более 10 % такой пищи вызывают аспирацию и поперхивание. Выявление расстройств речи и глотания исключительно важно для определения локализации поражения и выработки способов предотвращения аспирации. При прогрессивном нарушении глотания применяется кормление через носовой зонд, либо через гастростому, что является порой единственным возможным способом кормления. Другие состояния, при которых имеются нарушения, клинически похожие на мышечную дистрофию, включают миастению *gravis* (поражение ацетилхолиновых рецепторов на уровне нервно-мышечного синапса) а также состояния, которые вызывают сухость слизистой рта (ксеростомию), например первичная ксеростомия или ксеростомия, вызванная препаратами (антихолинергическими).

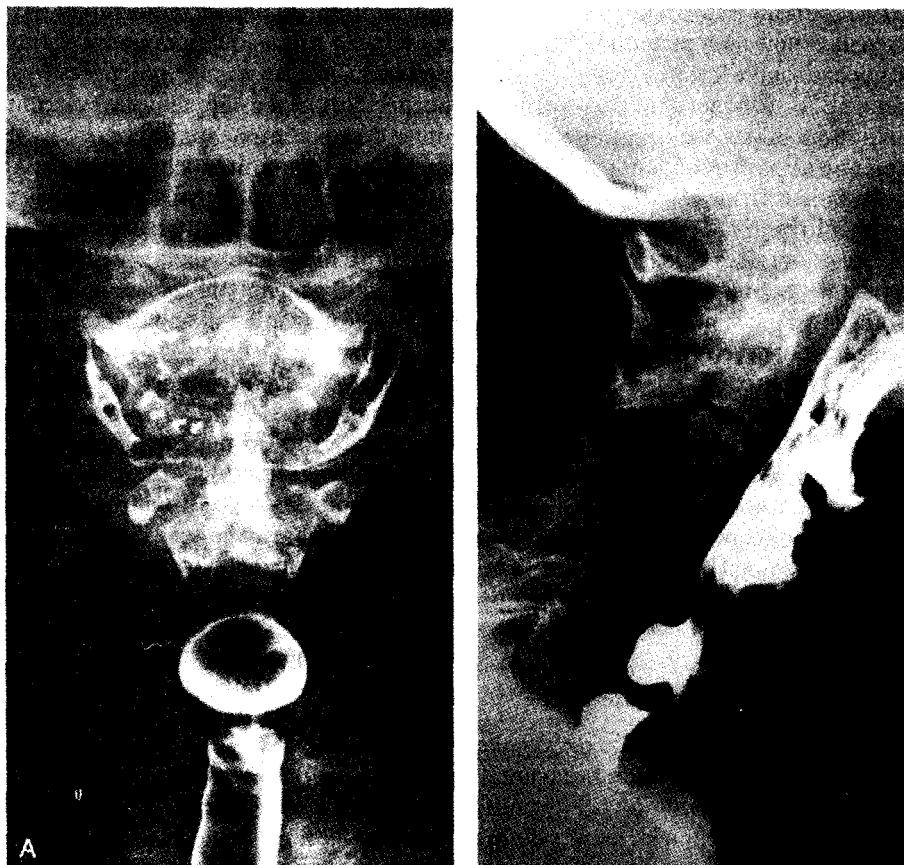
Причинами нарушений функции верхнего пищеводного сфинктера (ВПС) и проксимальной поперечнополосатой мускулатуры пищевода являются заболевания, поражающие мускулатуру (дерматомиозит) и вызывающие прогрессирующее сужение ВПС (после ларингэктомии). Прогрессирующее нарушение функции поперечнополосатых мышц пищевода приводит к верхнепищеводной дисфагии, похожей на дисфагию, обусловленную нарушениями функции носоглотки или верхних отделов глотки. Диагноз дерматомиозита подтверждают характерная сыпь на лице (гелиотропная сыпь), общая мышечная слабость, особенно в верхних и нижних конечностях, и биохимические показатели мышечного воспаления (повышение в крови активности ферментов альдолазы, лактодегидрогеназы и креатинфосфокиназы). Поставить диагноз "сужение ВПС" гораздо сложнее. Такое сужение вызывает прогрессирующую дисфагию при проглатывании твердых пищевых комков или больших объемов жидкости. Развитие прогрессирующего сужения ВПС необходимо заподозрить в том случае, если нет данных за дисфункцию глотки и обнаруживается увеличение *m. cricopharyngeus*. Это прогрессирующее сужение может привести к появлению в нижней части глотки выпячивания, имеющего заднее направление, которое называется дивертикулом Зенкера. При этом состоянии развивается прогрессирующая задержка пищи и дисфагия (рис. 2-5). Недостаточное расслабление ВПС также может обнаруживаться, но, как правило, выявляется лишь в тяжелых случаях. Расширение ВПС или удаление *m. cricopharyngeus* может улучшить состояние больного.

### **Дисфункция тела пищевода**

Основные двигательные расстройства, поражающие тело пищевода включают ахалазию, диффузный спазм пищевода и склеродермию. Ахалазия характеризуется потерей тормозной нервной регуляции гладких мышц тела пищевода и НПС. Холинергическая регуляция остается обычно нормальной. Диагностике способствуют данные о полной утрате перистальтики, сочетающейся с недостаточным расслаблением нижнего пищеводного сфинктера. В начальных стадиях заболевания отмечается задержка пищи в средних и нижних отделах пищевода. Проталкивание твердого пищевого комка осуществляется жидкостями, проходящими преимущественно под действием силы тяжести. Дисфагия обычно прогрессирует, но достаточно медленно, что позволяет больным не обращаться к врачу, если они сумели подобрать диету, соответствующую данному состоянию. Наиболее часто больные жалуются на похудание и аспирацию пищи, что свидетельствует о задержке пищи в расширенном пищеводе. Лечение включает: лекарственную терапию, например применение блокаторов кальциевых каналов, которые уменьшают давление НПС; механическую дилатацию НПС (для снижения базального тонауса); и хирургическое пересечение НПС и гладких мышц пищевода для облегчения прохождения пищи. Новым методом лечения, дающим обнадеживающие результаты, является инъекция ботулинического токсина в НПС (для снижения холинергической иннервации и давления НПС).

Диффузный спазм пищевода, также как и ахалазия, обусловлен потерей тормозного контроля за гладкой мускулатурой пищевода при сохраняющейся нормальной функции НПС. Главным симптомом является боль в грудной клетке, обусловленная одновременным сокращением всех отделов пищевода. Иногда как вторичное осложнение наблюдается дисфагия. Диффузный спазм пищевода – редкая причина загрудинных бо-

лей, которые могут быть похожи на боли при спазме коронарных сосудов. Лечение сводится к применению блокаторов кальциевых каналов и нитратов, снижающих тонус пищевода.



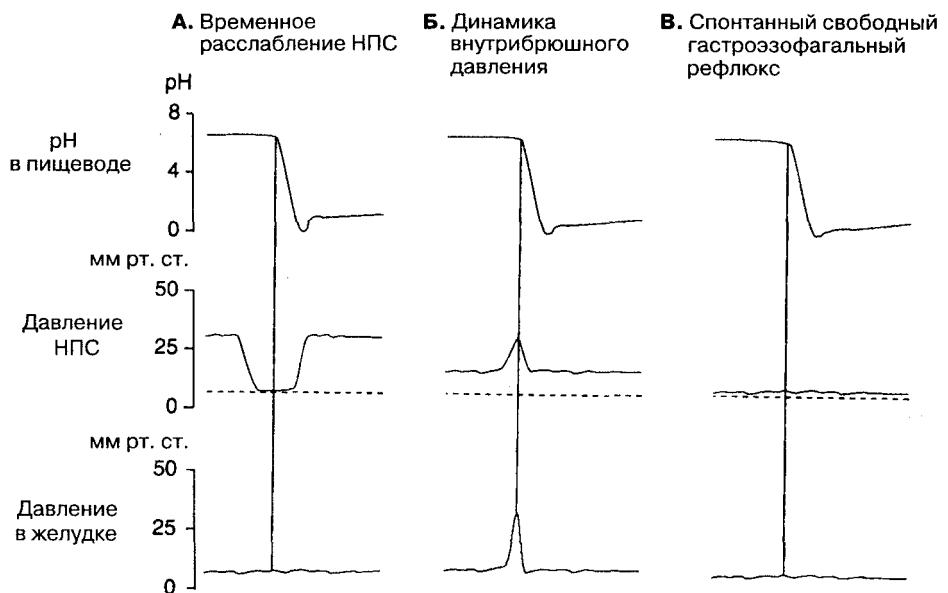
**Рис. 2-5.** (А) Вид спереди заполненного барием дивертикула Зенкера (стрелка). Суженный сегмент дистальнее — тень м. cricopharyngeus. (Б) Вид сбоку дивертикула Зенкера (стрелка) у того же больного. Сразу дистальнее дивертикула выяняется сильное закрытие верхнего пищеводного сфинктера м. cricopharyngeus. (Но: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995: 1168.)

При склеродермии, которая относится к первичным коллагенозам, поражаются как кожа, так и внутренние органы. Наиболее часто в желудочно-кишечном тракте поражается пищевод. Погрессирующее замещение гладкой мускулатуры пищевода и НПС плотной фиброзной тканью приводит к постепенной потере пищеводной перистальтики и заметному снижению давления НПС. Основными симптомами при этом нарушении являются дисфагия и кислый гастроэзофагальный рефлюкс (изжога и срыгивание). Поскольку кислота длительно воздействует на неперистальтирующий, слабо сокращенный пищевод, почти всегда происходит повреждение слизистой оболочки пищевода, развивается воспаление (эзофагит), которое часто прогрессирует. Иногда наблюдаются стриктуры пищевода, кишечно-желудочная метаплазия (пищевод Барретта) и даже развитие adenокарциномы пищевода. Для лечения используются препараты, снижающие кислотность желудочного сока (антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов и ингибиторы протонных каналов), а также препараты, стимулирующие кинетику (цизаприд, метоклопрамид). Лечение обычно неэффективно при прогрессировании фиброза.

#### *Дисфункция нижнего пищеводного сфинктера*

Основным проявлением дисфункции нижнего пищеводного сфинктера является гастроэзофагальный рефлюкс. Снижение давления в НПС уменьшает эффективность эзофагально-ногастрального барьера, поскольку имеется несоответствующее расслабление НПС, при котором абдоминальное давление начинает превышать давление НПС (рис. 2-6). У

всех больных периодически появляются жалобы на изжогу и регургитацию, но постоянно эти нарушения наблюдаются только у 7 % больных. Кроме того, могут быть и жалобы на боли в грудной клетке некардиального происхождения, включая боли, связанные с физической нагрузкой; жалобы на неприятные ощущения в области шеи при глотании; появляются кашель и экспираторная одышка. Для кислого рефлюкса при низком давлении НПС характерен эзофагит с образованием эрозий, язв и структур пищевода. При нормальном давлении НПС, даже при одинаковой частоте рефлюксов, степень повреждения пищевода значительно меньше, что и отличает эти два состояния. Диагноз обычно ставится по клиническим проявлениям, но иногда может дополнительно потребоваться либо проведение эндоскопического исследования, либо суточное мониторирование pH. Главной целью при лечении является снижение продукции соляной кислоты. Для этого применяются антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов и ингибиторы протонных каналов, а также препараты, ускоряющие пассаж кислого содержимого (цизаприд, метоклопрамид). Часто такое лечение проводится в течение длительного времени. Хирургическое лечение включает создание дополнительного антирефлюкского барьера (путем подтягивания тканей желудка вокруг дистального отдела пищевода для повышения давления НПС). Оно необходимо молодым пациентам для продолжительной коррекции, а также тем больным, кому не помогла лекарственная терапия. В 20 % случаев эта операция не дает положительного результата.



**Рис. 2-6.** Схематическое представление о трех различных механизмах возникновения гастроэзофагального (ГЭ) рефлюкса. ГЭ рефлюкс может быть (А) вследствие транзиторного расслабления НПС; (Б) как стресс-рефлюкс при временном увеличении внутрибрюшного давления, которое превышает сопротивление НПС; (В) как спонтанный рефлюкс через анатомический сфинктер. (По: Dodds W. J., Dent J., Hogan W. J., et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. N. Eng. J. Med. 307: 1547, 1982.)

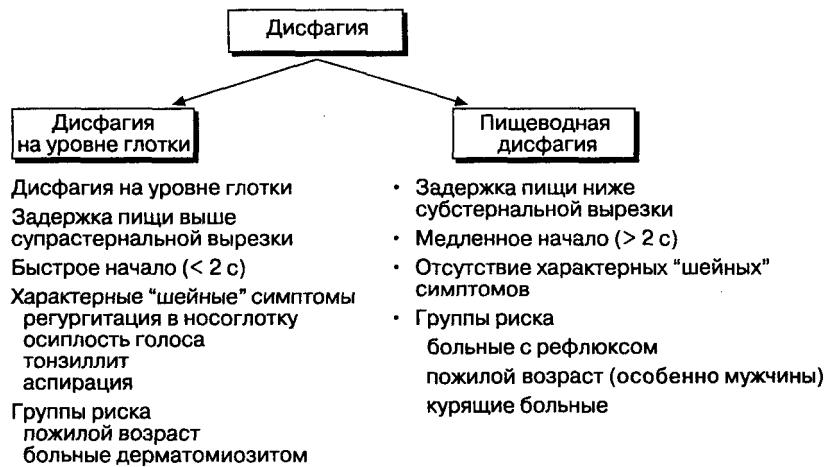
## Клиническая оценка

Пациенты с дисфагией и болью в грудной клетке должны быть тщательно обследованы для максимально точной диагностики и лечения при минимальных затратах. В большинстве случаев ответы на три или четыре вопроса позволяют точно оценить состояние больного и поставить диагноз.

Первые шаги обследования должны быть направлены на определение того, с нарушениями какой части верхних отделов ЖКТ — глотки или пищевода — связаны дисфагии (рис. 2-7). Задержка пищи в области горла обычно означает наличие расстройств на уровне глотки, в то время как подобные явления, происходящие на уровне грудной клетки, связаны с пищеводными нарушениями. Задержка пищи на уровне надгрудинной

вырезки (ямки) может быть следствием любого из этих нарушений, что диктует необходимость дальнейшего обследования. Важно выяснить и продолжительность задержки пищи. Если от начала глотка до признаков дисфагии проходит более 2 с, то обычно это свидетельствует о дисфункции пищевода.

Наличие в анамнезе кашля, охриплости голоса, регургитации в нос, а возможно, и серьезных заболеваний центральной нервной системы помогают выявить расстройства на уровне глотки. Далее проводят исследование функции глотания с использованием бария в различной консистенции. Во время исследования для получения максимальной информации необходимо четко руководить действиями пациента. Специфическое уменьшение объема глотка для предупреждения возможной аспирации и облегчения его прохождения выявляется сразу. В этом случае постановка правильного диагноза способствует сопоставление данных, полученных в ходе исследования, с данными объективного обследования. Если же причина дисфагии заключается в нарушении функции пищевода, то следующим этапом обследования будет оценка того, какая пища вызывает дисфагические расстройства: только твердая или твердая и жидккая (рис. 2-8). Нарушение глотания твердой пищи предполагает наличие механической непроходимости пищевода; если же нарушаются прохождение и жидкой пиши, то это скорее свидетельствует о нарушении перистальтики пищевода. Нарушение глотания твердой пиши иногда является симптомом дисфагий, обусловленных на ранних стадиях заболевания многими причинами, поэтому для постановки правильного диагноза исключение наличия механической обструкции не означает прекращение обследований. Периодические дисфагии, связанные с глотанием твердой пиши, нередко возникают вследствие врожденной патологии, но могут быть признаком и серьезных приобретенных заболеваний (рис. 2-9). Такие длительно существующие нарушения предполагают наличие либо кишечного рефлюкса, либо опухоли. Пожилой возраст, отсутствие изжоги и быстрая потеря массы тела у больного часто указывают на опухоль. Длительно существующие симптомы рефлюкса означают наличие либо структур, либо adenокарциномы, развившейся из-за кишечной метаплазии пищевода, к которой приводит рефлюкс. В обоих случаях необходимо эндоскопическое исследование с биопсией слизистой оболочки пищевода.



**Рис. 2-7.** Выявление дисфагии в зависимости от нарушения функции глотки и пищевода

### Оценка дисфагии

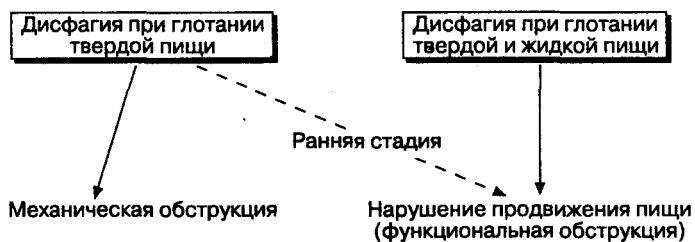


Рис. 2-8. Оценка дисфагии: нарушение глотания твердой или жидкой пищи

Дисфагия при глотании твердой и жидкой пиши указывает на нарушение двигательной активности пищевода (рис. 2-10). Дисфагия у пациентов с ахалазией пищевода имеет тенденцию к прогрессированию, хотя и очень медленному. Иногда больные жалуются на боли в груди, но обычно боли являются вторичными. Ночной кашель, регургитация или аспирация часто сопровождают данное состояние и связаны с застоем пищи в пищеводе. В некоторых случаях у больных отмечается повышенная продукция слизи. Периодическое возникновение болей с явлениями дисфагии только во время болевого приступа свидетельствует о диффузном спазме пищевода. На ранних стадиях склеродермии часто наблюдаются проявления дисфагии, но при этом, как правило, развивается гастроэзофагальный рефлюкс. Кроме того, дополнительными признаками склеродермии являются истончение кожи

### Оценка дисфагии

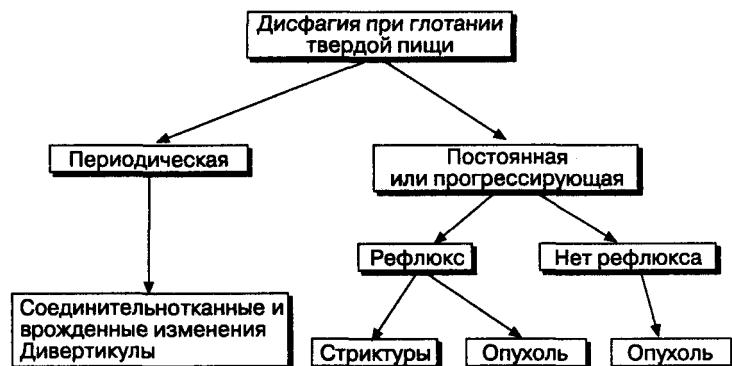
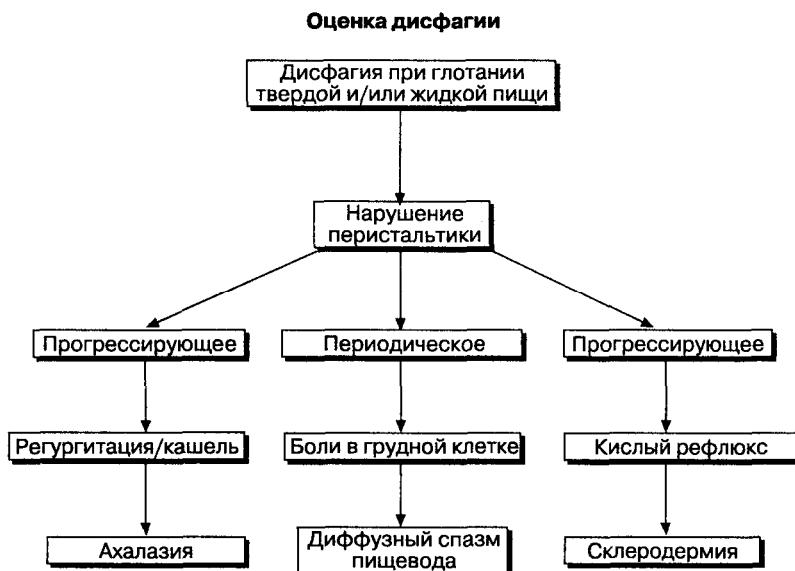


Рис. 2-9. Оценка дисфагии при глотании твердой пищи



**Рис. 2-10.**

Оценка нарушений глотания твердой и/или жидкой пищи

и просвечивание через кожу сосудов, ишемические изменения пальцев рук и ног, а также уменьшение амплитуды дыхательных движений.

## Клинический случай

Мужчина в возрасте 32 лет обратился к врачу с жалобами на затруднение глотания, появившееся 4 года назад. Через 2–3 с после проглатывания любой твердой пищи он отмечает чувство сдавливания в области над грудиной. В первое время эти ощущения были редкими, но в последний год стали постоянными и появляются при каждом приеме пищи. При расспросе выяснилось, что больше года пациента беспокоят "бульканье" в груди и кашель после пробуждения. Эти нарушения уменьшаются после того, как он выпивает немного воды, хотя иногда вода сама провоцирует кашель. Пациент отрицает наличие ощущения удушья или чувства усталости во время еды, регургитацию через нос и рот, изжогу, боли в горле, снижение массы тела, желудочно-кишечные кровотечения (нет крови в стуле, а также черного и дегтеобразного стула). У пациента нет болей или повышенной болезненности мышц, изжоги или кислой регургитации; кроме того, ни у него, ни у родственников не было таких заболеваний, как системные коллагенозы или опухоли. Данные объективного обследования, а также лабораторных исследований, включающих клинический анализ крови, СОЭ, уровни глюкозы, креатинина и ферментов печени в крови, в пределах нормы.

**Вопрос 1.** В данном случае эти расстройства глотания связаны с нарушениями функции глотки или пищевода?

**Ответ.** Расстройства функции глотки трудно предположить без наличия у большого фарингеальных симптомов, например регургитации в полости рта и носа, а также при отсутствии предшествующих цереброваскулярных заболеваний, коллагенозов или неврологических расстройств (утомляемость во время еды может быть признаком миастении gravis). Появление субъективных ощущений через 2–3 с после глотания является признаком расстройства функции пищевода.

**Вопрос 2.** Нарушен процесс глотания только твердой пищи или также и жидкой?

**Ответ.** Хотя пациент главным образом жаловался на нарушение глотания твердой пищи, периодические расстройства глотания жидкостей при отсутствии кахексии делают маловероятным предположение о механической причине дисфагии. Однако для полного исключения наличия анатомических расстройств необходимо провести дальнейшее обследование.

**С учетом перечисленных выше симптомов было проведено рентгенографическое исследование верхних отделов ЖКТ (рис. 2-11).**

**Вопрос 3.** Что показало рентгенографическое исследование?

**Ответ.** Обнаружена выраженная дилатация пищевода и видны остатки пищи в пищеводе (в верхних отделах). Кроме того, выявляется гладкое сужение пищевода в дистальных отделах без наличия локальных дефектов в пищеводе или желудке. Хорошо виден уровень жидкости в желудке.

**Вопрос 4.** Что делать дальше?

**Ответ.** Необходимо выполнить эзофагальную манометрию, т. к. это позволит лучше документировать нарушение двигательной способности (перистальтики) пищевода и даст возможность правильного выбора лечения (дилатацию или хирургическое лечение).

На следующем этапе была выполнена эзофагальная манометрия, которая показала полное отсутствие перистальтики пищевода и нарушение расслабления НПС (рис. 2-12).



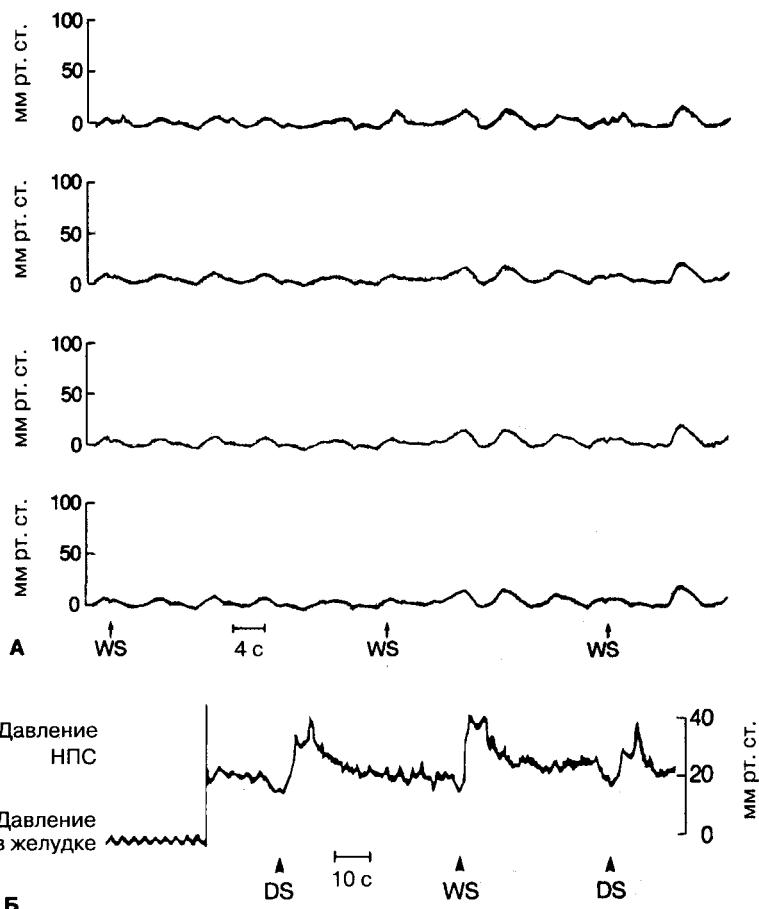
**Рис. 2-11.** Классические рентгенографические признаки ахалазии пищевода: расширение пищевода, гладкое его сужение в гастроэзофагальной зоне (картина "птичьего клюва") и наличие оставшегося в пищеводе бария. (По:

Vamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell U. W., Silverstein F. E., eds. *Atlas of Gastroenterology*, Philadelphia:

I B. Lippincott, 1992:126.)

**Вопрос 5.** Какой диагноз?

**Ответ.** Диагноз – ахалазия пищевода. Рентгенографическое и манометрическое исследования показали наличие классических ее признаков. Ахалазия – первое заболевание, выявленное как причина нарушения моторной функции пищевода. Первое описание больного с ахалазией принадлежит Томасу Виллису, он же выполнил и первую механическую дилатацию пищевода китовым усом с марлевым тампоном на конце. Ахалазия обычно наблюдается у пациентов в возрасте 25–60 лет и чаще является приобретенным нарушением, которое встречается с частотой 10–15 случаев на 100000. По-видимому, основной причиной развития ахалазии пищевода является первичное неврологическое нарушение с поражением ствола



**Рис.** 2-12. Типичные результаты манометрического исследования тела пищевода (А) и НПС (Б) при ахалазии. Запись сокращений мускулатуры тела пищевода от проксимальных к дистальным отделам (на рисунке представлены 4 графика, полученные при измерениях каждого 5 см пищевода) показывает полное отсутствие перистальтики во время серий глотков жидкой консистенции: DS — глоток сухой консистенции, WS — глоток жидкой консистенции. Когда пищевод резко расширен, все спонтанные сокращения отсутствуют, и отмечаются лишь легкие колебания стенки пищевода вследствие продвижения боляса жидкости. НПС имеет нормальное базальное давление (20 мм рт. ст.) с неполноценным расслаблением после проглатывания как твердой, так и жидкой пищи. (По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. *Atlas of Gastroenterology*, Philadelphia: J. B. Lippincott, 1992: 126.)

мозга, блуждающего нерва, клеток интрамуральных ганглиев и гладких мышц в дистальных отделах пищевода. Основным механизмом таких нарушений является дефицит нейротрансмиттера, необходимого для мышечной релаксации. Этот нейротрансмиттер не относится к холинергическим и адренергическим. По всей вероятности, им является вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП). Важная роль нарушений выработки ВИП в развитии ахалазии подтверждается тем, что при данной патологии его уровень, а также количество нейронов, его содержащих, снижено по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, не исключено, что большое значение

для развития ахалазии имеют нарушения выработки оксида азота, являющегося вазодилататором и одновременно потенциальным релаксантом гладкой мускулатуры, поскольку его уровень в дистальных гладких мышцах тоже снижается при ахалазии. Нарушение выработки оксида азота может быть последним в цепочке нейромедиаторных расстройств, поскольку он высвобождается под действием вазоактивного интестинального полипептида из нейронов пищевода.

Клинические признаки ахалазии – дисфагия, регургитация, изжога и боли в грудной клетке. Обязательный общий симптом – нарушение проглатывания твердой пищи, тогда как расстройства глотания жидкой пищи наблюдаются лишь у некоторых больных. Эти симптомы обычно нарастают постепенно (более 2-х лет), хотя иногда развиваются быстрее. Ощущения наполнения и сдавливания в груди являются наиболее ранними признаками, которые прогрессируют вплоть до появления симптомов, связанных с ощущением переполнения пищевода пищей и аспирацией пищи. Все эти нарушения усиливаются при эмоциональном стрессе и быстром приеме пищи. Проявления дисфагии всегда прогрессируют, хотя этот процесс может быть медленным. Задержка пищи в пищеводе нередко вызывает отвращение к еде, что может привести к истощению.

Регургитация наблюдается у 60–90 % больных. Иногда срыгнутая масса содержит непереваренную пищу, съеденную несколько часов назад. Регургитация усиливается во время приема пищи. Нередко у таких больных развивается пневмония из-за попадания пищи в дыхательные пути; у больных с ахалазией пищевода аспирация может стать причиной смерти. Регургитация при ахалазии иногда принимается за нарушения процессов жевания и глотания, кроме того, симптомы при ахалазии бывают похожи на нейрогенную анорексию у молодых женщин.

Частыми вторичными симптомами при ахалазии являются боль в грудной клетке и изжога. Боли в грудной клетке возникают из-за высокой сократительной активности пищевода, а также из-за воспаления слизистой оболочки пищевода вследствие застоя пищи или развития рака пищевода. Изжога вызывается повышением кислотности в пищеводе, которое не связано с гастроэзофагальным рефлюксом, а возникает вследствие ферментативного расщепления пищи в самом пищеводе и образования большого количества молочной кислоты.

Диагноз подтверждается результатами рентгенологического исследования, эзофагальной манометрии, а также эндоскопического исследования. Рентгенографическое исследование пищевода с барием на ранних стадиях развития заболевания обычно выявляет уменьшение перистальтической активности дистальных отделов пищевода и гладкое сужение в зоне НПС. Собственно расширение пищевода отмечается только на поздних стадиях развития заболевания. Основную дифференциальную диагностику необходимо проводить с опухолями пищевода или структурами пищевода, возникшими из-за кислого рефлюкса. Выявление дефектов слизистой оболочки пищевода или локальных дефектов позволяет диагностировать опухоль. Наличие у больного длительно существующего кислого рефлюкса помогает при диагностике структур пищевода. Эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ необходимо проводить всем пациентам старше 40 лет, а также тем, у кого характер жалоб позволяет предположить наличие опухоли (быстрое прогрессирование симптомов, выраженная потеря массы тела) и кому не помогла лекарственная терапия.

Эзофагальная манометрия также является хорошим диагностическим тестом. Для подтверждения развития ахалазии пищевода необходимо выявить признаки отсутствия перистальтики и расслабления НПС. Высокий тонус НПС, наблюдаемый у 60 % пациентов, не обязательно является признаком ахалазии. Если же у больного нет всех вышеуказанных симптомов, то и результаты применения лекарственной терапии, пневматической дилатации или хирургического лечения будут менее успешными.

**На основании данных рентгенографического исследования больному было назначено лечение антагонистами кальциевых каналов и нитратами, но оно оказалось безуспешным.**

**Вопрос 6.** Почему были выбраны именно эти препараты? **Ответ.** И кальциевые блокаторы, и нитраты снижают давление НПС и давление в дистальных отделах пищевода, что потенциально улучшает прохождение пищевого комка. Эти препараты применяются до еды и перед сном (для уменьшения ночной регургитации). Положительный эффект наблюдается только в 40 % случаев преимущественно при отсутствии расширения пищевода, наибольших результатов можно добиться при сочетании перорального приема с сублингвальным.

Поскольку консервативное лечение оказалось неэффективным, было предложено проведение лечения либо хирургическими методами, либо с помощью пневматической дилатации НПС.

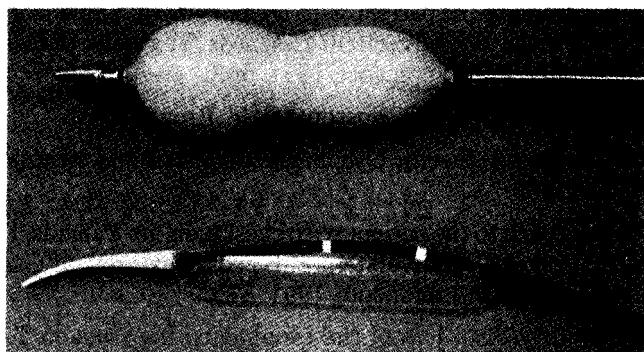
**Вопрос** 7. Как проводится такое лечение?

**Ответ.** Проведение и пневматической дилатации, и хирургической операции способствует снижению давления НПС за счет механического повреждения его структур. При хирургическом методе лечения нижний пищеводный сфинктер пересекается вместе с циркулярными гладкими мышцами дистального отдела пищевода. Данный метод успешен в 80–90 % случаев при существующем риске развития постоперационных осложнений менее 1 %. Единственным осложнением может стать возникновение постоянного гастроэзофагального рефлюкса, для предотвращения которого часто во время миотомии проводят соответствующие процедуры.

При пневматической дилатации осуществляется механическое расширение НПС с помощью раздуваемого воздухом баллончика (рис. 2-13).

Эта процедура приводит к снижению давления НПС на 50–70 % и прогноз исхода этой операции считается наилучшим, если после нее давление НПС становится меньше 10 мм рт. ст. Пневматическая дилатация не дает стойкого положительного эффекта и ее приходится повторять более чем у 50 % больных. Хирургические методы лечения приводят к более стабильным результатам: повторная операция требуется только 10 % больных. Если в результате двух проведенных процедур дилатации положительный эффект не достигнут, больному показано хирургическое лечение. В случае, если первая пневматическая дилатация оказалась успешной, то и от повторной процедуры можно ожидать положительного результата, который будет свидетельствовать о наступлении длительного бессимптомного периода после каждой последующей дилатации.

Большинство врачей считают, что первоочередным методом лечения должна быть пневматическая дилатация, а хирургическое лечение необходимо применять



**Рис. 2-13.** Два ги на пневматических дилататорах, используемых для лечения ахалазии пищевода. Баллон Райдера-Мюллера (вверху) имеет форму гантеля и присоединен к полужесткой металлической основе. Боковой конец дилататора может быть введен по направляющему зонду. Применяются баллоны 3-х размеров: 2.9; 3.8; 4.8 см в диаметре при максимальном растяжении. Дилататор Риджифлекса (внизу) имеет баллон цилиндрической формы и катетер с двумя просветами, что позволяет ввести весь дилататор по направляющему зонду. Применяются баллоны следующих размеров: 3; 3.5 и 4 см в диаметре при максимальном растяжении. (По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1995: 1191.)

только при отсутствии положительного эффекта от дилатации. Однако пневматическая дилатация в 4–6 % случаев имеет осложнение в виде перфораций пищевода. В такой ситуации, как и пациенты с первичным направлением, больные поступают на репаративную хирургическую операцию.

Пациенту в качестве лечения предложили провести пневматическую дилатацию. Эта процедура выполнялась дважды, но оба раза безуспешно. При эндоскопическом исследовании опухоль не выявили, и больному была произведена хирургическая операция.

**Вопрос 8.** Как вы думаете, что было обнаружено при операции? **Ответ.** Была обнаружена и удалена интрамуральная аденокарцинома проксимального отдела желудка размером 3 см. Утолщение слизистой оболочки составляло всего лишь 1–2 мм. У больного с ахалазией пищевода при проведении дифференциальной диагностики всегда необходимо исключить наличие опухоли. В данном случае возраст пациента, продолжительность нарастания симптомов, нормальные показатели рентгенографического и эндоскопического исследований не позволили правильно диагностировать рак. Опухоли чаще всего возникают в пищеводе и в проксимальных отделах желудка, хотя и мелкоклеточный рак легкого, лимфома, гепатома и рак простаты могут вызвать симптомы, напоминающие признаки ахалазии пищевода без поражения самого пищевода.

**Пациент жив, нормально себя чувствует, 7 лет находится под наблюдением, за это время повторных опухолей не было.**

## Глава 3. Язвенная болезнь

Джон ДельВалль

Язвенная болезнь представляет собой группу гетерогенных заболеваний, общим проявлением которых является локальный дефект или эрозирование в слизистой оболочке желудка и/или двенадцатиперстной кишки. Это очень распространенная патология, которую, например, в США на протяжении жизни переносят около 10 % мужчин и 5 % женщин. При этом следует учесть, что и распространенность желудочно-кишечных заболеваний составляет 10 %. Патогенез язенной болезни многофакторный и обусловлен прежде всего несоответствием между факторами защиты слизистой оболочки (слизь, микроциркуляция, гормоны, регенерация, бикарбонаты) и факторами повреждения (кислота, пепсин, *Helicobacter pylori*). В последние два десятилетия основные усилия ученых были направлены на изучение патогенеза язенной болезни, что позволило значительно улучшить диагностику и лечение столь распространенной патологии. В данной главе основное внимание уделяется ведущим патофизиологическим механизмам язенной болезни (гиперсекреция желудочной кислоты) и синдрома Золлингера-Эллисона (развитие язенной болезни вследствие эндокринной опухоли). Кроме того, представлен краткий обзор диагностических тестов и лечебных мероприятий при язенной болезни. В качестве иллюстрации наиболее значительных положений в конце главы разбирается типичный клинический случай язенной болезни.

### Патофизиология

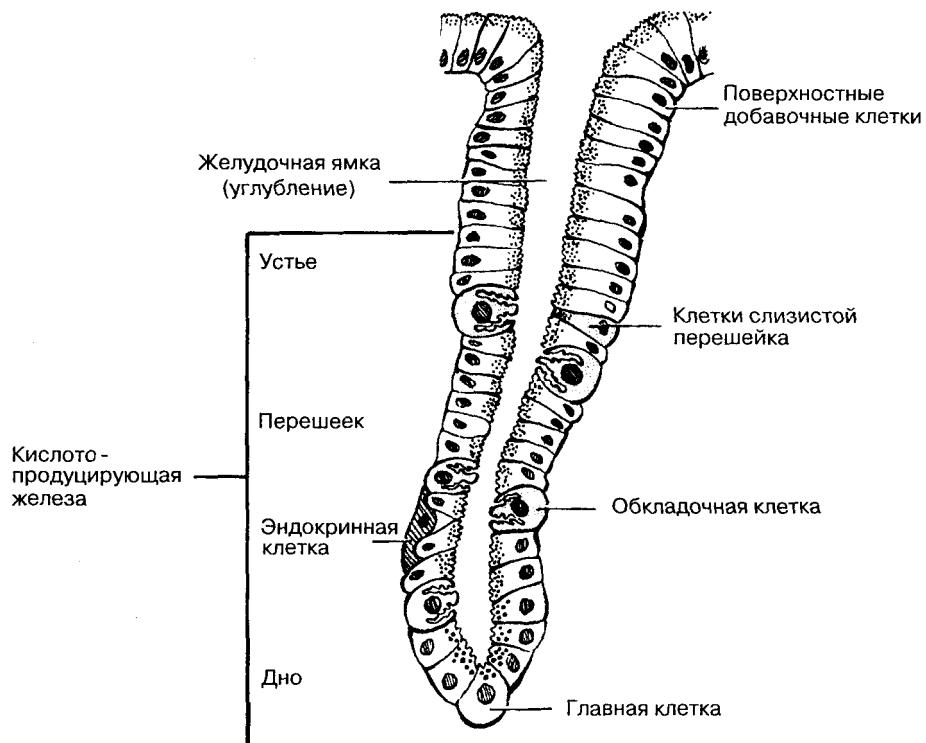
Язенная болезнь является результатом нарушения отношений между защитными (секреция слизи, простагландинов, бикарбонатов, кровообращение, клеточное обновление) и повреждающими (кислота, пепсин, желчные кислоты, панкреатические ферменты, бактерии) факторами. Старое правило Шварца "нет кислоты – нет язвы" до сих пор можно считать верным для большинства случаев язенной болезни двенадцатиперстной кишки, хотя для язенной болезни желудка это условие не обязательно. К причинам формирования язвы также относят бактериальную инфекцию (*Helicobacter pylori*), употребление некоторых лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные средства), курение, наследственность, нарушение эвакуации пищи из желудка, что в совокупности и приводит к дисбалансу между повреждающими и защитными факторами в желудке и двенадцатиперстной кишке. Об этих условиях при попытке понять патофизиологические основы язенной болезни необходимо всегда помнить, включая и понимание физиологических механизмов защиты слизистой оболочки.

#### Защита слизистой оболочки желудка

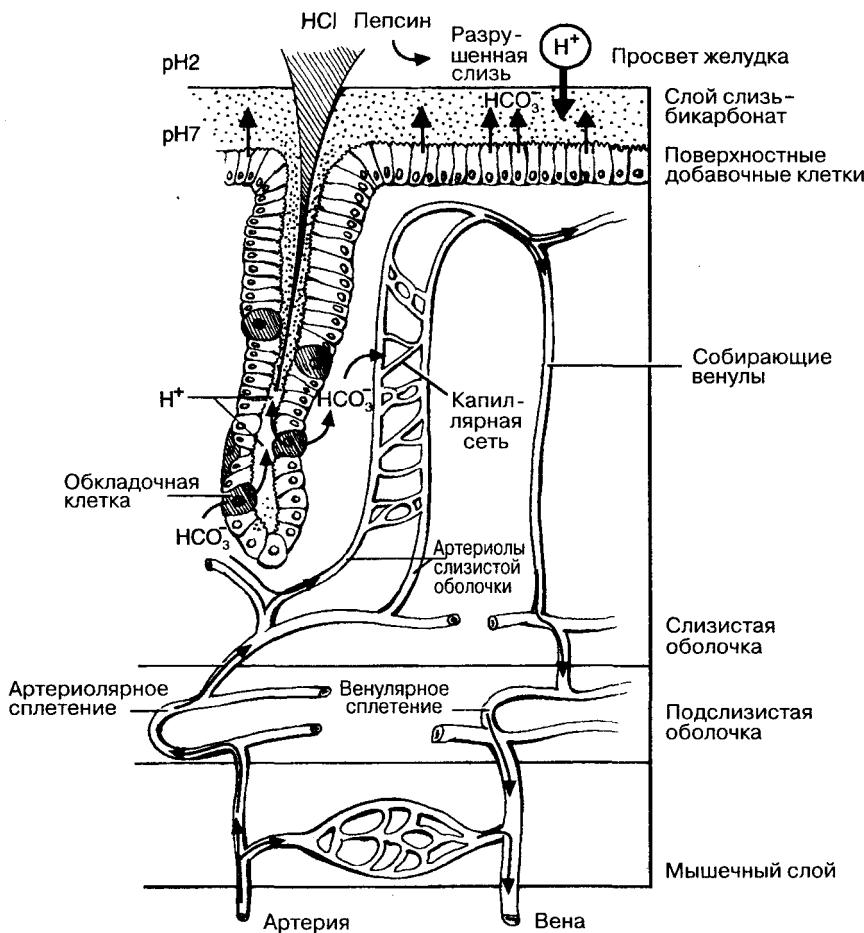
Слизистая оболочка желудка постоянно подвергается воздействию кислоты и пепсина. В определенные периоды в течение суток pH содержимого желудка бывает меньше 2.0. Поэтому целесообразно проанализировать механизмы эффективной защиты слизистой оболочки желудка от повреждающих воздействий.

Прежде всего необходимо рассмотреть особенности структуры слизистой оболочки желудка, поскольку она и есть тот основной элемент, который вовлекается в повреждение и участвует в защитных механизмах при язвенной болезни. На Рис. 3-1 представлены клетки, входящие в состав кислотопродуцирующих желез желудка. В защитном барьере желудка клетки слизистой оболочки являются первой линией защиты от повреждающих факторов, особенно поверхностные клетки, секретирующие слизь и бикарбонаты, создающие физико-химический барьер для эпителиальных клеток желудка (рис. 3-2). Этот барьер представляет собой гель, имеющий в норме градиент pH. Этот градиент поддерживает нейтральный pH у клеточной поверхности. Гель состоит из неперемешивающегося слоя слизи, бикарбонатов, фосфолипидов и воды. Установлено, что факторы регуляции, стимулирующие синтез пепсина и соляной кислоты, одновременно стимулируют выделение слизи и синтез бикарбонатов.

Бикарбонаты необходимы для поддержания pH близким к нейтральному у поверхности эпителия. Все поверхностные эпителиальные клетки, выстилающие желудок и двенадцатиперстную кишку синтезируют и секретируют бикарбонаты. Слизистая оболочка проксимальной части двенадцатиперстной кишки вырабатывает бикарбонаты в количестве приблизительно в 2 раза большем, чем вся слизис-



**Рис. 3-1.** Кислотопродуцирующая железа желудка. (По: Ito S., Winchester R.J. The final structure of the gastric mucosa in the bat. J. Cell. Biol. 16: 541, 1963; Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995: 297.)



**Рис. 3-2.** Основные компоненты слизистого барьера и сосудистой сети желудка. (По: Yamada T., Alpers D. И., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995: 299.)

тая оболочка желудка. Важную роль в поддержании базального уровня секреции бикарбонатов играют эндогенные простагландины. У пациентов с рецидивом язвенной болезни двенадцатиперстной кишки имеется выраженное снижение синтеза бикарбоната в проксимальных отделах двенадцатиперстной кишки (по сравнению со здоровыми людьми). Механизм снижения секреции бикарбонатов до конца неизвестен, хотя недавние исследования показали возможное участие в этом процессе *Helicobacter pylori*.

В поддержании устойчивости слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к повреждающим факторам важную роль играют способность клеток к репарации, хорошее состояние микроциркуляции и секреция некоторых химических медиаторов защиты, таких как простагландины и факторы роста (эпидермальный фактор роста [ЭФР] и  $\alpha$ -трансформирующий фактор роста [ $\alpha$ -ТФР]). Слизистая оболочка желудка и двенадцатиперстной кишки способна после повреждения очень быстро (в течение 15–30 мин) восстанавливаться. Этот процесс обычно происходит не за счет деления клеток, а в результате движения их из криптур желез вдоль базальной мембранны и закрытия таким образом дефекта в участке поврежденного эпителия. Простагландины, имеющиеся в слизистой оболочке желудка, могут секретироваться главными, добавочными (шеечными) и париетальными (обкладочными) клетками. Простагландины (простагландин Е<sub>2</sub>) способствуют защите слизистой оболочки желудка посредством угнетения активности париетальных клеток, стимулирования секреции слизи и бикарбонатов, увеличения кровотока в слизистой оболочке, снижения обратной диффузии ионов FT и ускорения клеточного обновления.

## Повреждающие факторы

**Соляная кислота.** Как упоминалось ранее, правило Шварца "нет кислоты – нет язвы" в принципе верно для большинства случаев язвенной болезни. Поэтому столь огромное внимание уделяется изучению физиологии секреции соляной кислоты в желудке. Хотя факторы, участвующие в регуляции секреции кислоты, в данной главе детально не рассматриваются, необходимо выделить фундаментальные механизмы этого комплексного процесса.

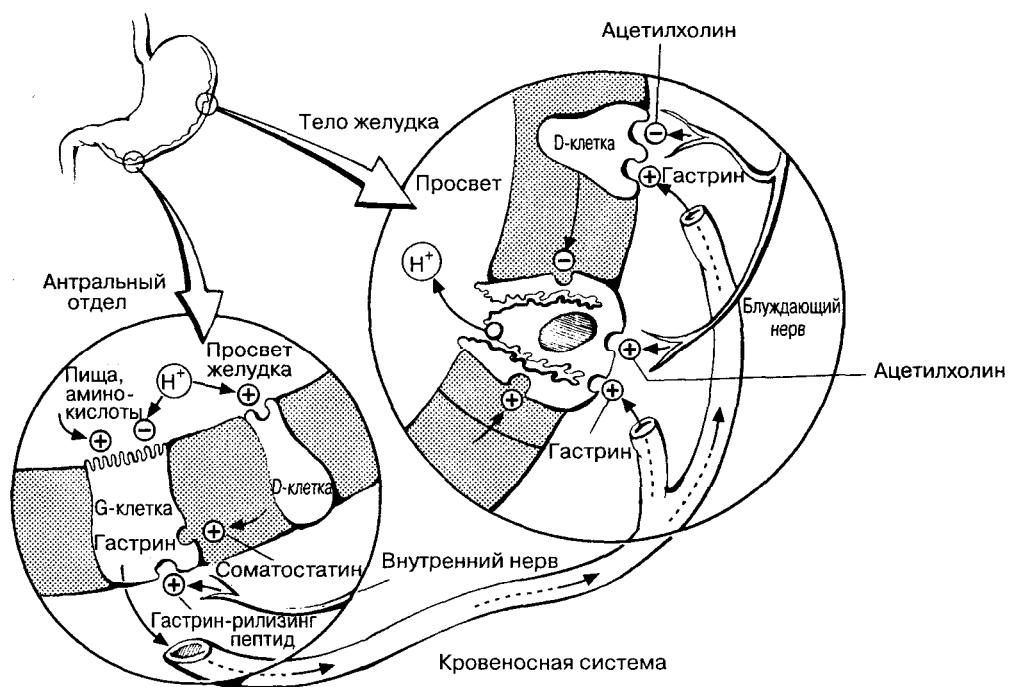
Базальная секреция соляной кислоты – циркадный процесс с наименьшим уровнем секреции утром и максимальным ночью. Секреция кислоты в желудке подчиняется холинергической регуляции через блуждающий нерв и гистаминергической – через локально выделяющийся гистамин. Важнейшим физиологическим стимулятором секреции кислоты является пища. Процесс пищевой стимуляции секреции кислоты традиционно делится на три фазы: сложнорефлекторную, желудочную и кишечную. Сложнорефлекторная (цефалическая) фаза связана с видом, запахом и вкусом пищи. Под действием этих факторов происходит холинергическая стимуляция секреции кислоты в желудке через п. vagus. Как только пища попадает в желудок, начинается желудочная фаза секреции: растяжение желудка ведет к увеличению секреции через гуморальные механизмы регуляции. Некоторые вещества (аминокислоты и амины) непосредственно стимулируют синтез и секрецию гастрин, который, в свою очередь, стимулирует секрецию кислоты. Когда пища попадает в кишечник, начинается заключительная фаза стимуляции секреции кислоты. Основные механизмы стимуляции в этой фазе включают растяжение кишки, действие белков и продуктов их расщепления. Тонкая система медиаторов, регулирующих данную фазу, пока до конца не изучена. Как и в большинстве других биологических систем, здесь имеется несколько ингибирующих механизмов, активирующихся в процессе желудочной секреции и обеспечивающих общий баланс секреторного процесса. Рассмотрение механизмов, ингибирующих секрецию кислоты в желудке, не является целью данной главы, но наиболее важным из них представляется выделение гастроинтестинального гормона – соматостатина.

Клетки, в которых происходит образование и секреция соляной кислоты называются париетальными (обкладочными). Они преимущественно локализуются в железах слизистой оболочки дна желудка (рис. 3-1). Основные стимуляторы секреции кислоты в желудке – гистамин, гастрин и ацетилхолин. Многие факторы угнетают секрецию кислоты, наиболее важными среди них являются простагландины и соматостатин. Как стимуляторы, так и ингибиторы процесса секреции кислоты в желудке действуют через специфические рецепторы, находящиеся на обкладочных клетках. Гистамин, выделяющийся в основном из энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки желудка, стимулирует секрецию кислоты через H<sub>2</sub>-рецепторы, связанные с циклической АМФ (цАМФ). Гастрин и ацетилхолин активируют специфические рецепторы, связанные с системой кальций/протеинкиназа С. После активации соответствующих механизмов происходит стимуляция водородно-калиевых (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>) АТФазных каналов, приводящая к продукции и выделению ионов водорода. Тщательное изучение этой фундаментальной физиологической концепции выявило новые патогенетические подходы к лечению язвенной болезни. Основные факторы регуляции секреции кислоты в желудке представлены на Рис. 3-3.

Базальная секреция кислоты у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки либо нормальная, либо повышена. В то же время максимально стимулированная секреция кислоты у таких больных (по сравнению со здоровыми людьми) значительно повышенна. Небольшое число больных с дуоденальной язвой имеют очень высокие показатели базальной секреции соляной кислоты.

**Пепсин.** Главные клетки, также преимущественно находящиеся в железах слизистой оболочки дна желудка, вырабатывают пепсиноген – неактивный предшественник протеолитического фермента пепсина. Патогенетическая роль нарушений выработки пепсиногена в механизме язвенной болезни пока не ясна.

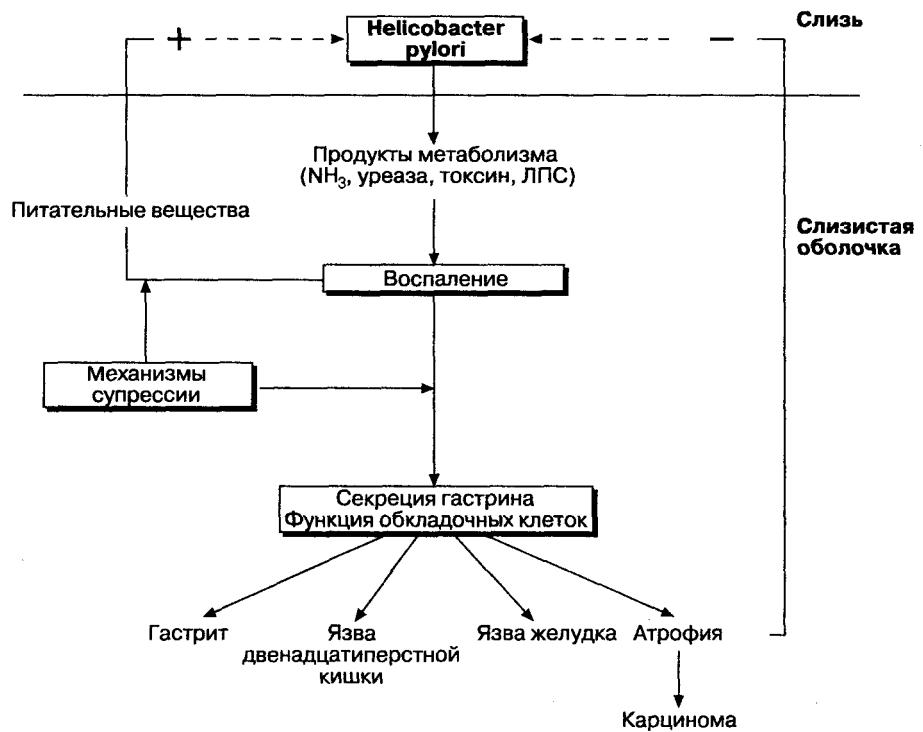
***Helicobacter pylori*.** Достижения гастроэнтерологии в последнее время доказали связь между развитием язвенной болезни и инфицированностью *Helicobacter pylori* в желудке. *Helicobacter pylori* является грамотрицательной аэробной палочкой, имеющей жгутики и способной образовывать уреазу. *Helicobacter pylori* часто обнаруживается в слизистой оболочке желудка. Этот возбудитель иногда выявля-



**Рис. 3-3.** Регуляция секреции кислоты в желудке. Показаны основные лиганды рецепторов, регулирующих секрецию соляной кислоты париетальными клетками. D-клетки — клетки, продуцирующие соматостатин; G-клетки — клетки, продуцирующие гастрин. ( По: Feldman M. Acid and gastric secretion in duodenal ulcer disease. Regul. Pept. Lett. 1: 1, 1989; Yamada T., Alpers D. P., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995: 308.)

ют и у здоровых людей, без каких-либо патологических проявлений, хотя значительно чаще (> 95 %) он обнаруживается у больных гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Лечение гастрита и дуоденальной язвы препаратами, действующими на *Helicobacter pylori*, например висмутсодержащими препаратами и антибиотиками, приводит к клиническим и морфологическим признакам выздоровления. Хотя наличие данного микроорганизма четко коррелирует с гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, механизмы его влияния на процесс развития язвенной болезни остаются неизвестными. Первые исследования показали возможность как прямого, так и непрямого повреждения слизистой оболочки желудка этим микроорганизмом (рис. 3-4). *Helicobacter pylori* вырабатывает уреазу, липополисахариды и цитотоксин, которые, в свою очередь, могут привлекать и активировать клетки воспаления. Кроме того, последние исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что местное воспаление, вызванное *Helicobacter pylori*, сочетается с умеренной гипергастринемией.

**Другие причины.** Нестероидные противовоспалительные средства являются важным повреждающим фактором для слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, поскольку эти препараты угнетают выработку простагландинов — необходимых факторов защиты слизистой оболочки. Курение также способствует развитию язвы двенадцатиперстной кишки. Кроме того язевная болезнь у курящих больных труднее поддается лечению. Влияние других факторов при рас-



**Рис. 3-4.** Возможные механизмы повреждения слизистой оболочки под действием *Helicobacter pylori*: прямое воздействие (амиак [ $\text{NH}_3$ ], липополисахариды [ЛПС], уреаза, цитотоксин]; непрямое (гастрин, соматостатин); индукция воспалительной реакции (гастрит, дуоденальная язва, язва желудка). (По: Blaser M.J. Hypotheses on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori*-induced inflammation. Gastroenterology, 102: 772, 1992.)

смотрении их роли в ульцерогенезе, таких как стресс, нарушения в питании и влияние кортикостероидов, не достаточно доказано.

## Клинические корреляции

### Язвенная болезнь

#### Эпидемиология

Точные эпидемиологические данные о частоте и распространенности язвенной болезни отсутствуют. Согласно данным различных исследований, в США на протяжении жизни каждый 10-й мужчина и каждая 20-я женщина имеют язвенную болезнь. По всей видимости, распространенность и частота болезни имеют тенденцию к снижению. Раньше язвенная болезнь чаще встречалась у мужчин, чем у женщин (4 : 1). Вряд ли нынешнее изменение соотношения до 2 : 1 связано с уменьшением уровня заболеваемости у мужчин и стабильным уровнем заболеваемости у женщин. Количество госпитализаций по поводу язвенной болезни желудка не изменилось, но резко снизился уровень госпитализаций по поводу неосложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Частота осложнений язвенной болезни — перфораций и кровотечений — осталась прежней. Смертность, связанная с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, снизилась на 60–75 % у мужчин, но мало изменилась у женщин. В большинстве случаев причиной смерти остается кровотечение.

Некоторые хронические заболевания часто повышают риск развития язвенной болезни, например хронические обструктивные заболевания легких, цирроз печени, а также заболевания почек.

## Признаки и симптомы

Классическим симптомом язвенной болезни двенадцатиперстной кишки является жгучая боль в эпигастре, начинающаяся через 1 - 3 ч после еды и уменьшающаяся после приема антацидов или пищи. Но в целом симптомы, связанные с язвенной болезнью, могут быть самыми разнообразными: от полного отсутствия боли до классического болевого синдрома, описанного выше.

Данные объективного обследования мало способствуют диагностике язвы, но необходимы для исключения других причин абдоминальных болей (опухолей, нейропатических и костно-мышечных болей) и выявления осложнений язвенной болезни (кровотечения, перфорации, стеноза).

## Дифференциальный диагноз

Диспептические расстройства – самые частые жалобы, с которыми пациент обращается к врачу. Поскольку многие заболевания сопровождаются подобными расстройствами, необходимо тщательно провести дифференциальную диагностику. Постановка диагноза подробнее разбирается в разделе "Клиническое обследование".

## Терапия

Целью терапевтических мероприятий при неосложненной язвенной болезни является: снижение болевого синдрома, стимуляция заживления язвы, профилактика рецидивов язвы и ее осложнений. Наряду с приемом противоязвенных препаратов больному необходимо прекратить курение и отказаться от применения нестероидных противовоспалительных препаратов. Не доказан положительный эффект ограничений в питании и назначения щадящих диет.

В последнее десятилетие резко увеличилось число противоязвенных препаратов. Фундаментальные исследования механизмов секреции кислоты привели к созданию препаратов, снижающих кислотность. Изучение защитных механизмов желудка способствовало появлению группы препаратов, повышающих защиту слизистой оболочки без влияния на секрецию кислоты в желудке. Кроме того, выявление роли *Helicobacter pylori* в патогенезе язвенной болезни привело к разработке методов антибиотикотерапии, направленной против этого микроорганизма.

## Ингибиторы кислоты / Нейтрализующие препараты

**Антациды.** Первыми препаратами, ускоряющими процесс заживления язвы, были антациды, снижающие кислотность желудочного сока. Они имеют много недостатков, к которым относятся необходимость частого приема, нарушение моторики кишечника (диарея, стимулированная магнием, или запоры, вызванные алюминием) и связывание фосфатов солями алюминия. В связи с применением H<sub>2</sub>-антагонистов антацидные препараты отошли на второй план при лечении язвенной болезни.

**Ну антагонисты.** Как упоминалось ранее, существует три основных стимулятора обкладочных клеток: гастрин, ацетилхолин, гистамин. Имеются антагонисты каждого из этих биологически активных веществ, но наиболее эффективными оказались антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов. H<sub>2</sub>-антагонисты снижают как базальную, так и стимулированную секрецию кислоты. Обычно используются такие препараты, как циметидин, ранитидин, фамотидин и низатидин. Важнейшее значение в патогенезе развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки имеет секреция кислоты в ночное время. С учетом этого можно заменить многоразовые дневные приемы препаратов на одноразовый прием перед сном. Через 4 нед после применения H<sub>2</sub>-антагонистов заживление дуоденальных язв наблюдается приблизительно в 80 % случаев, а при отсутствии лечения – только в 40 %. Применение этих препаратов в соответствующих

дозах дает минимальный побочный эффект. Наиболее часто осложнения связаны с передозировкой H<sub>2</sub>-антагонистов (в основном, циметидина) и приводят к нарушениям метаболизма препаратов из-за повреждения цитохрома P450 в печени. Хроническая передозировка может приводить к гинекомастии, расстройствам сознания; чаще подобные нарушения наблюдаются у пожилых людей, страдающих печеночной или почечной недостаточностью.

**Простагландины.** Коммерческие препараты аналогов простагландинов (мизопростол), также как и циметидин, эффективны для заживления дуodenальных язв. В некоторых случаях, особенно при воспалении гастродуоденальной слизистой оболочки, вызванном нестероидными противовоспалительными препаратами, простагландины могут быть более действенны, чем H<sub>2</sub>-антагонисты. Основными побочными эффектами являются диарея и сокращение матки, которое при беременности может привести к выкидышу.

**Ингибиторы H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-АТФазы.** Как упоминалось ранее, основным ферментом, отвечающим за выработку водородных ионов, является H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-АТФаза обкладочных клеток. Главный препарат из ингибиторов данного фермента – омепразол (производное бензimidазола), который предотвращает активацию H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-АТФазы ковалентным связыванием с дисульфидными группами. В настоящее время это наиболее сильный ингибитор секреции кислоты в желудке. Выраженная гипохлоргидрия вследствие применения омепразола часто сочетается с гипергастринемией, клиническая значимость которой при этом пока не очень понятна. Первоначально эти препараты рассматривались в качестве резервных для лечения больных с язвенной болезнью, рефрактерной к H<sub>2</sub>-антагонистам, или больных с синдромом Золлингера-Эллисона, но в последнее время их применяют для сокращения сроков лечения дуodenальных язв.

**Антихолинергические препараты.** Неселективные антихолинергические препараты имеют второстепенное значение в лечении язвенной болезни, когда используются самостоятельно, т. к. они слабо угнетают секрецию кислоты. Кроме того, у них много побочных эффектов.

## Препараты, не влияющие на кислотность

**Сукральфат.** Это смесь сульфатированных дисахаридов. Препарат стимулирует заживание язвы и по клиническому эффекту сопоставим с H<sub>2</sub>-антагонистами. Точные механизмы действия неизвестны, хотя предполагается, что он усиливает защитный гастродуоденальный барьер.

**Коллоидный висмут.** Препараты коллоидного висмута стимулируют заживание язвы и по эффекту сопоставимы с H<sub>2</sub>-антагонистами. Наблюдаемый антибактериальный эффект этих препаратов в отношении *Helicobacter pylori* способствует ремиссии язвенной болезни, которая иногда даже более продолжительна, чем при применении H<sub>2</sub>-антагонистов.

**Антибиотики.** Эффективное лечение против *Helicobacter pylori* (отсутствие микроорганизма в течение 4-х нед после окончания лечения) значительно снижает вероятность рецидива язвенной болезни. Стандартная терапия включает применение комбинации из трех препаратов: метронидазола, амоксициллина или тетрациклина и препаратов висмута – в течение 7-10 дней. Такая терапия приводит к положительному эффекту более чем в 85 % случаев. Однако комплексное применение этих препаратов часто осложняется побочным эффектом антибиотиков (тошнота, диарея, колит, вызванный *Clostridium difficile*). В последнее время стараются уменьшить число этих препаратов при лечении. Другая комбинация включает высокие дозы омепразола в сочетании с одним антибиотиком (амоксициллином), но целесообразность использования такой схемы пока не подтверждена сравнительными исследованиями.

## Хирургическое лечение язвенной болезни

Существуют определенные показания для хирургического лечения язвенной болезни: желудочно-кишечное кровотечение, не поддающееся консервативному лечению; непроходимость пилорического отверстия желудка; перфорация или малигнизация язвы.

Другими возможными показаниями являются периодические небольшие кровотечения, пенетрирующая язва или полное отсутствие эффекта от консервативного лечения. Хирургические операции включают: резекцию антравального отдела желудка в сочетании с ваготомией, ваготомию в сочетании с пилоропластикой и высокую селективную ваготомию. Цель всех этих операций – уменьшение стимуляции секреции кислоты. Ваготомия снижает холинергическую регуляцию желудка и чувствительность париетальных клеток к гастрину, а резекция антравального отдела приводит к удалению основного источника гастрина. Тип операции выбирается с учетом специфических признаков при оценке локализации язвы.

## Синдром Золлингера-Эллисона

Гиперсекреция кислоты в желудке и тяжелое течение язвенной болезни являются основными симптомами синдрома Золлингера-Эллисона, при котором происходит чрезмерное выделение гастрина из G-клеточной эндокринной опухоли (гастриномы). Кроме стимулирующего воздействия на секрецию кислоты, гастрин обладает выраженным трофическим действием на ткани желудочно-кишечного тракта. Гастрин усиливает синтез ДНК и белков в клетках слизистой оболочки желудка и в клетках других тканей. Гипергастринемия при синдроме Золлингера-Эллисона вызывает два синергических эффекта: (1) гиперстимуляцию париетальных клеток Желудка, и как следствие, увеличение секреции кислоты и (2) увеличение количества секретирующих париетальных клеток. Гиперсекреция кислоты при гастриноме приводит к таким клиническим проявлениям, как язвенная болезнь и диарея.

## Клинические проявления

Клиническая картина при синдроме Золлингера-Эллисона в основном связана с гиперсекрецией кислоты и ее последствиями. Более чем у 90 % пациентов с гастриномой наблюдается развитие язв в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Клинические проявления язвы в данном случае не отличаются от таковых при "добропачественной" язве, но язвы хуже поддаются лечению. Как и при обычной язвенной болезни, язвы у пациентов с синдромом Золлингера-Эллисона, как правило, одиночные и чаще локализуются в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки (75 %). Однако при гастриномах язвы могут локализоваться и в дистальном отделе двенадцатиперстной кишки (14 %), а также в тощей кишке (11 %). Язвенная болезнь, рефрактерная к стандартной терапии, рецидивирующие язвы после предшествующей хирургической операции, диарея или такие осложнения, как стенозы, перфорация или кровотечения, должны насторожить врача в отношении синдрома Золлингера-Эллисона. Эзофагальные симптомы, вызванные кислотным рефлюксом, наблюдаются более чем у двух третей больных с синдромом Золлингера-Эллисона.

Кроме пептических язв, другим общим проявлением синдрома Золлингера-Эллисона является диарея. Диарея встречается более чем у половины больных с гастриномой и может предшествовать диагностике синдрома Золлингера-Эллисона многие годы. Патогенез диареи сложный, но в основном связан с гиперсекрецией желудочного сока, поскольку при постоянном удалении желудочного сока через зонд или угнетении секреции желудочного сока наступает значительное улучшение состояния. В некоторых случаях причиной диареи является большой объем желудочного секрета, достигающий нескольких литров в день. Кроме того, причиной диареи может быть инактивация панкреатических ферментов высокой кислотностью желудочного сока, что приводит к стеаторее и мальдигестии. Из-за снижения pH в тонкой кишке происходит повреждение ее слизистой оболочки, что приводит к уплощению кишечных ворсинок и синдрому мальабсорбции, напоминающему спру. В кислой среде плохо растворяются желчные кислоты, поэтому при синдроме Золлингера-Эллисона нарушается эмульгирование жиров, а вследствие этого – всасывание витамина В<sup>1</sup> и других жирорастворимых веществ и витаминов. Возможно, что гипергастринемия непосредственно повышает секрецию калия и снижает абсорбцию натрия и воды в тонкой кишке, что ведет к "секреторной" диарее. При синдроме Золлингера-Эллисона секреторная диарея может

также встречаться в сочетании с гиперсекрецией других гормонов, например вазоактивного интестинального полипептида.

Двадцать пять процентов больных с гастриномой имеют синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1). При этом аутосомно-доминантно наследуемом, генетическом нарушении часто поражаются парашитовидные железы, поджелудочная железа, гипофиз и, реже, надпочечники и щитовидная железа. При МЭН-1 основной причиной смертности являются последствия синдрома Золлингера-Эллисона (осложнения язв и операций на желудке и поджелудочной железе).

Гиперпаратиреоидизм и, как следствие, гиперкальциемия, имеют прямое стимулирующее влияние на секрецию кислоты в желудке, что обнаруживается также у больных с синдромом Золлингера-Эллисона и МЭН-1. Известно, что внутривенное введение кальция и у здоровых людей стимулирует секрецию кислоты. Кроме того, как *in vivo*, так и *in vitro* было показано, что кальций стимулирует высвобождение гастриномы из G-клеток и гастриномы. Известно, что устранение гиперкальциемии за счет удаления парашитовидных желез приводит к снижению как базальной секреции кислоты, так и уровня гастриномы в крови у больных с гастриномой при МЭН-1. Таким образом, нормализация обмена кальция может играть важную роль в лечении этой группы больных.

## Локализация опухоли

Если в ранних исследованиях отмечалось, что гастринома чаще локализуется в поджелудочной железе, то новые диагностические возможности, используемые в том числе и при хирургических вмешательствах, показали возможную локализацию гастриномы вне кишечника и поджелудочной железы. Установлено, что более 80 % гастрином расположены в анатомической области, известной как "треугольник гастриномы". Границами треугольника являются: место слияния пузырного и общего желчного протоков – сверху; точка между средней и нижней третями двенадцатиперстной кишки – снизу; и область соединения головки и тела поджелудочной железы – медиально. При внепанкреатической локализации гастрином они все чаще наблюдаются в двенадцатиперстной кишке (более 40 %).

## Дифференциальная диагностика

Главным признаком синдрома Золлингера-Эллисона является гипергастринемия. Это вызывает необходимость исследования гастриномы сыворотки крови при многих клинических состояниях (табл. 3-1). Средний уровень гастриномы у здоровых людей и у больных с обычной язвенной болезнью, как правило, меньше 150 пг/мл. Уровень гастриномы у больных с синдромом Золлингера-Эллисона значительно выше. Повышенный уровень гастриномы наблюдается также и при других заболеваниях (табл. 3-2). Наиболее частая причина гипергастринемии – атрофия фундальной слизистой оболочки желудка, так как кислота желудочного сока является основным ингибитором высвобождения гастриномы. Поэтому ее отсутствие приводит к неуправляемой секреции гастриномы, гиперплазии антравальных G-клеток и гипергастринемии, что наблюдается часто при пернициозной анемии (более 75 % больных). Уровень гастриномы при этом заболевании почти такой же, как при гастриномах, и достигает значений более 1000 пг/мл. Хронический атрофический гастрит и карцинома желудка также являются состояниями, протекающими с гипо- и ахлоргидрией и гипергастринемией.

## Направления лечения

Существует два основных направления лечения больных с синдромом Золлингера-Эллисона: ликвидация гиперсекреции кислоты в желудке и лечение злокачественной опухоли. За последние тридцать лет мнения относительно главных задач лечения изменились. Раньше для предотвращения возможного летального исхода от язвенной бо-

лезни единственно эффективным методом лечения считалась гастрэктомия. Внимание к удалению опухоли было гораздо меньше, поскольку многие больные умирали от осложнений язвенной болезни раньше, чем появлялись опасные для жизни нарушения, связанные с самой опухолью. Появление возможности высоко эффективного антисекреторного лечения, например H<sub>2</sub>-антагонистами и антагонистами H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазы, значительно уменьшило смертность, вызванную осложнениями язвы. В этих случаях главной причиной смертности при синдроме Золлингера-Эллисона становится метастазирование опухоли. Раннее выявление и удаление опухоли в настоящее время стали основой лечения.

### ТАБЛИЦА 3-1. В КАКИХ СЛУЧАЯХ НЕОБХОДИМО ИССЛЕДОВАТЬ УРОВЕНЬ ГАСТРИНА У БОЛЬНЫХ С ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ

- При множественных язвах
- При язвах необычной локализации
- При язвах, сочетающихся с тяжелым эзофагитом
- При язвах, не поддающихся лечению, с частыми обострениями
- Перед хирургическим лечением язвы
- При семейном анамнезе язвенной болезни
- При рецидивах язвы после хирургического лечения
- При базальной гиперхлоргидрии
- При необъяснимой диарее и стеаторее
- При гиперкальциемии
- При выявлении семейного анамнеза по опухолям гипофиза, парашитовидных желез, островков Лангерганса поджелудочной железы
- При выявлении гипертрофированных складок слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки

**Терапевтическое лечение.** Основной целью консервативного лечения при синдроме Золлингера-Эллисона является ликвидация гиперсекреции желудочного сока. Развитие фармакологии, в частности появление H<sub>2</sub>-антагонистов, значительно помогло в достижении этой цели.

Циметидин – первый из этой группы препаратов, являющийся очень эффективным для снижения гиперсекреции кислоты и заживления язв; причем положительный эффект наблюдается более чем у 80 % больных с синдромом Золлингера-Эллисона. Однако через какое-то время этим больным необходимо увеличение дозы и частоты приема препарата. Для достижения лучших результатов в качестве дополнительного лечения используются и антихолинергические препараты, хотя они имеют побочные эффекты. Основное значение имеют H<sub>2</sub>-антагонисты более сильного и продолжительного действия, такие как ранитидин и фамотидин.

В настоящее время для лечения синдрома Золлингера-Эллисона стали применять производные бензimidазола и, прежде всего, омепразол. Как упоминалось ранее, это наиболее сильный ингибитор секреции соляной кислоты, который ковалентно связывается с H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазой – ферментом, отвечающим за продукцию ионов H<sup>+</sup> париетальными клетками. Препарат способствует снижению кислотности желудочного сока, уменьшению диспептических расстройств и ускорению заживления язв даже у больных с гастриномой. Выраженная активность, большая продолжительность действия, отсутствие побочных эффектов позволяют применять производные бензimidазола наравне с другими средствами лечения больных с синдромом Золлингера-Эллисона.

### Таблица 3-2. ГИПЕРГАСТРИНЕМИЯ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Гипохлоргидрия или ахлоргидрия при пернициозной анемии или без нее
- Повышенный тонус антрального отдела желудка
- Гиперплазия G-клеток
- Почекная недостаточность
- Резекция больших отделов тонкого кишечника
- Обструкция выходного отдела желудка
- Прочие: ревматоидный артрит, витилиго, диабет, феохромоцитома

Известно, что сильным ингибитором секреции кислоты желудочного сока и вы свобождения гастрином является соматостатин. Биохимически стабильный аналог соматостатина — октреотид — также иногда используется для лечения гастрином, хотя и с неоднозначными результатами. Этот препарат применяется редко и не относится к группе основных лекарственных средств при лечении синдрома Золлингера-Эллисона.

**Хирургическое лечение.** До появления сильных антисекреторных препаратов методом выбора для лечения синдрома Золлингера-Эллисона была гастрэктомия. С появлением этих препаратов необходимость в гастрэктомии практически отпала, хотя иногда этот метод может быть применен в случаях, когда не удается удалить гастриному и когда консервативная терапия не эффективна или пероральный прием препаратов невозможен.

Основной способ хирургического лечения синдрома Золлингера-Эллисона — это осторожное удаление опухоли. Ранее вероятность полного излечения после иссечения опухоли не превышала 10 %. Однако в настоящее время положительные результаты наблюдаются более чем в 30 % случаев. Новые возможности диагностики позволяют не только уменьшить вероятность безуспешных операций у больных гастрином с метастазами, но также обнаружить опухоли внепанкреатической локализации.

Хирургическое вмешательство при синдроме Золлингера-Эллисона должно включать обнаружение и удаление узелков опухолей. Необходимо осторожное обследование всей поджелудочной железы и окружающих тканей. Кроме того, необходима тщательная оценка слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки либо с помощью дуоденотомии, либо ее эндоскопии во время операции. Любые опухоли, обнаруженные в области поджелудочной железы, должны быть вылущены, а локализованные в других областях — иссечены с большой тщательностью.

Больные с гастриномой при синдроме МЭН-1 представляют более сложную проблему для хирурга: из-за множественности опухолей и их внепанкреатической локализации оперативное лечение практически невозможно. Хотя это спорный вывод, но диагноз "синдром МЭН-1" закрывает вопрос о хирургическом лечении, если только опухоль не одиночная. Существует мнение, что хирургическое лечение необходимо проводить во всех случаях, кроме случаев с метастазами в печень. В ходе операции удаляют все дуodenальные опухоли, вылущивают все опухоли в головке поджелудочной железы и выполняют дистальную панкреатэктомию. Этот метод направлен на предотвращение развития опухолей поджелудочной железы в будущем. Отдаленные результаты такого подхода пока мало изучены.

**Лечение гастриномы с метастазами.** Хотя терапевтические и хирургические методы с успехом используются для лечения синдрома Золлингера-Эллисона, при наличии метастазов они становятся менее эффективными. Метастазы бывают у 25-40 % больных с гастриномами и являются основной причиной смертности при данном заболевании. Химиотерапия практически не использовалась для лечения метастатических гастрином, поэтому вопрос ее применения остается открытым. Средний срок выживаемости больных с метастазами — 5 лет, хотя в отдельных случаях он достигает 20 лет.

## Клиническое обследование

### **Обследование при язвенной болезни**

#### **Лабораторные исследования**

Хотя обычные лабораторные исследования не дают важной информации при язвенной болезни, необходимо обязательно провести клинический анализ крови, а также определить в крови уровни кальция и креатинина для исключения соответственно кровопотери, гиперкальциемии и почечной недостаточности. Специальные лабораторные исследования нужно проводить у тех больных, у которых язвенная болезнь предположительно обусловлена гиперсекреторным синдромом. Специальные исследования включают определение уровня гастрином в крови с провокационными пробами для сти-

муляции выброса гастрином (стимуляция секретином, приемом пищи), уровня в плазме пепсиногена-1 и исследование кислотности желудочного сока. Учитывая важность *Helicobacter pylori* в патогенезе язвенной болезни, необходимо выявить наличие или отсутствие этого микроорганизма. Методы, используемые для диагностики *Helicobacter pylori*, можно разделить на инвазивные (эндоскопические) и неинвазивные. Коротко они суммированы в табл. 3-3. В настоящее время самым достоверным методом является гистологическое исследование биоптата слизистой оболочки антравального отдела желудка. Быстрый тест, основанный на способности *Helicobacter pylori* вырабатывать уреазу, очень чувствителен и специфичен, но также требует выполнения биопсии. В последнее время многообещающими кажутся методы серологического исследования крови и определение мочевины, меченной изотопами углерода ( $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ), в выдыхаемом воздухе.

## Визуализация язвы

**Рентгенографическое исследование.** Исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с барием является распространенным методом для выявления язв желудка и двенадцатиперстной кишки (рис. 3-5). Барий, накапливающийся в кратере язвы, окруженной отечными складками слизистой оболочки, служит классическим признаком наличия язвы желудка или двенадцатиперстной кишки. Использование бария с двойным контрастированием в условиях искусственной гиптонии при спазме желудка, а кроме того, многократная рентгенография дают возможность диагностировать от 80 до 90 % язв. Рубцовые утолщения и постоперационные изменения могут затруднить диагностику, особенно если размер язвы менее 0.5 см. Рентгенографическое исследование наиболее результативно при инфильтративном процессе и спазме гастродуodenальной области.

**Эндоскопическое исследование.** Развитие фиброскопии позволило непосредственно визуализировать повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (рис. 3-6). С помощью этого метода можно обнаружить мелкие язвы, диффузные эрозивные изменения слизистой оболочки, оценить анатомические изменения желудка (рубцовые изменения привратника), а также произвести прицельную биопсию. Опытные эндоскописты выявляют приблизительно 90 % гастродуodenальных патологических изменений.

## Диагностика синдрома Золлингера-Эллисона

### Провокационные пробы

Для точной дифференциальной диагностики в случаях гипергастринемии можно использовать различные провокационные пробы (табл. 3-4). Самой надежной и простой является проба с секретином. Секретин стимулирует высвобождение гастрином из опухоли посредством активации секретиновых рецепторов на клетках гастриномы. Эти рецепторы не найдены на нормальных G-клетках антравального отдела желудка. Секретин вводится внутривенно, а уровень гастриномы определяется за 10 и 1 мин до инъекции секретина и через 2,5,10,15,20 и 30 мин после. Больше чем у 90 % больных с гастриномой возникает повышение уровня гастриномы в крови через 15 мин после инъекции секретина. Тест с повышением гастриномы до 200 пг/мл или более считается положительным.

## Таблица 3-3. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ HELICOBACTER PYLORI

Инвазивные (на основе эндоскопической биопсии)

А. Быстрая диагностика

1. Окраска биоптата по Граму
2. Тест на уреазу (бульон, гель [CLO-тест])

Б. Отсроченная диагностика

1. Гистологическое исследование (окраски по Гимзе, гематоксилином-эозином, акридиновым оранжевым, серебрением по Warthin-Starry, Gimenez, иммуногистохимическое исследование)

## 2. Бактериологическое исследование в культуре

### Неинвазивные

А. Тест на мочевину в выдыхаемом воздухе ( $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ )

Б. Серологическое исследование на антитела к *Helicobacter pylori*

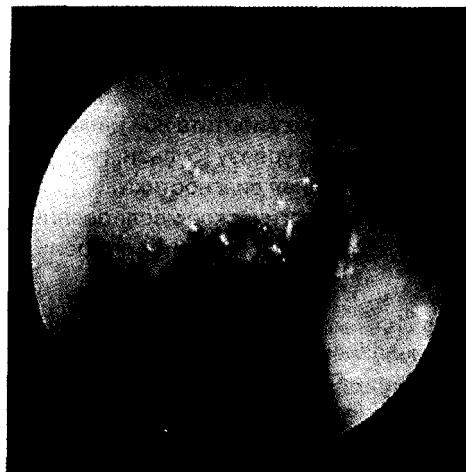
1. Ферментная иммуносорбция (ELISA) а) против цельной ослабленной культуры *Helicobacter pylori* б) против высокомолекулярного клеточного протеина (уреазы)

2. Другие тесты (иммуноdifфузия, связывание комплемента, реакция пассивной гемагглютинации)

Реже используется провокационная проба с введением кальция. Кальций непосредственно стимулирует высвобождение гастрин из опухолевых клеток. Глюконат кальция вводится внутривенно в течение 3 ч с одновременным измерением уровня гастрин в крови через каждые 30 мин. Больше чем у 80 % больных с гастрином уровнем гастрин в крови повышается более 400 пг/мл к третьему часу инфузии кальция. Но для выявления гастриномы это исследование менее информативно, чем исследование с секретином. Недостаточная специфичность и возможные побочные эффекты введения кальция делают этот метод менее удобным, чем проба с секретином. Обычно провокационная проба с кальцием используется при неинформативной пробе с секретином у больных с гиперацидными состояниями и клиническими признаками гастриномы.



**Рис.** 3-5. Исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с барием выявило язву на малой кривизне желудка. Хорошо виден кратер язвы с мягкими радиальными складками. (По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell I. W., Silverstein F. E., eds. *Atlas of Gastroenterology*, Philadelphia: J. B. Lippincott, 1992:180.)



**Рис.** 3-6. Добропачественная язва в углу желудки. Края язвы гладкие, вокруг нее нет изменений цвета и толщины слизистой оболочки. Множественные биопсии по четырем квадрантам позволили исключить опухоль. (По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell U. W., Silverstein F. K., eds. *Atlas of Gastroenterology*, Philadelphia: J. B.

Для диагностики гастриномы может быть полезным определение уровня гастрина у больного после приема пищи. Прием пищи стимулирует выработку гастрина G-клетками желудка (при G-клеточной гиперплазии или их гиперфункции), тогда как клетки гастриномы остаются "глухими" к пищевой стимулации.

## Исследование кислотности желудочного сока

Как указывалось ранее, гипергастринемия может быть либо первичной, вызывая повышение кислотности желудочного сока, либо вторичной вследствие гипо-или ахлоргидрии. Поэтому измерение кислотности желудочного сока играет важную роль в дифференциальной диагностике. Оценка кислотности производится измерением объема и дебета H<sup>+</sup>-ионов в желудочном соке, полученном через зонд. Оценивается как базальная, так и стимулированная (пентагастрином — синтетическим аналогом гастрина) секреция. Суммарный эффект гипергастринемии — это повышение секреции соляной кислоты. Поэтому при гастриномах очень часто, более чем у 90 % больных, базальная секреция кислоты составляет 15 мэкв/ч и более (в норме < 5 мэкв/ч). Необходимо отметить, что у 12 % больных с обычной дуоденальной язвой имеется приблизительно такой же уровень гастрина в плазме крови. Для повышения информативности можно исследовать также и максимальную стимулированную секрецию. Поскольку у больных с гастриномой базальная секреция уже близка к максимальному уровню, увеличение секреции в ответ на введение пентагастрина будет незначительным. Следовательно, если соотношение "базальная секреция/максимальная секреция" больше, чем 0.6 — это верный признак синдрома Золлингера-Эллисона. Но даже если данное соотношение будет меньше, чем 0.6, то исключить этот диагноз полностью все равно нельзя.

**Таблица 3-4. ПРОВОКАЦИОННЫЕ ПРОБЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГАСТРИНА**

Вид патологии	Введение кальция	Введение секретина	Прием пищи
Гастринома	Повышение уровня гастрина в плазме более 400 пг/мл	Повышение обычно более 200 пг/мл	Повышение менее чем на 50 %
Гиперфункция G-клеток антрапарального отдела	Не обязательное повышение уровня гастрина более 400 пг/мл	Уровень гастрина снижается, повышается или остается без изменений	Повышение более чем на 200 %
Обычная язва двенадцатиперстной кишки	Незначительное повышение уровня гастрина в плазме	Повышение менее 200 пг/мл	Умеренное повышение уровня гастрина в плазме

## Локализация опухоли при синдроме Золлингера-Эллисона

Локализацию гастриномы довольно трудно установить. Приблизительно у 30–50 % больных с синдромом Золлингера-Эллисона опухоль не обнаруживается при хирургическом вмешательстве, а более чем у 20 % находят метастазы. Использование антисекреторных препаратов значительно снизило смертность, связанную с чрезмерной гиперсекрецией желудочного сока. Таким образом, редко возникает необходимость в срочной гастрэктомии, даже если в принципе она показана. Однако недавние исследования выявили, что не столько гиперсекреция кислоты в желудке, сколько сама опухоль является причиной основных негативных проявлений синдрома Золлингера-Эллисона. Раннее хирургическое вмешательство для резекции гастриномы является единственным возможным методом лечения этого заболевания. При обнаружении мета-

стазов необходимость в операции отпадает. Следовательно, важны любые исследования для предоперационной диагностики локализации опухоли. Диагностический план выявления локализации гастрином при синдроме Золлингера-Эллисона приведен на Рис. 3-7.

Лечение больных с гастриномой, являющейся проявлением синдрома МЭН-1, отличается от обычных случаев гастриномы. Если диагностирована эндокринная опухоль, то больные с синдромом МЭН-1 должны быть обследованы на предмет наличия других эндокринопатий.

Необходимо тщательно собрать анамнез, в том числе и семейный. Синдром МЭН-1 наследуется аутосомно-доминантно с высокой степенью передачи. Приблизительно у 50 % детей таких больных этот синдром развивается к 20 годам; поэтому необходимо генетическое обследование как пациента, так и его родственников.

## Клинический случай

**Мужчина в возрасте 39 лет обратился к врачу с жалобами на жгучие боли в эпигастральной области, периодически возникающие на протяжении 4 мес.**

При расспросе пациента выясниено, что впервые он почувствовал дискомфорт в области эпигастрия около 6 мес назад. Боли появлялись два или три раза в неделю через 1-2 ч после еды и продолжались 30-60 мин, иногда иррадиировали в правое подреберье. Боли слегка уменьшались после приема пищи. Тошноту, рвоту, мелену и кровянистые выделения в стуле пациент отрицает. Его осмотрел семейный врач, который назначил антацидные препараты по 2 таблетки четыре раза в день. Это уменьшило дискомфорт, и через 3 нед пациент самостоятельно перестал принимать лекарства. В течение месяца он чувствовал себя хорошо, после чего боли возобновились. Теперь они были слабее, но полностью не исчезали.



**Рис. 3-7. Диагностический план обследования больных с синдромом Золлингера-Эллисона. ЭУЗИ — эндоскопическое ультразвуковое исследование; ЗКВВ — забор крови из воротной вены; АВС — артериальное введение секретина. (По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995:1436.)**

**ПОСЛЕ ПРИЕМА АНТАЦИДОВ. В настоящее время боли появляются днем, а также по ночам и сопровождаются тошнотой. По-прежнему у пациента нет лихорадки, озноба, рвоты, мелены, потери веса. Больной курит 1-2 пачки сигарет в день и вы-**

пивает 1–2 бутылки пива в неделю. Нестероидные противовоспалительные средства не принимал.

В медицинской карте каких-либо сопутствующих заболеваний не отмечено, пациент не принимает никаких лекарств. Семейный анамнез: у отца больного имеется язвенная болезнь. Пациент не женат, работает бухгалтером.

Данные объективного исследования: общее состояние удовлетворительное, температура – 37 °С, пульс – 72 удара в 1 мин, артериальное давление – 110/70 мм рт. ст. Ортостатическая проба отрицательная, тоны сердца нормальные, дыхание везикулярное, живот напряжен при пальпации, особенно в правом верхнем квадранте. Хорошо прослушиваются кишечные шумы. Печень и селезенка не увеличены. Ректальное исследование без особенностей.

## Дифференциальная диагностика

В данном случае 39-летний мужчина жалуется на боли в животе. Хотя анамнез позволяет заподозрить язвенную болезнь, необходимо помнить и о возможности других заболеваний. Весь комплекс симптомов у пациента можно назвать диспепсией. Наиболее частые причины диспепсии приведены в табл. 3-5. Появление симптомов данного заболевания связано с приемом пищи и не связано с физической нагрузкой, поэтому мало вероятно, что это скелетно-мышечные боли. Скорее всего, эти боли не связаны с патологией желчевыводящих путей или поджелудочной железы, поскольку характер болей и данные анамнеза не соответствуют проявлениям болезней печени и желчевыводящих путей, травмы живота, алкоголизма. Боль при панкреатите продолжительнее и часто иррадиирует в спину. Боли, связанные с билиарным трактом, обычно более острые (коликообразные) и локализуются в правом верхнем квадранте.

У больного нет признаков болезни Крона – диареи, тошноты, рвоты, потери веса. Его относительно молодой возраст и отсутствие соответствующих симптомов не наводят на мысль об опухоли. Также можно (но не всегда) исключить рефлюкс-эзофагит из-за отсутствия охриплости голоса и болей в грудной клетке. Возраст больного, его жалобы, а также анамнез курильщика дают возможность предположить язву желудка, двенадцатиперстной кишки, гастрит, дуоденит и неязвенную диспепсию. При объективном обследовании также отсутствуют признаки осложнений язвы: кровотечение, перфорация или стеноз выходного отдела желудка.

## Диагностический план

Для исключения заболеваний желчевыводящих путей и поджелудочной железы, а также кровотечений из язвы были сделаны клинический анализ крови и биохимические анализы, включающие определение билирубина, щелочной фосфатазы, амилазы и липазы крови. Все показатели в пределах нормы.

Учитывая постоянство симптомов, было проведено эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Результаты приведены на Рис. 3-8. В луковице двенадцатиперстной кишки выявлена язва диаметром 0.5 см. Дно язвы чистое, края гладкие. Была взята биопсия слизистой антрального отдела желудка для быстрого теста на уреазу и для гистологического анализа. Тест на уреазу отрицательный. Результаты окраски препаратов гематоксилином-эозином, а также серебром приведены на Рис. 3-9. При окрашивании серебром хорошо видны небольшие изогнутые палочки, которые расценены как *Helicobacter pylori*.

## План лечения

Больной повторно пришел к врачу после проведения всего комплекса диагностических мероприятий.

После установления диагноза в самом начале пациенту было рекомендовано бросить курить, поскольку курение делает язву резистентной к терапии. Хотя вероятность заживления язвы при использовании только НЗ-антагонистов составля-

**Таблица 3-5. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ДИСПЕСИИ**

**Язва двенадцатиперстной кишки**

**Язва желудка**

**Гастрит, дуоденит**

**Диспепсия, вызванная лекарствами**

**Неязвенная диспепсия**

**Рефлюкс-эзофагит**

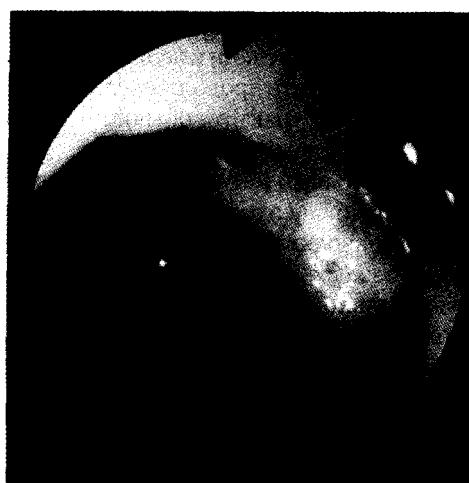
**Гастродуodenальная опухоль**

**Болезнь Крона**

**Болезни билиарного тракта**

**Заболевания поджелудочной железы**

**Скелетно-мышечные нарушения**



**Рис.** 3-8. Эндоскопическая картина язвы луковицы двенадцатиперстной кишки. Язва имеет чистое дно с гладкими краями, что свидетельствует о ее доброкачественности. (По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995: 448.)

ет около 80 %, учитывая наличие *Helicobacter pylori*, возможность рецидива доходит до 100 % в ближайший год. Поэтому был назначен 2-недельный курс метронидазола, амоксициллина и препаратов висмута. Кроме того, рекомендован 4-недельный курс ранитидина.

**Больной пришел к врачу через 8 нед для последних рекомендаций после окончания лечения. Он бросил курить и чувствует себя хорошо.**

## Заключение

Язвенная болезнь является результатом дисбаланса между защитными и повреждающими факторами в желудке и двенадцатиперстной кишке. Знание механизмов защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки дает возможность лучше разобраться в патогенезе язвенной болезни. Успехи в лечении



**Рис.3-9.** На гистологическом препарате биоптата слизистой оболочки антрального отдела желудка выявлены *Helicobacter pylori* в виде множественных изогнутых палочек (указаны стрелками). (По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. *Atlas of Gastroenterology*, Philadelphia: J. B. Lippincott, 1992: 595.)

этого распространенного заболевания явились результатом установления факторов, регулирующих секрецию желудочного сока. Кроме того, диагностика инфицированности *Helicobacter pylori*, являющейся важным звеном в патогенезе язвенной болезни, коренным образом изменяет тактику лечения.

## Глава 4. Патофизиология тошноты и рвоты

Вильям Д.Чей

Чувство тошноты и акт рвоты являются неспецифическими реакциями в ответ на сложные взаимоотношения между центральными и периферическими звенями нервной системы. Многие физиологические и патологические состояния могут приводить к тошноте и рвоте. В целом это нормальные физиологические защитные реакции, с помощью которых происходит освобождение организма от токсических веществ, попавших в желудок. Однако встречаются патологические тошнота и рвота, не связанные с защитным механизмом. В этой главе будут рассмотрены терминология, патофизиология, последствия тошноты и рвоты, а также дана клиническая оценка этих состояний.

## Терминология

Необходимо правильное использование терминологии. Тошнота – это неприятное, безболезненное, субъективное ощущение, предшествующее рвоте. Тошнота иногда сопровождается анорексией, т. е. нежеланием или отказом от приема пищи. Анорексию не следует смешивать с ситофобией, т. е. боязнью приема пищи из-за возникающих при этом болей. Ситофобия является классическим симптомом при язве желудка или при ишемии кишечника. Рвота – это рефлекторный акт выталкивания содержимого желудка через рот. Как будет рассмотрено в данной главе, рвота является заключительной стадией физиологического акта с вовлечением соматической и вегетативной нервных систем, глотки, желудочно-кишечного тракта и скелетной мускулатуры грудной клетки и брюшной полости. Рвоту необходимо отличать от срыгивания и регургитации. Срыгивание часто, но не всегда, предшествует рвоте и связано с физической нагрузкой, ритмом дыхания и сокращением мускулатуры брюшной полости. Как правило, срыгивание не ведет к опорожнению желудка через рот. Регургитация – возврат пищи из желудка в ротовую полость без характерных для рвоты признаков. Регургитация часто наблюдается при гастроэзофагальном рефлюксе, при механическом (опухоли) или функциональном (ахалазия) сужении пищевода. Руминация – это повторная непроизвольная регургитация недавно съеденной пищи, которая либо выплевывается, либо снова глотается. Этот цикл может повторяться несколько раз в течение часа после приема пищи и обычно прекращается после появления кислого привкуса во рту.

## Патофизиология

Патофизиология рвоты была подробно описана в работах Borison и Wang (1953). В опытах на кошках, используя метод перерезки проводящих путей, а также электростимуляцию, исследователи обнаружили две зоны ствола мозга, ответственные за рвотный рефлекс. Одна зона воспринимала стимулирующие рвоту сигналы от афферентных нейронов, из другой – начинался эфферентный путь собственно моторного ответа. Исследователи предложили объединить обе зоны в так называемый "рвотный центр", расположенный в дорсальном отделе латеральной ретикулярной формации продолговатого мозга. Электростимуляция этой области мозга приводила к появлению рвоты. Рвотный центр не отвечал непосредственно на стимуляцию гуморальными веществами, он только воспринимал афферентацию от периферических нейронов с последующим воспроизведением запограммированного акта рвоты.

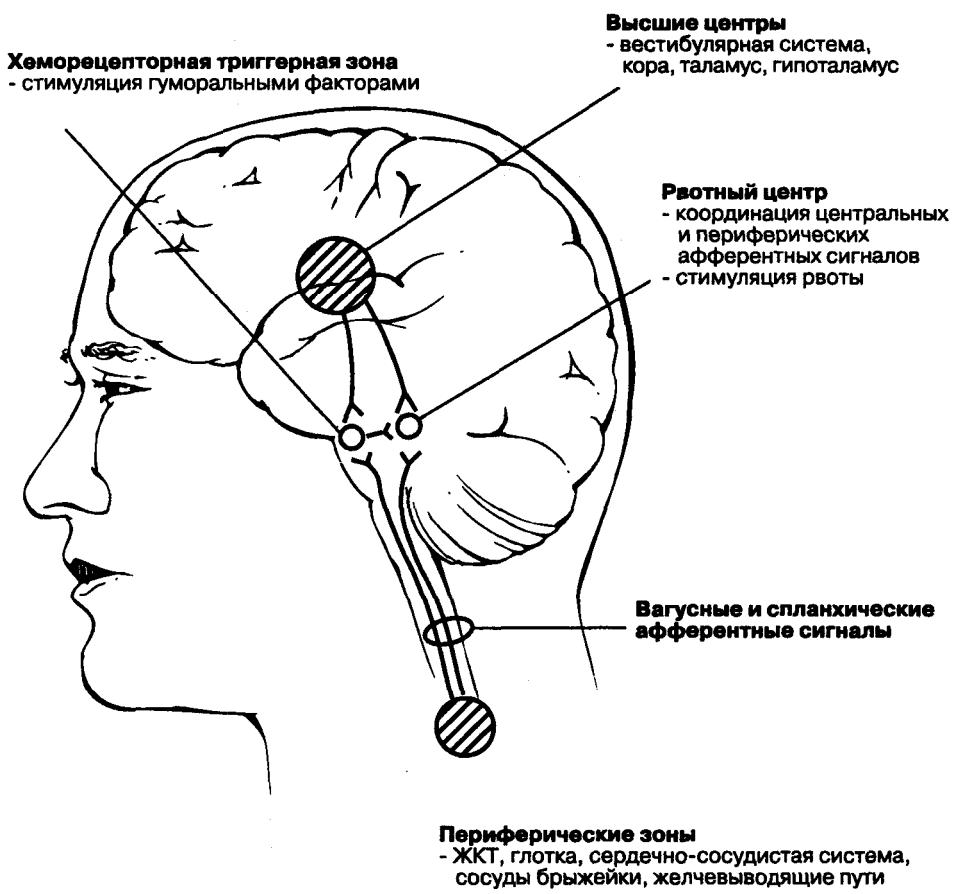
Borison и Wang обнаружили и вторую область, участвующую в акте рвоты, – "хеморецепторную триггерную зону" (ХТЗ), расположенную в дне четвертого желудочка мозга. Анатомически эта зона находится снаружи гематоэнцефалического барьера. В отличие от рвотного центра ХТЗ непосредственно активировалась циркулирующими гуморальными веществами и не отвечала на электрическую стимуляцию. ХТЗ не вызывала рвоту самостоятельно, а только посредством стимуляции рвотного центра. Эти данные были получены при использовании опиатного и дофаминового агониста – апоморфина, который легко вызывал рвоту у животных. Рвотный рефлекс устранялся при хирургическом удалении ХТЗ или рвотного центра, что позволило предположить важность обеих этих зон в реализации рефлекса как реакции на действие апоморфина. Однако в случае разрушения ХТЗ при сохраненном рвотном центре апоморфин не вызывал рвоту. Поэтому предполагается, что апоморфин действует на ХТЗ, из которой информация поступает в рвотный центр для стимулирования рвоты.

Блуждающий и чревный нервы, несущие афферентные волокна (в центральную нервную систему) и эфферентную иннервацию (из центральной нервной системы) к органам брюшной полости, являются главными звенями передачи патологических периферических стимулов в центральную нервную систему. Передача информации может зависеть, а может и не зависеть от ХТЗ. Проглатывание некоторого количества раствора сульфата меди, например, быстро вызывает рвоту. Этот рефлекс резко ослабляется после пересечения абдоминального участка блуждающего нерва. Разрушение ХТЗ не влияет на рвоту, вызванную сульфатом меди, что указывает на неучастие ХТЗ в данном рефлексе. По-видимому, афферентная стимуляция сульфатом меди с периферических рецепторов передается по блуждающему и чревному нервам и воздействует непосредственно на рвотный центр. В других случаях стимуляция со слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, например под воздействием химиопрепараторов или токсинов, активирует афферентный сигнал по блуждающему или чревному нервам, вовлекающий и ХТЗ. Кроме химических веществ, повреждающих слизистую оболочку, рвоту способны вызывать растяжение полых органов, а также висцеральная боль. Эта стимуляция может быть прекращена vagotomy. Независимо от характера эметогенной стимуляции афферентные нейроны активируются под воздействием таких веществ, как серотонин, простагландины и свободные радикалы, которые образуются при различных патологических состояниях.

Рвота может возникнуть не только при афферентной стимуляции из желудочно-кишечного тракта (рис. 4-1), но и при нарушениях или повышенной чувствительности вестибулярного аппарата. Например, при морской болезни и укачивании происходит активация центра рвоты. Степень вовлечения ХТЗ при этом не достаточно изучена и может быть видоспецифична.

Более высокие отделы ствола мозга и корковые центры также влияют на рвотный рефлекс, поскольку акту рвоты способствует электрическая стимуляция коры головного мозга, гипоталамуса и таламуса. Отдельные запахи, вкусовые ощущения и зрительные образы могут возбуждать кортикобульбарные афферентные нейроны, которые, в свою очередь, активируют рвотный центр. Однако эти высшие центры мозга не являются обязательными для рвотного рефлекса: рвота возникает даже у декортицированных животных. Афферентные сигналы к центру рвоты могут поступать и из многочисленных периферических зон, включая глотку, сердце, брюшину, сосуды брыжейки и желчевыводящие пути. Все эти периферические области, вероятно, непосредственно связаны с центром рвоты, и их стимуляция способна вызывать рвоту.

Независимо от того, какое центральное звено будет стимулироваться, в реализации рвотного рефлекса участвуют определенные нейротрансмиттеры. Это: дофамин, гистамин, ацетилхолин, эндогенные опиаты, серотонин,  $\gamma$ -аминомасляная кислота, субстанция Р. Фармакологическое воздействие на эти медиаторы и их рецепторы является основой многих современных препаратов, используемых для купирования тошноты и рвоты.



**Рис. 4-1.** Взаимодействие рвотного центра с центральными и периферическими источниками аfferентных сигналов

## Акт рвоты

Акт рвоты является высокозапрограммированной реакцией, в которую вовлекаются как соматическая, так и вегетативная нервные системы. Обычно акту рвоты предшествует ощущение тошноты, которая не всегда заканчивается рвотой. Нейрональный механизм развития тошноты плохо изучен, но, по-видимому, он такой же, что и при рвоте. Предполагают, что разница в механизмах возникновения тошноты и рвоты заключается лишь в степени активации, поэтому в одних случаях возникает тошнота, а в других – рвота. По другому предположению, тошнота и рвота могут стимулироваться из разных зон нервной афферентации. Это трудный для исследования вопрос, так как в опытах на животных невозможно получить информацию о субъективных ощущениях тошноты.

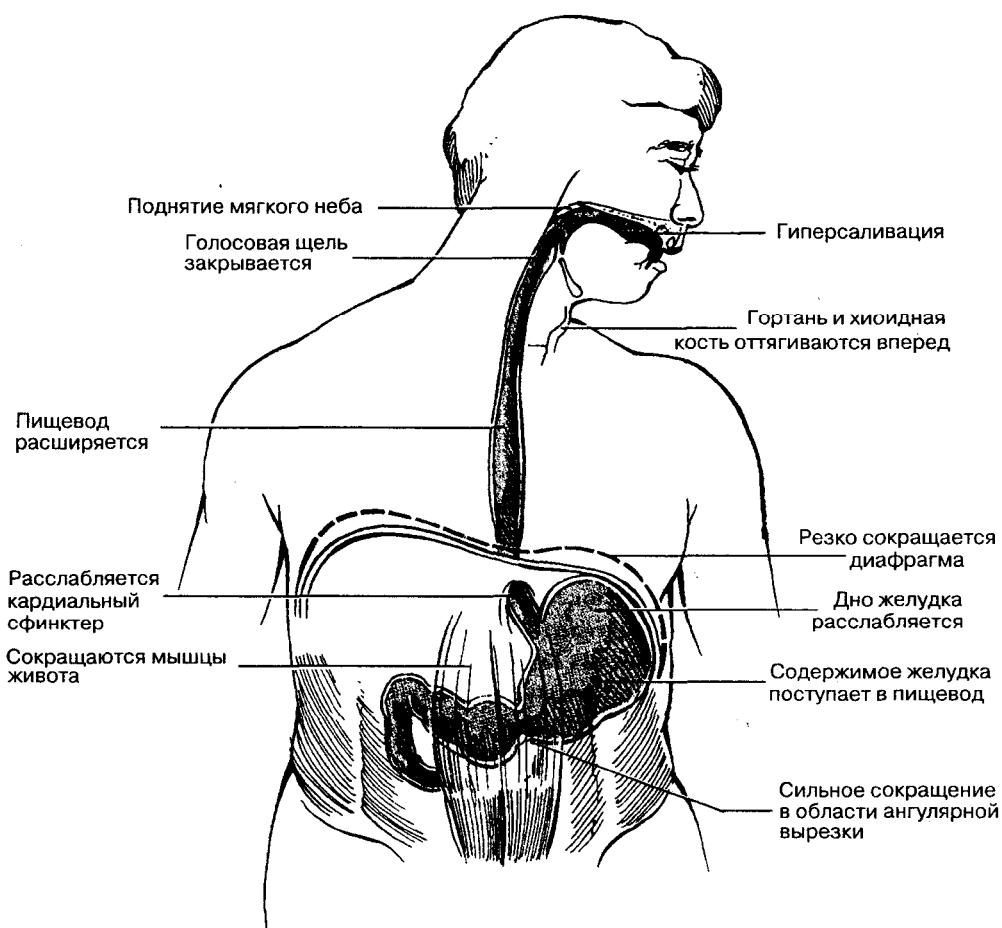
Позыв на рвоту является ее предвестником, при этом происходит ритмическое одновременное сокращение диафрагмы, наружных межреберных мышц и мышц живота, что приводит к созданию положительного давления в грудной клетке и брюшной полости и к закрытию голосовой щели. В дальнейшем происходит инспираторное движение грудной клетки и диафрагмы и одновременное экспираторное сокращение мышц живота. При позыве на рвоту голосовая щель и рот остаются закрытыми, а желудочное содержимое поступает в пищевод. Однако, поскольку голосовая щель закрыта и сохраняется отрицательное давление в грудной клетке, содержимое желудка не доходит до полости рта.

При акте рвоты диафрагма и наружные косые мышцы живота сокращаются, создавая по-

ложительное давление как в брюшной, так и в грудной полостях. Происходит расслабление верхнего пищеводного сфинктера, расширение брюшного отдела пищевода и сокращение привратника, что способствует быстрому выходу пищи через рот (рис. 4-2). При акте рвоты и при позыве на рвоту человек принимает характерную позу.

При тошноте и рвоте возникает много различных физиологических реакций. В связи с близким расположением к центру рвоты ядер языковоглоточного и лицевого нервов (которые иннервируют слюнные железы) обычно наблюдается гиперсаливация. При тошноте часто развивается тахикардия. Пока неясно, является ли тахикардия запограммированной реакцией или это – стрессорная реакция на рвоту. В то же время при тошноте и рвоте подавляется секреция желудочного сока. Происходит стимуляция акта дефекации, возможно из-за близкого расположения ХТЗ к структурам мозга, контролирующим дефекацию (рис. 4-3).

При тошноте и рвоте наблюдается нарушение моторики желудочно-кишечного тракта. Тонус дна желудка и общая перистальтическая активность снижаются. Тонус двенадцатиперстной кишки и проксимального отдела тощей кишки повышается, что приводит к рефлюксу дуodenального содержимого в желудок. Кроме нарушения тонуса тонкой кишки, при рвоте наблюдается и ее антиперистальтика (ретроградная перистальтика). Роль ретроградной перистальтики при рвоте хорошо была показана в экспериментах на собаках и кошках, которым в полость желудочков мозга вводились вещества, стимулирующие рвоту. Установлено, что непосредственно перед актом рвоты наблюдается характерное состояние изменения миоэлектрической активности кишечника, выражющееся в ее усиливении ("взрыве") и миграции электропотенциалов в проксимальном направлении. Клинически ретроградная перистальтика кишечника проявляется частым присутствием содержимого кишечника в рвотных массах.



**Рис. 4-2. Акт рвоты.** (По: Searle Research in the service of medicine. 44: 2, 1956)



**Рис.** 4-3. Физиологические реакции при тошноте и рвоте

## Метаболические последствия рвоты

Тошнота и рвота приводят к многочисленным серьезным клиническим и метаболическим нарушениям (рис. 4-4). В этой части главы будут рассмотрены метаболические нарушения. Очень часто тошнота и рвота не настолько выражены, чтобы сопровождаться распознаваемыми клинически и лабораторно нарушениями. Однако повторная частая рвота может вызвать глубокие метаболические расстройства. Лучше всего изучены такие нарушения, возникающие из-за повторной рвоты, как метаболический алкалоз, гипокалиемия и гипонатриемия.

Рвота может вызвать развитие гипохлоремического метаболического алкалоза. Метаболический алкалоз является системным нарушением вследствие повышения концентрации бикарбонатов в плазме крови, в целом метаболический алкалоз возникает по трем причинам: (1) снижение концентрации  $H^+$  во внеклеточной жидкости (ВКЖ); (2) потеря жидкости, содержащей хлориды в больших концентрациях, чем концентрация бикарбонатов во внеклеточной жидкости; (3) увеличение концентрации бикарбонатов при введении соды или веществ, превращающихся в бикарбонат во внеклеточной жидкости.

Париетальные клетки желудка образуют  $H^+$  и  $HCO_3^-$  из  $CO_2$  и  $H_2O$ . Протон секreтируется в просвет желудка в составе соляной кислоты. Рвота приводит к потере соляной кислоты без соответствующей потери (снижение концентрации) бикарбонатов. Такая преимущественная потеря  $H^+$  стимулирует развитие метаболического алкалоза. Кроме потери  $H^+$  и  $Cl^-$ , наблюдается уменьшение объема ВКЖ. Это способствует поддержанию метаболического алкалоза за счет стимуляции процесса реабсорбции натрия и бикарбонатов в почках – в проксимальных канальцах увеличивается зависимая от антидиуретического гормона (АДГ) реабсорбция натрия и бикарбоната. В этих же отделах наблюдается и минералокортикоиднозависимая реабсорбция натрия, которая сочетается с секрецией катионов  $H^+$  и  $K^+$ . С увеличением секреции  $H^+$  происходит общее увеличение продукции бикарбонатов.

## Последствия повторных актов рвоты



**Рис.** 4-4. Последствия повторных актов рвоты

При длительной тошноте или рвоте может развиваться гипокалиемия в результате уменьшения поступления калия с пищей или из-за увеличенной его потери с рвотными массами. Возможно, наиболее важным механизмом гипокалиемии является потеря  $K^+$  через почки вследствие гиповолемии и метаболического алкалоза. Как упоминалось выше, для поддержания нормального объема ВКЖ в дистальных канальцах нефрона происходит активация реабсорбции натрия и увеличение секреции калия. Это приводит к дополнительной потере калия, несмотря на общий дефицит его в организме. Потеря калия еще больше увеличивает алкалоз, стимулируя перемещение  $H^+$  в клетки.

Гипонатриемия развивается вследствие выведения натрия с рвотными массами и иногда с мочой из-за развившегося метаболического алкалоза. У больных с нормальной функцией почек и отсутствием подтвержденного метаболического алкалоза почки эффективно компенсируют гастроинтестинальную потерю натрия, и гипонатриемия не возникает. Однако, если метаболический алкалоз достаточно выражен и превышает возможность почек реабсорбировать бикарбонаты, возникает бикарбонатурия. Это сочетается с повышенной секрецией катионов, таких как натрий и калий, что необходимо для поддержания электронейтральности мочи. Суммарным эффектом подобных реакций является несоответствующая почечная потеря натрия вопреки общему дефициту натрия в организме.

## Клинические корреляции

В этом разделе кратко будут разобраны основные причины тошноты и рвоты и на клинических примерах детализированы патофизиологические механизмы, которые обсуждались выше. Рассматриваемый перечень нарушений нельзя считать абсолютно исчерпывающим для полной дифференциальной диагностики причин тошноты и рвоты. Более подробная дифференциальная диагностика приведена в табл. 4-1.

### **Механическая обструкция**

Механическая обструкция (нарушение проходимости) верхних отделов ЖКТ может вызывать как острую, так и хроническую тошноту и рвоту, что зависит от причин обструкции, которые делятся на три категории: нарушения в полости ЖКТ, изменения в стенке кишки и нарушения извне ЖКТ. Такие нарушения, как инвагинация, язвы пи-

лорического отдела желудка, заворот кишки или ущемление грыжи, приводят к появлению острых симптомов. В этих случаях острая непроходимость вызывает боль, которая усиливает тошноту и рвоту. Кроме того, боли, обусловленные патологией желудочно-кишечного тракта (перфорация язвы желудка, острый аппендицит) и не связанные с ЖКТ (нефролитиаз; инфаркт миокарда, в основном задней стенки), могут приводить к появлению тошноты и рвоты.

Наиболее частой причиной повторной тошноты и рвоты является хроническая язвенная болезнь с деформацией и стенозом антравального отдела желудка, привратника или двенадцатиперстной кишки. Знание патофизиологии язвенной болезни и правильное лечение (особенно борьба с инфицированностью *Helicobacter pylori*) могут уменьшить риск возникновения хронической тошноты и рвоты как следствия язвенной болезни. Другие причины развития хронической тошноты и рвоты включают: поражения стенки самой кишки, например из-за опухоли или структур вследствие предшествующих операций или болезни Крона, а также сдавление кишки извне спайками или опухолями, например поджелудочной железы.

**Таблица 4-1. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИЧИН ТОШНОТЫ И РВОТЫ**

1. Инфекционные

- а) вирусные (гепатиты А и В, Norwalk-вирус и ему подобные вирусы\*)  
б) бактериальные (токсины *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella*)

2. Действие лекарственных препаратов (цитостатики, наркотики, сердечные гликозиды, эуфиллин)

3. Непроходимость выходного отдела желудка

- а) механическая (язвенная болезнь; опухоли желудка, двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы; болезнь Крона)  
б) функциональная (вследствие пареза желудка, вызванная лекарствами, послеоперационная, постинфекционная)

4. Непроходимость тонкой кишки

- а) механическая (грыжа, спайки, заворот, инвагинация, болезнь Крона, инородное тело)  
б) функциональная (синдромы псевдообструкции тонкой кишки)

5. Психогенные факторы

6. Нарушения центральной нервной системы (вестибулярные расстройства, повышение внутричерепного давления, инфекции)

7. Беременность

8. Метаболические или эндокринные факторы (гипertiреоз, болезнь Адиссона)

9. Висцеральная боль (перитонит, панкреатит, холецистит, инфаркт миокарда)

10. Прочие (лучевая терапия или облучение)

\* Norwalk-вирус относится к калицивирусам. Впервые описан в 1969 г. как причина кишечной инфекции в одной из школ г. Норуолк, штат Огайо, США (прим. ред.)

Некоторые клинические проявления при механической непроходимости являются характерными. Например, больные часто жалуются на появление рвоты более чем через час после приема пищи. У некоторых больных с язвой в области привратника желудка рвота может возникать сразу после еды. Рвота непереваренной пищей позволяет предположить непроходимость (стеноз) выходного отдела желудка. Наличие в рвотных массах желчи исключает такую локализацию непроходимости. У больных с более дистальной непроходимостью может быть рвота каловыми массами. В отличие от стеноза выходного отдела желудка и функциональной кишечной непроходимости механическая непроходимость кишечника обычно сочетается с абдоминальными болями. Часто боль временно уменьшается после рвоты. Другие причины, вызывающие рвоту каловыми массами, включают низкую кишечную непроходимость, желудочно-толстокишечную fistуллу, ишемию кишки, дисбактериоз тонкой кишки, длительную обструкцию выходного отдела желудка с дисбактериозом желудка. При объективном обследовании при наличии замедленного опорожнения желудка слышен шум плеска. Диагностике могут помочь не только наличие или отсутствие кишечных шумов, но также их характер и тон. Например, высокотональные "металлические" кишечные шумы свидетельствуют о механической непроходимости тонкой кишки. К сожалению, такие же клинические проявления встречаются не только при механической, но и при функциональной непроходимости.

## **Функциональная непроходимость**

Функциональная непроходимость является следствием нарушений двигательной активности желудка или тонкой кишки. При парезе желудка и интестинальной псевдообструкции часто наблюдаются тошнота и рвота. Кроме того, сама рвота вызывает нарушение двигательной активности желудочно-кишечного тракта.

### **Нарушение эвакуаторной функции желудка**

Замедление эвакуации пищи из желудка называется гастропарезом. Он может возникнуть вследствие нарушения нейрогуморальной регуляции, патологии гладкой мускулатуры желудка и, возможно, пейсмекера желудка (например, вследствие хирургической перерезки блуждающего нерва). Пересечение ствола блуждающего нерва обычно приводит к повышению тонуса проксимальных отделов желудка с одновременным снижением фазной активности дистальных отделов. Последствием этого является ускоренная эвакуация жидкости и замедленная эвакуация твердой пищи из желудка.

Нарушение процесса опорожнения желудка может развиваться из-за осложнений, возникающих при длительном течении сахарного диабета, например из-за нейропатии, приводящей к нарушению вегетативных функций – дисфункции мочевого пузыря, импотенции, ортостатической гипотензии, нефропатии и ретинопатии. Основной причиной гастропареза при сахарном диабете является, по-видимому, нарушение функции вегетативной нервной системы – вегетативная нейропатия. Возможно, что первичным этиологическим фактором является гипергликемия. Несмотря на то, что главная причина возникновения тошноты и рвоты при диабете – гастропарез, не исключаются и другие причины – лекарственные препараты и психогенные факторы. Вместе с тем, не у всех больных диабетом, имеющих нарушения моторики желудка, появляются тошнота и рвота.

Гастропарез может быть также результатом первичной или вторичной дисфункции гладкой мускулатуры желудка. Первичное повреждение мускулатуры желудка наблюдается при склеродермии, полимиозитах и дерматомиозитах. Хирургические операции, такие как витрэктомия или частичная гастрэктомия, нарушают эвакуацию твердой пищи из желудка из-за дисфункции антрального и пилорического (привратника) отделов желудка или отсутствия этих отделов.

Как и в сердце, в желудке имеется пейсмекер. Пейсмекер желудка локализован в его теле и обычно генерирует медленные волны с частотой 3-4 цикла в 1 мин. Нарушения медленноволновой активности сочетаются с гастропарезом. У больных, страдающих тошнотой и рвотой, иногда встречается тахигастрия, т. е. увеличение частоты медленных волн ( $> 5$  циклов в 1 мин), или брадигастрия, т. е. уменьшение частоты медленных волн ( $< 2$  циклов в 1 мин). Патология двигательной активности желудка иногда сочетается с этими нарушениями. Являются ли тахигастрия и брадигастрия причиной или же следствием тошноты, рвоты и нарушения эвакуации пищи из желудка, остается недостаточно изученным вопросом. Данные о том, что тахигастрия предшествует акту рвоты, все-таки свидетельствуют в пользу первичной роли дистрибьюторов желудка в патогенезе этих нарушений.

К другим причинам расстройств двигательной активности желудка относятся: действие лекарственных препаратов (опиаты, антидепрессанты, антихолинергические препараты, леводопа), нарушения метаболизма (кетоацидоз, гипотиреоидизм, нарушения электролитного баланса), психические заболевания (нейрогенная анорексия), патология центральной нервной системы (опухоль мозга), инфекция (острый вирусный гастроэнтерит) и идиопатические факторы. В каждом из этих случаев имеются сложные патофизиологические механизмы, включающие множество компонентов, в том числе расстройства нервной и гормональной регуляции, электрического ритма и функции гладкой мускулатуры желудка.

### **Нарушение моторики тонкой кишки**

Нарушение моторики тонкой кишки клинически похоже на кишечную непроходимость. При отсутствии гастропареза тошнота и рвота встречаются при данной патологии реже. Обратимое нарушение моторики тонкой кишки называется паралитической кишечной непроходимостью, которая обычно бывает после хирургических операций на органах брюшной полости, при тяжелых инфекциях (грамотрицательный сепсис) или при нарушениях электролитного баланса (гипокалиемия).

Необратимые и прогрессирующие нарушения называются хроническими синдромами ложной непроходимости тонкой кишки. Эти синдромы могут быть первичными и вторичными. Первичные нарушения достаточно редки и являются как наследственными, так и приобретенными. Наследственные формы включают семейную висцеральную миопатию и семейную висцеральную нейропатию. При семейной висцеральной миопатии наблюдается прогрессирующая дегенерация и фиброзное замещение гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта. В некоторых случаях этот процесс затрагивает и мочевыделительную систему. При семейной висцеральной нейропатии развивается дегенерация кишечного сплетения с параллельной гипертрофией гладкомышечного слоя. Иногда отмечаются поражения и других органов (различные неврологические расстройства). Изредка в литературе встречаются описания случаев приобретенной висцеральной миопатии и нейропатии.

Дифференциальная диагностика вторичной кишечной ложной непроходимости довольно сложна. Ее причины необходимо разделить на несколько категорий:

- (1) заболевания с поражением гладкой мускулатуры (склеродермия, дерматомиозит/полимиозит, амилоидоз, миотоническая дистрофия); (2) неврологические заболевания (висцеральная нейропатия при канцероматозе, болезнь Паркинсона);
- (3) эндокринные заболевания (микседема, гипопаратиреоидизм); (4) нарушения, связанные с приемом лекарств (фенотиазиды, наркотики, антипаркинсонические препараты); и (5) прочие причины (еюноилеальный шунт, порфирия, радиационный энтерит, спру, системная красная волчанка).

### ***Лекарственные и химические препараты***

Больных, страдающих тошнотой и рвотой, необходимо тщательно расспросить о лекарствах, которые они принимают. Некоторые лекарства вызывают тошноту и рвоту, непосредственно влияя на ХТЗ (агонисты дофамина, опиаты, препараты дигиталиса и химиопрепараты). Другие действуют на центр рвоты через афферентные нейроны, входящие в состав блуждающего нерва. Препараты типа нестероидных противовоспалительных средств вызывают раздражение слизистой оболочки желудка и, вероятно, таким образом стимулируют афферентные нервные волокна. Как указывалось ранее, некоторые препараты влияют на моторную функцию желудка и тонкой кишки, что приводит к появлению тошноты и рвоты.

### ***Острые системные инфекции***

Тошнота и рвота часто наблюдаются при многих инфекционных заболеваниях, сопровождающихся лихорадкой. Вирусные, бактериальные и паразитарные заболевания, поражающие не только желудочно-кишечный тракт (вирусный гастроэнтерит, токсико-инфекции), но и другие органы (вирусный гепатит, менингит), вызывают тошноту и рвоту, хотя механизмы их возникновения не всегда понятны. По-видимому, эндотоксины или биологически активные вещества действуют на моторику желудочно-кишечного тракта или на центральные механизмы возникновения рвоты.

### ***Нарушения центральной нервной системы***

Тошнота и рвота могут быть симптомами повышения внутричерепного давления при менингоэнцефалитах, гидроцефалии, кровоизлияниях в мозг и др. Как упоминалось выше, это, по-видимому, связано с активацией соответствующих центров в коре головного мозга, гипоталамусе и таламусе. Сильнейшая рвота часто бывает именно при повышении внутричерепного давления.

Тошноту и рвоту могут вызывать и заболевания вестибулярного аппарата, такие как болезнь Меньера и инфекционный лабиринтит. Морская болезнь тоже является следствием патологической стимуляции вестибулярного аппарата.

### ***Тошнота и рвота при беременности***

Тошнота и рвота встречаются у 50-90 % беременных женщин и обычно появляются после первых пяти недель беременности. Часто наблюдаются при первой беременности у молодых некурящих женщин, имеющих избыточный вес, а также у женщин, которые до беременности при пользовании оральными контрацептивами чувствовали тошноту. Тошнота и рвота чаще бывают утром, но могут появляться в любое время суток, и в неосложненных случаях обычно исчезают к четвертому месяцу беременности. У женщин, страдавших тошнотой и рвотой при первой беременности, эти симптомы, как правило, повторяются и при последующих беременностях.

Причины возникновения у беременных женщин тошноты и рвоты плохо изучены. Предполагают, что к ним относятся гормональные и психологические расстройства. Эндокринные нарушения, возможно, связаны с хорионическим гонадотропином, прогестероном и андрогенами. Однако результаты исследований их уровня в плазме крови при беременности и реакции на экзогенное введение этих гормонов очень различны. Могут ли высокие концентрации этих гормонов стимулировать ХТЗ или они воздействуют на нейроны, связанные с центром рвоты, остается неясным. Психологическое обследование выявило, что тошнота и рвота чаще бывают у женщин в случае нежелательной беременности и при плохих отношениях их со своими матерями.

Непроходящие тошнота и рвота беременных могут осложняться нарушениями водно-электролитного обмена и общего питания (неукротимая рвота). Неукротимая рвота отмечается менее чем у 0.5 % беременных. Как и в неосложненных случаях, неукротимая рвота начинается вскоре после первых пяти недель и прекращается на третьем или четвертом месяце беременности. Неукротимая рвота не зависит от количества предыдущих беременностей или отношения женщины к своей беременности. Это состояние не увеличивает риск развития преэклампсии или нарушений родовой деятельности.

Патогенез неукротимой рвоты пока неясен. Также, как при тошноте и рвоте беременных, предполагается нарушение гормонального и психологического состояния. Неукротимой рвотой нередко осложняется пузырный занос, при котором чрезвычайно высок уровень хорионического гонадотропина. Женщины, страдающие неукротимой рвотой, часто инфантильны и фригидны. Важность психо-социальных факторов в развитии неукротимой рвоты доказывается тем, что это нарушение успешно лечится гипнозом и очень редко наблюдается у женщин в экономически неразвитых странах или в военное время. Кроме того, это нарушение видоспецифично и никогда не наблюдается у животных.

Другая редкая причина тошноты и рвоты при беременности – острая жировая дистрофия печени. Данное нарушение обычно возникает после 35-й недели беременности и часто сочетается с преэклампсией. Причина этой патологии неизвестна. Тошнота, рвота, головная боль и общее недомогание являются основными жалобами таких больных. В крови отмечается повышение уровня ферментов печени. Гистологическое исследование выявляет отложение жировых капель в гепатоцитах. Прогрессирование повреждения печени может привести к развитию молниеносной печеночной недостаточности. Лечение включает инвазивные методы коррекции и прерывание беременности.

### ***Психогенные расстройства***

Тошнота и рвота иногда возникают как психическая реакция на эмоциональный стресс. Нейроэндокринные механизмы этой реакции пока не изучены, хотя имеется очень много клинических наблюдений. Психогенная рвота чаще бывает у женщин при тяжелом расстройстве на сексуальной почве, при сильном эмоциональном потрясении (недавняя потеря любимого человека) или при депрессии. Довольно типична в таких случаях длительно наблюдающаяся рвота, усиливающаяся в стрессовых ситуациях. Не-

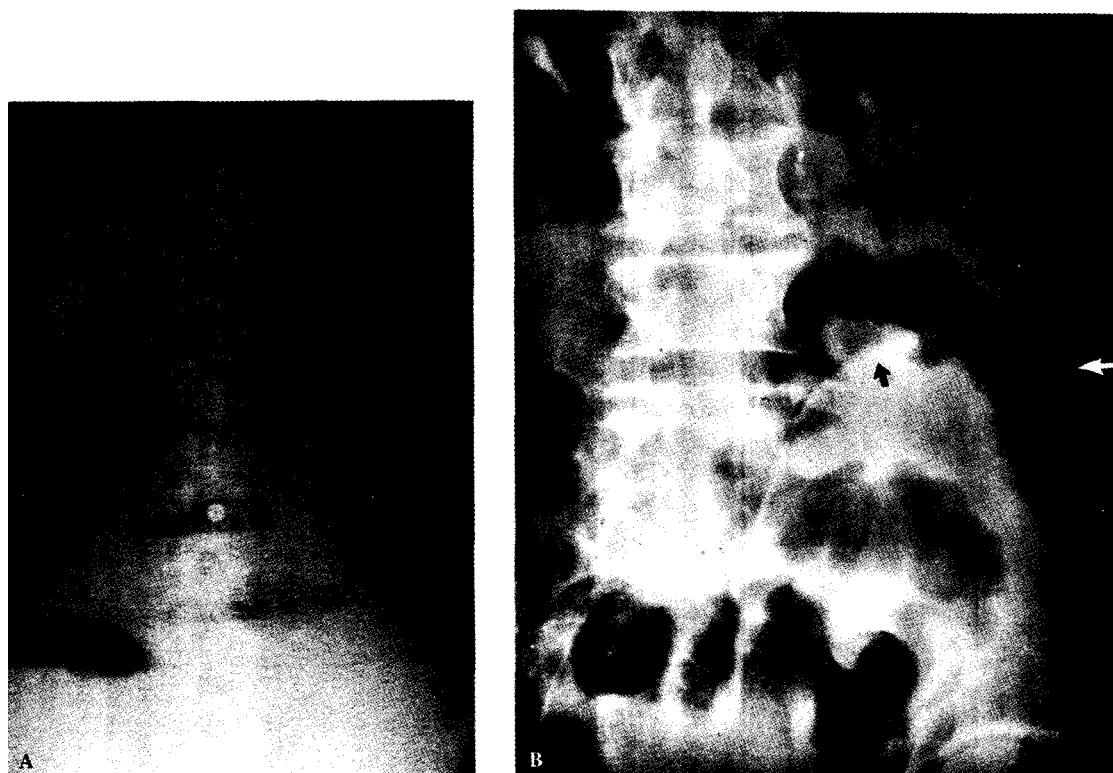
редко имеет место семейный анамнез необъяснимой рвоты. Иногда рвоте не предшествует тошнота, а появляется она в этом случае во время или сразу после приема пищи. Часто такие больные не кажутся обеспокоенными своими проблемами и имеют нормальный аппетит. Степень снижения массы тела при этом обычно сильно варьирует. Иногда встречаются нейрогенная анорексия и булимия.

## Клиническое обследование

### **Рентгенографическое исследование**

Рентгенографическое исследование органов брюшной полости в горизонтальной и вертикальной позиции позволяет выявить наличие газов и дилатацию кишечника, что типично для непроходимости. При этом можно отметить наличие уровней жидкости и газа. Патологические уровни жидкость-газ обычно видны на различной высоте и напоминают лестницу (рис. 4-5А). На обычной рентгенограмме механическую непроходимость трудно отличить от функциональной, хотя при механической, как правило, выявляется более выраженная дилатация петель кишки из-за накопления жидкости и газов. Если же имеет место дилатация желудка, тонкой и толстой кишки вследствие накопления газов, то это больше похоже на функциональную дилатацию. Свободный воздух в брюшной полости, видимый в вертикальной и горизонтальной позициях, свидетельствует о перфорации. При ущемлении кишки кишечная стенка теряет свой нормальный контур. Отечная стенка кишки и газы могут создавать рентгенографическую картину, внешне напоминающую отпечатки пальцев (рис. 4-5В). При хроническом панкреатите иногда видна кальцификация поджелудочной железы. Обычная рентгенография живота позволяет выявить инородное тело (если есть клинические данные или подозрения на проглатывание инородного тела).

Исследование с барием выявляет изменения слизистой оболочки (язвы, опухоли, структуры) или участок механической непроходимости. При определении ее



**Рис. 4-5.** Рентгенограмма органов брюшной полости в вертикальном положении больного. (А) Видны уровни жидкости и газа при кишечной обструкции. (В) Картина "отпечатков пальцев", характерная при отеке подслизистого слоя, что нередко наблюдается при ишемических нарушениях. (Но: Yamada T., Alpers Г. 11., Owyang^ С.,



**Рис. 4-6. Язва антрального отдела желудка при эндоскопическом исследовании**

локализации необходимо до исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта исключить стеноз толстой кишки. Для чего делается клизма с барием, так как барий проксимальнее стенозированного участка кишки может уплотняться, что еще больше нарушает проходимость. Барий нельзя использовать при перфорации, поскольку при попадании на брюшину барий усиливает воспаление. В этих случаях предпочтительнее применять водорастворимые контрастные вещества.

### **Эндоскопия**

Эндоскопическое исследование является основным методом оценки состояния слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Воспаление, язвы, структуры, опухоли оцениваются визуально, а также гистологически при биопсии (рис. 4-6). Кроме диагностических возможностей, эндоскопия позволяет провести некоторые лечебные процедуры, такие как пневматическая дилатация отдельных участков ЖКТ. Помимо обычной верхней эндоскопии, с помощью которой можно исследовать пищевод, желудок и проксимальные отделы двенадцатиперстной кишки, в настоящее время применяется энтероскопия, которая позволяет исследовать средние отделы тощей кишки. Отрицательной стороной эндоскопии является необходимость максимального расслабления больного, чего иногда сложно добиться, а также некоторый риск аспирации или перфорации органа и сравнительно высокая стоимость исследования.

### **Оценка скорости опорожнения желудка**

Скорость эвакуации жидкой и твердой пищи из желудка может быть измерена многими способами. При гастропарезе более информативной является определение скорости эвакуации именно твердой пищи из желудка, так как этот процесс требует энергичного сокращения антрального отдела желудка для перемешивания и проталкивания пищи, в то время как эвакуация жидкости может происходить под действием силы тяжести или из-за разницы давлений вследствие сокращения дна желудка.

Гамма-сцинтиграфическое исследование является наиболее информативным методом оценки эвакуаторной функции желудка. Вводимые жидкости содержат хелатированные, меченные изотопами технеция или индия частицы, что предотвращает связывание

радиоактивной метки с твердой пищей или со слизистой оболочкой желудка. Характер эвакуации твердой пищи из желудка определяется с использованием коллоидной серы с технецием ("'Te), которая хорошо связывается с белками. Первые подобные исследования проводились с использованием куриной печени, в которую вводилась коллоидная сера с <sup>99m</sup>Tc. В современных исследовательских центрах используется коллоидная смесь препарата с куриными яйцами или со сливочным маслом. Степень опорожнения желудка определяется последовательным измерением радиоактивности в области желудка обычно в течение двух часов.

Есть и другие способы изучения эвакуаторной функции желудка. Они включают ультразвуковое исследование и ядерно-магнитный резонанс в реальном времени. Вне зависимости от метода исследования много факторов могут повлиять на результаты, например состав и количество пищи, время дня, положение тела, пол, возраст или принимаемые лекарства, пристрастие испытуемого к алкоголю и табакокурению. Даже у здоровых людей в разные дни результаты исследования, проведенного одним и тем же методом, могут отличаться на 30 %. Эти факторы плюс погрешности в выполнении исследования объясняют, почему так часто больные с тошнотой и рвотой имеют нормальные результаты при оценке эвакуаторной функции желудка.

## Манометрия

Манометрия – это измерение давления в просвете кишки с помощью либо полужесткого, либо перфузируемого водой катетера. В том и в другом случае изменения давления передаются на записывающее устройство. Манометрия показана в большей степени для оценки фазной двигательной активности, чем для измерения собственно давления в просвете кишки. Манометрия становится менее информативной при увеличении диаметра кишки, так как небольшие изменения давления в просвете не улавливаются датчиками. Манометрия традиционно проводится в "стационарных" условиях, когда пациент находится постоянно в одном и том же положении на протяжении всего исследования. Современные технологии дают возможность исследовать двигательную активность "амбулаторно" (хотя исследование становится более длительным по времени). Это позволяет лучше оценить как нормальную, так и "измененную" моторику при различных физиологических состояниях не только в специальной лаборатории.

## Электрогастрография

Пейсмекер желудка находится в его теле и стимулирует медленные волны с частотой 3-4 цикла в 1 мин. Электрическая активность измеряется с помощью электродов, хирургически имплантированных в серозную оболочку желудка; электродов, вводимых через пищевод; или электродов, располагаемых на коже передней брюшной стенки. Запись полученной информации называется электрогастрограммой. Этот метод позволяет обнаружить изменение электрического ритма желудка, включая тахигастроию или брадигастроию. Электрогастроография пока остается скорее исследовательским методом и в клинике применяется редко. Более широкое его использование может помочь в выявлении корреляции между нарушениями медленноволновой активности и патогенезом тошноты и рвоты.

## Клинический случай

### Анамнез и объективное обследование

Мужчина в возрасте 45 лет жалуется на прогрессирующую тошноту и рвоту, появившиеся 5 мес назад. Симптомы вначале были эпизодическими, постепенно нарастали и стали практически постоянными. Тошнота появлялась через 1-2 ч после еды, после чего у больного начиналась рвота непереваренной пищей. После рвоты тошнота

проходила. Больной также жалуется на быстрое, после двух-трех глотков, появление чувства переполнения желудка, на потерю 5 кг массы тела. У больного нет лихорадки, абдоминальных болей, желудочно-кишечных кровотечений, гематурии, головной боли, видимых внешних нарушений. В анамнезе – сахарный диабет 1-го типа, осложненный ретинопатией и периферической нейропатией, застойная сердечная недостаточность и нефролитиаз. Ежедневно больной принимает дигоксин, фуросемид и делает инъекции инсулина.

Объективное обследование: телосложение астеническое, пульс 90 уд/мин, артериальное давление 110/80 мм рт.ст, в положении лежа; в положении стоя пульс учащается до 104 уд/мин, и давление снижается до 80/50 мм рт. ст. Исследование глазного дна выявило диабетическую ретинопатию. Исследование легких – без особых особенностей. Данных о застойной сердечной недостаточности не выявлено. Живот не напряжен, печень не увеличена. Кишечные шумы нормальные во всех отделах живота. Выслушивается шум плеска. При ректальном обследовании отмечено снижение тонуса анального сфинктера. Реакция Грегерсена отрицательная. Неврологическое исследование выявило билатеральное снижение чувствительности кожи нижних конечностей.

Биохимический анализ крови: мочевина – 6.3 ммоль/л, креатинин – 0.14 ммоль/л, глюкоза – 12.8 ммоль/л. Количество клеток крови, уровень ферментов печени и уровень дигоксина – в пределах нормы. Эндоскопическое исследование: состояние слизистой оболочки пищевода, желудка и проксимального отдела двенадцатиперстной кишки без признаков патологии; эндоскоп легко проходит в двенадцатиперстную кишку, что исключает стеноз выходного отдела желудка; в желудке имеются остатки твердой пищи. Сцинтиграфическое исследование в течение 2 ч выявило нарушение эвакуаторной функции желудка для твердой пищи.

## Обсуждение

Хотя тошнота и рвота являются неспецифическими симптомами многих состояний, анамнез может помочь в установлении причин их возникновения. Важно узнати, является ли данное состояние острым или хроническим (при длительности болезни более 3 мес). При отсутствии болевого синдрома острое появление тошноты и рвоты может быть вызвано инфекцией, токсинами или действием лекарств. Некоторые состояния, такие как черепно-мозговая травма, внутричерепная гипертензия или нарушения вестибулярного аппарата, могут сочетаться с тошнотой и рвотой, однако при этом нередко наблюдаются нарушения сознания, головные боли, головокружения, расстройства зрения. Бурная рвота часто бывает при повышении внутричерепного давления. Оценка острой тошноты и рвоты при наличии абдоминальных болей зависит от силы, локализации и характера этих болей. Частой причиной тошноты и рвоты являются лекарства. Все препараты, которые принимает пациент, должны быть оценены врачом.

Другие признаки, такие как возникновение тошноты и рвоты, связанное с приемом пищи, очень важны. Появление рвоты сразу после приема пищи свидетельствует либо о психогенном происхождении рвоты, либо о булимии. Стеноз пищевода ведет к появлению регургитации, а не истинной рвоты. Рвота, возникающая позже, чем через 1 ч после еды – типичный симптом стеноза выходного отдела желудка или признак пареза желудка. Механическое препятствие в выходном отделе желудка может быть следствием опухоли, отека или рубца при язве пилорического отдела желудка или при болезни Крона. Наличие желчи в рвотных массах исключает стеноз' выходного отдела желудка. Анорексия и потеря массы тела могут являться дополнительными симптомами онкологического заболевания. Гастропарез чаще всего бывает следствием хирургического повреждения блуждающего нерва, длительно существующего сахарного диабета или действия некоторых препаратов (наркотических, антихолинергических). Рвота непереваренной или частично переваренной пищей может быть следствием как механической, так и функциональной непроходимости выходных отделов желудка.

Рвота каловыми массами позволяет предположить кишечную непроходимость, которая, в отличие от стеноза выходного отдела желудка, часто сопровождается болями. Боль обычно временно стихает после рвоты. Другие причины рвоты каловыми массами включают ишемию кишечника, желудочно-толстокишечные свищи, дисбактериоз тонкой кишки и длительный стеноз выходного отдела желудка с чрезмерной пролиферацией микроорганизмов в желудке.

Многие заболевания сопровождаются не только тошнотой и рвотой, но и болевым синдромом, что также облегчает диагностику. Как и при механической непроходимости тонкой кишки, рвота при язвенной болезни вызывает облегчение, в то время как боль при панкреатитах или патологии желчевыводящих путей после рвоты не уменьшается. Важно отметить, что и боль, не связанная с патологией органов желудочно-кишечного тракта, также может вызывать рвоту, например при инфаркте миокарда или почечной колике.

При объективном обследовании необходимо оценить общее состояние пациента. Лихорадка является симптомом инфекционного заболевания; постуральные изменения пульса и артериального давления при изменении положения тела в сочетании с тахикардией и гипотензией в состоянии покоя предполагают гиповолемию. Кроме того, при гиповолемии имеется сухость слизистых оболочек и повышение тургора кожи. При рвоте может резко повыситься внутригрудное давление, что нередко вызывает покраснение лица. Помимо этого, частая рвота приводит к эрозиям эмали зубов и развитию кариеса. Необходимо провести и неврологическое обследование для исключения заболеваний нервной системы. Кроме того, периферическая нейропатия при сахарном диабете часто сочетается с гастропарезом. Шум плеска свидетельствует о нарушении эвакуаторной функции желудка. Повышенная болезненность при пальпации живота свидетельствует о локализации патологического процесса в брюшной полости. Значительное вздутие живота предполагает ложную кишечную непроходимость. При наличии грыжи или абдоминальных операций в анамнезе следует дифференцировать с возможностью ущемления грыжи или кишечной непроходимостью из-за спаечной болезни. Кишечные шумы необходимо оценивать не только по их наличию или отсутствию, а также и по их характеру и высоте. Высокие "металлические" шумы характерны для механической непроходимости тонкой кишки. Ректальное обследование помогает выявить большие или малые кровотечения. Кроме того, слабость анального сфинктера является признаком тяжелой нейропатии при сахарном диабете.

**В данном клиническом случае прогрессирующие у больного тошнота и рвота не-переваренной пищей, а также существование в анамнезе сахарного диабета 1-го типа позволяют предположить наличие гастропареза. Диагноз подтверждается эндоскопическим исследованием; при сцинтиграфическом исследовании также выявлены задержка пищи в желудке и нарушение эвакуаторной функции для твердой пищи. Более детальный разбор диабетического гастропареза приводится в разделе "Нарушение эвакуаторной функции желудка".**

## Заключение

Исследования, проведенные Borison и Wang, выявили основные механизмы возникновения тошноты и рвоты. Однако концепция существования особого центра рвоты все-таки несколько упрощена. Взаимоотношения между ЦНС, ЖКТ, а также органами, располагающимися вне пищеварительного тракта, требуют дальнейшего изучения. Расширение наших общих представлений о механизмах этих взаимоотношений будет способствовать появлению новых методов лечения больных.

## Глава 5. Патофизиология диареи

В. Майкл МакДоннелл и Дэвид К. Доусон

В желудочно-кишечном тракте происходит всасывание воды, электролитов и питательных веществ. Нарушение этих процессов и увеличение объема испражнений называется диареей. Масса нормального стула составляет в среднем около 200 г/сут, однако, если человек потребляет пищу, содержащую большое количество клетчатки, то масса стула может увеличиваться до 500 г/сут. Клинически диареей считается

превышение массы стула 250 г/сут. Важно отметить, что под диареей понимают не изменение консистенции или количества дефекаций за сутки, а именно увеличение объема стула. Частую дефекацию при общей массе меньше 250 г нередко называют диареей, хотя правильнее такое состояние называть псеводиареей или гипердефекацией. Гипердефекация часто наблюдается при синдроме раздраженной толстой кишки или при проктитах. Недержание кала при различных состояниях также нередко называют диареей, хотя недержание является скорее нарушением нервно-мышечной регуляции функций ануса и прямой кишки. Такая путаница получается оттого, что в подобных случаях стул, как правило, бывает жидким, поскольку при нарушении нервно-мышечной координации акта дефекации удержание жидкого стула гораздо труднее, чем оформленного. Поэтому в дифференциальной диагностике между диареей и недержанием важное значение имеет тщательно собранный анамнез. В нормальном стуле содержание воды обычно составляет 60-85 %, а при диарее – гораздо больше. Половину объема сухого остатка нормального стула занимают бактерии.

При диарее резко нарушается водно-электролитный баланс. Это связано с тем, что вода и электролиты активно поступают в просвет кишки (секреторная диарея) или же вода задерживается в просвете кишки осмотически активными веществами (осмотическая диарея). Осмотическая диарея возникает либо вследствие попадания в кишечник неабсорбируемых осмотически активных веществ, либо вследствие синдрома мальабсорбции/мальдигестии, когда нарушается всасывание осмотически активных веществ. Примером "чистой" (истинной) осмотической диареи является понос после применения сернокислой магнезии; "чистая" секреторная диарея развивается при холере. В большинстве же случаев диареи имеет место сочетание осмотического и секреторного механизмов развития.

Большую роль в патогенезе диареи играет состояние моторики желудочно-кишечного тракта. Скорость передвижения химуса по кишечнику определяет время всасывания воды в тонкой кишке, вследствие чего быстрый транспорт по кишечнику может быть единственной причиной диареи, а может утяжелять и другие состояния, сопровождающиеся диареей. Механизм действия антидиарейных препаратов в основном направлен на снижение скорости передвижения химуса по кишечнику, что приводит к увеличению всасывания воды и, соответственно, уменьшению объема стула.

В этой главе разбираются физиологические процессы транспорта воды и электролитов в кишечнике и описываются патофизиологические механизмы диареи.

Синдромы мальабсорбции и мальдигестии, являющиеся важными причинами развития диареи, подробно рассматриваются в 6 главе, поэтому в данном разделе лишь упоминаются.

## Патофизиология

### **Транспорт воды и электролитов**

Среднее потребление воды человеком составляет около 2 л/сут, тогда как через двенадцатиперстную кишку в целом проходит от 8 до 10 л жидкости. В основном вода, всасываемая в кишечнике, повторно поступает в желудочно-кишечный тракт со слюной, желудочным и кишечным соками, соком поджелудочной железы и желчью. Всасывание воды происходит преимущественно в тонкой кишке, и только 1-1.5 л доходят до толстой кишки (рис. 5-1). В толстой кишке, где скапливается и формируется стул, вода продолжает всасываться, и с калом ее выделение обычно составляет около 100 мл/сут. В толстой кишке в норме может всасываться до 4 л/сут, поэтому если объем жидкости, поступающей из тонкой кишки, превышает 4 л, то, несмотря на нормальную функцию толстой кишки, возникает диарея. Возможности тонкой кишки всасывать и секретировать воду гораздо большие, чем у толстой кишки. Это обусловлено наличием у тонкой кишки складок, ворсинок и микроворсинок (рис. 5-2), за счет которых значительно увеличивается площадь поверхности ее слизистой оболочки. Нормальный объем секрета, выделяемого кишечником – около 1 л/сут, но может достигать 20 л и более. Различия между секреторной и всасывающей функциями толстой и тонкой кишки объясняют, почему диарея является в основном следствием дисфункции именно тонкой кишки.

Перемещение воды в просвет и из просвета желудочно-кишечного тракта происходит пассивно, по осмотическому градиенту, который создается активным транспортом электролитов. Этот ионный транспорт контролирует абсорбцию и секрецию воды. После попадания химуса в двенадцатиперстную кишку вода из плазмы крови поступает через слизистую оболочку в просвет кишки, создавая там изотоничную среду, которая сохраняется на протяжении всего кишечника. В двенадцатиперстной кишке концентрации ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  равны их концентрациям в плазме крови. В тощей кишке содержание  $\text{Na}^+$  снижается и в подвздошной доходит до 130 ммоль/л. В толстой кишке концентрация  $\text{Na}^+$  продолжает снижаться и доходит до 30 ммоль/л в каловых массах за счет активного извлечения  $\text{Na}^+$  и снижения проницаемости слизистой оболочки, предотвращая, таким образом, диффузию  $\text{Na}^+$  и воды обратно в просвет толстой кишки.

Концентрация ионов калия в содержимом тонкой кишки составляет в среднем 5–10 ммоль/л. В толстой кишке концентрация  $\text{K}^+$  повышается до 80 ммоль/л из-за активной секреции ионов калия и отрицательного электрического потенциала в просвете кишки, способствующего также и пассивной секреции  $\text{K}^+$ . При секреторной диарее увеличивается потеря калия с калом, поэтому необходимо следить за его уровнем в крови, так как потеря может привести к гипокалиемии и нарушениям сердечного ритма. Хлор является основным анионом в тонкой кишке. В связи с активным всасыванием  $\text{Cl}^-$  его концентрация уменьшается в дистальном направлении и составляет 60–70 ммоль/л в илеоцекальном клапане. В результате ионообмена хлор/бикарбонаты концентрация  $\text{HCO}_3^-$  повышается по мере продвижения химуса к дистальным отделам тонкой кишки. При тяжелой секреторной диарее потеря бикарбонатов может привести к развитию метаболического ацидоза. В толстой кишке  $\text{Cl}^-$  продолжает абсорбироваться в обмен на бикарбонаты, но ос

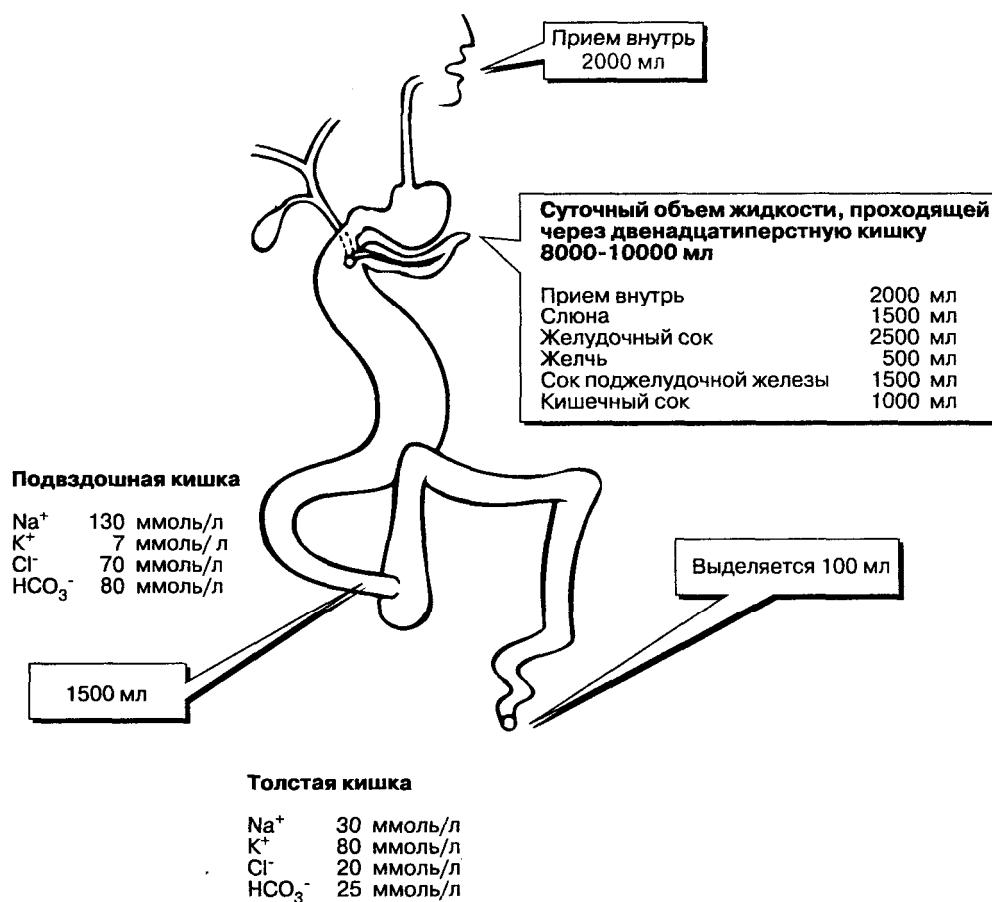


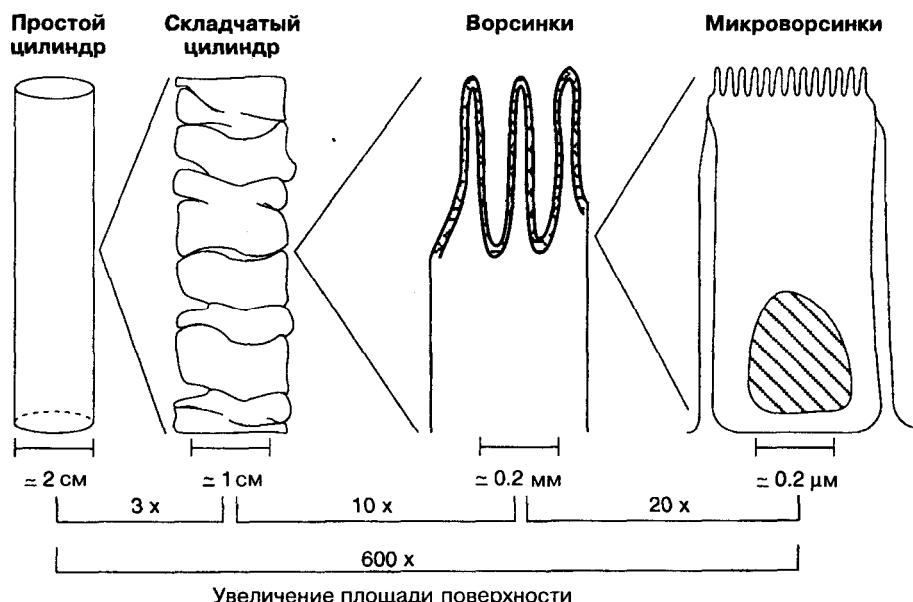
Рис. 5-1. Объемы жидкостей в пищеварительном тракте

новными становятся органические анионы, являющиеся продуктами метаболизма кишечной микрофлоры. В толстой кишке концентрация органических анионов достигает 180 ммоль/л (рис. 5-3) за счет бактериального расщепления невссасываемых углево-

дов (например, клетчатки) до жирных кислот с короткой цепью, таких как уксусная, пропионовая, масляная. Эти кислоты являются важным энергетическим субстратом для эпителия толстой кишки, поэтому выключение последней из процесса пищеварения лишает эпителиальные клетки возможности питания органическими анионами и приводит к повреждению толстой кишки, кровотечениям, тенезмам и гнойному воспалению.

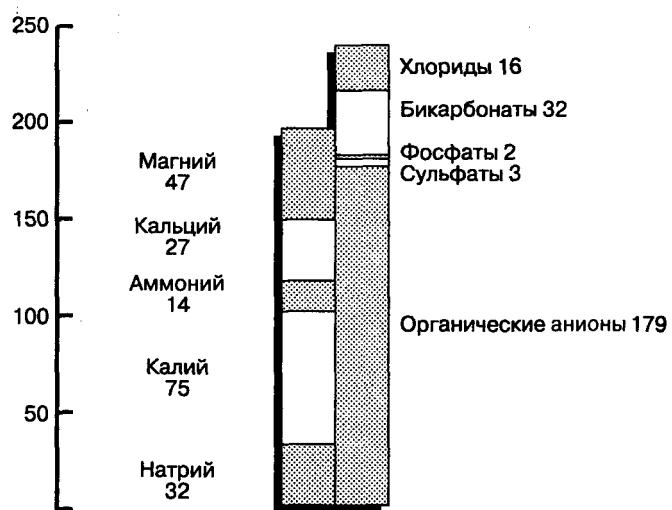
### **Клеточные механизмы транспорта воды и растворимых веществ**

Как показано на Рис. 5-4, разнонаправленные процессы абсорбции и секреции определяют суммарный транспорт жидкости в кишечнике и происходят в специальных участках кишечного эпителия. Клетки на кончиках ворсинок ответственны за абсорбцию воды и растворенных веществ, в то время как клетки в криптах преимущественно секретируют воду и растворенные вещества.



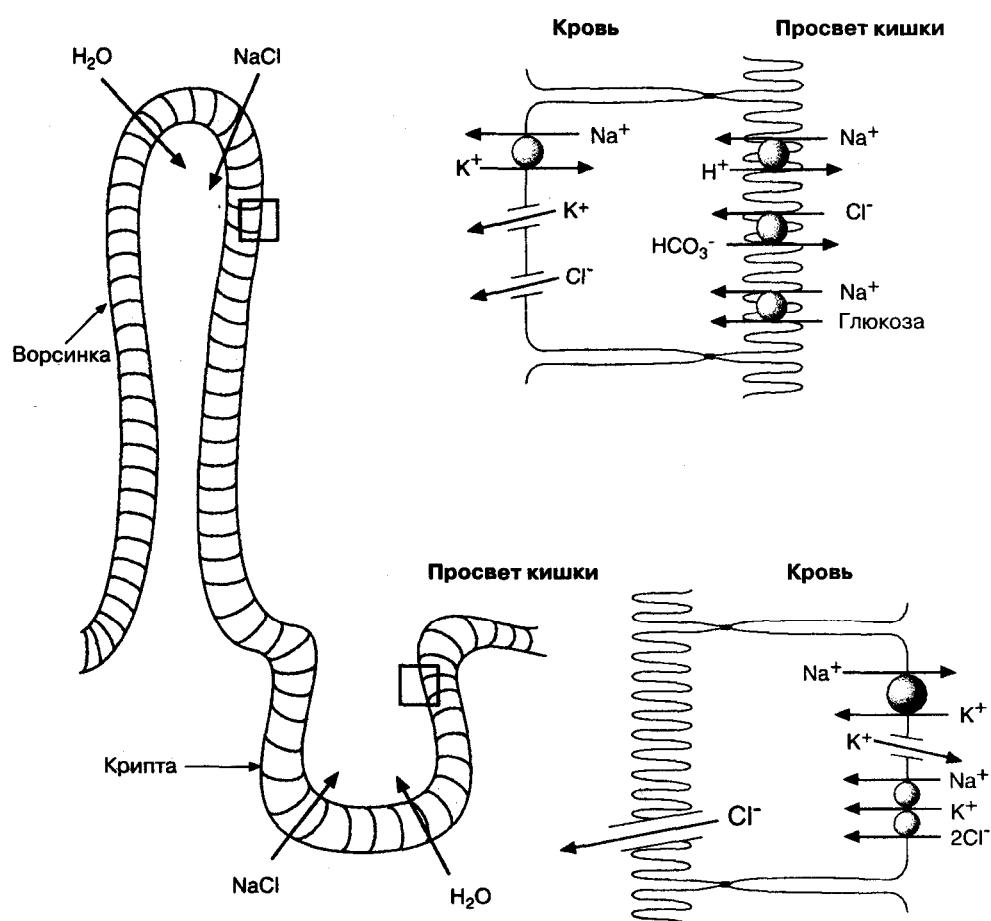
**Рис. 5-2.** Увеличение площади поверхности в тонкой кише за счет складок, ворсинок и микроворсинок. Цифры показывают коэффициент увеличения площади всасывания по сравнению с гладкой поверхностью. Складки, ворсинки и микроворсинки вместе увеличивают площадь всасывания в 600 раз. (no: YamadaT., AlpersD. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995: 327.)

Важно отметить, что процессы абсорбции и секреции воды в тонкой кишке происходят пассивно, соответствуя транспорту солей в этих клетках. Вода движется по осмотическим градиентам, образующимся транспортом растворенных веществ, в основном электролитов. Диарея является результатом действия этих двух механизмов, не исключающих друг друга. Неабсорбируемые электролиты могут создавать осмотическую секрецию воды, что часто вызывает осмотическую диарею. С другой стороны, секреторная диарея связана с повышением секреции солей,



**Рис. 5-3.** Концентрации электролитов в стуле, измеренные с помощью диализа фекалий. (По: Wrong O., Metcalte-Gibson A., Morrison B.I.R., Ng S.T., Howard A.V. In vivo dialysis of faeces as a method of stool analysis. Clin. Sci. 28: 357, 1965; Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia:

J. B. Lippincott, 1995:819.)



**Рис. 5-4.** Разнонаправленный транспорт воды в области ворсинок и крипт тонкой кишки. Клетки на верхушках ворсинок преимущественно абсорбируют воду и растворимые вещества, тогда как клетки в области крипт в основном ответственны за секрецию растворимых веществ и воды

хотя ослабление абсорбции электролитов также способствует суммарному увеличению секреции воды.

## **Пассивный транспорт воды**

Не существует молекулярных механизмов активного транспорта воды, подобных мембранным белкам, активно транспортирующим  $\text{Na}^+$ , например  $\text{Na}^+,\text{K}^+$ -АТФаза. Вода может перемещаться либо по градиенту гидростатического, либо по градиенту осмотического давления, и поскольку гидростатический градиент через эпителий кишечника равен нулю, то основным механизмом транспорта воды является осмотический градиент.

Термин "осмотическое давление" был долгое время не очень понятным для студентов и практических врачей как минимум по двум причинам. Во-первых, он означает, что существует еще какое-то давление, помимо гидростатического. На самом деле "осмотическое давление" является неправильным термином, который появился только из-за того, что градиент растворенных веществ повышает гидростатическое давление в осмотрометре. Лучшим названием было бы "осмотический потенциал".

Оsmотическое давление  $\pi$ , обычно выражается как

$$\pi = RTC_s,$$

где:  $C_s$  – общая концентрация растворенных веществ в осмолях/кг  $\text{H}_2\text{O}$ . Разница в осмотических давлениях через кишечный эпителий выражается как  $\Delta\pi$ , то есть

$$\Delta\pi = RT\Delta C_s.$$

Здесь мы видим вторую причину неясности термина "осмотическое давление".  $\Delta\pi$  является пассивной силой, возникающей из-за разницы в концентрации воды, но для удобства выражается в виде разницы в концентрации солей. Поэтому необходимо понимать, что градиент растворенных веществ определяет градиент концентрации воды; оба этих градиента определяют реальную направленность движения воды из зоны ее высокой концентрации в зоны с высокой концентрацией растворенных веществ.

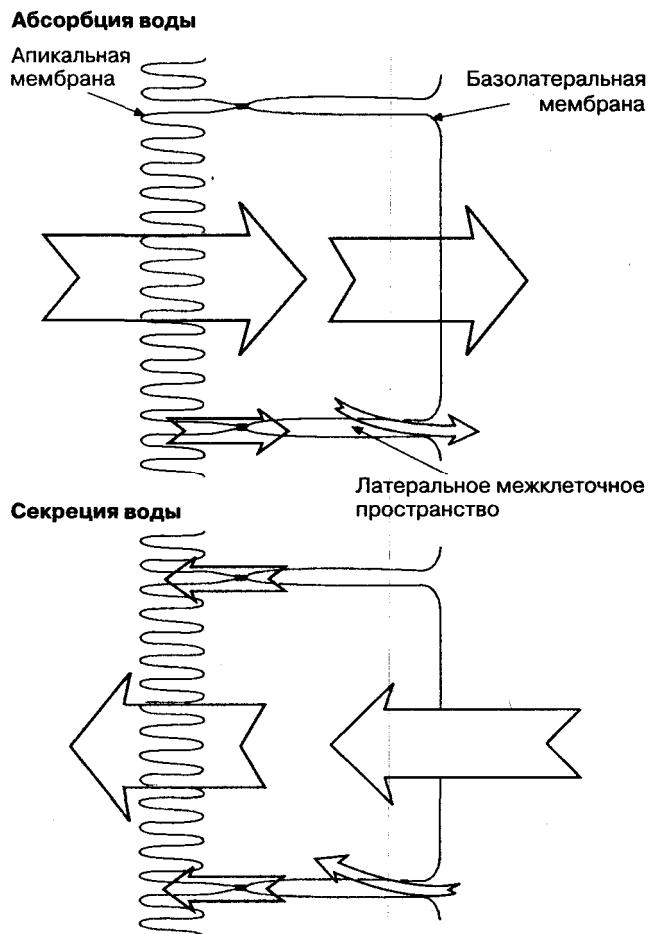
Еще одно важное обстоятельство заключается в том, что общий осмотический эффект растворенных веществ более выражен, если это растворенное вещество находится в каком-то ограниченном объеме. Например, при непереносимости лактозы неабсорбированная глюкоза не может покинуть просвет кишечника и создает выраженный осмотический эффект, вызывая осмотическую диарею. Понятие осмотической диареи основано на том факте, что причиной секреции воды в некоторых случаях является неабсорбируемый осмотический эквивалент. Необходимо также помнить, что все перемещения воды происходят посредством осмотических механизмов, хотя причины осмотических нарушений (как и при секреторной диарее) не всегда понятны.

## **Слизистая оболочка тонкой кишки легко проницаема для воды**

Перемещение больших объемов воды через стенку кишечника предполагает, что эпителий кишечника легко для нее проницаем, поскольку через малопроницаемый барьер даже при высоком осмотическом градиенте перемещения молекул воды не происходит. Принципы, по которым действуют механизмы транспорта воды через мембранны, аналогичны закону Ома для электричества: поток воды пропорционален осмотическому давлению и степени проницаемости мембранны для воды.

Подобно другим веществам, проникающим через кишечный эпителий, вода проходит либо трансцеллюлярно, либо через межклеточные соединения и пространства. Молекулярные механизмы этих путей транспорта воды недостаточно хорошо изучены, однако знание действия подобных механизмов в других органах, например в почках, позво-

ляет проводить определенные аналогии. Исследование простого липидного бислоя, являющегося нормальным структурным компонентом мембраны многих клеток, показало, что он достаточно хорошо проницаем для воды. Поэтому некоторое время считали, что транспорт воды происходит через липидный слой клетки. Однако в последнее время получены данные о существовании в клеточной мембране особого класса белков, служащих каналами для проведения воды. Возможно эти белки, или что-то похожее на них, могут отвечать за проницаемость энтероцитов для воды. Еще меньше изучены механизмы межклеточного транспорта воды, хотя известно, что часть воды проходит именно этим путем (рис. 5-5).



**Рис. 5-5.** Трансцеллюлярный и интерцеллюлярный пути транспорта воды

#### **Транспорт солей определяет транспорт воды**

Еще в ранних работах по исследованию транспорта веществ в кишечнике показано, что в норме абсорбция воды и электролитов происходит таким образом, что, несмотря на большие объемы перемещения электролитов и воды, содержимое кишечника остается изотоничным плазме крови. Эти данные не позволили прежним исследователям объяснить, как происходит всасывание воды, если нет градиента осмотического давления, поэтомуказалось, что существует механизм активного транспорта воды в кишечнике. Позже было показано, что всасывание воды происходит исключительно пассивно посредством осмотического градиента, возникающего вследствие всасывания электролитов, и что оба этих процесса тесно связаны. Отсутствие реальной разницы осмотических давлений в стенке кишечника является следствием действия двух факторов. Первый – высокая проницаемость стенки кишечника для воды предполагает настолько маленький трансэпителиальный осмотический градиент ( $\Delta\pi$ ), необходимый для всасывания воды, что его трудно определить экспериментально. Второй, по-видимому, связан с тем, что в межклеточных латеральных пространствах происходит

кумуляция солей, что создает местный локальный градиент, способствующий перемещению жидкости. Главный принцип остается прежним – всасывание воды происходит пассивно вследствие транспорта солей, преимущественно  $\text{NaCl}$ . Это является ключом к пониманию того, что именно нарушение транспорта солей – основная причина многих видов диареи.

Секреция жидкости в кишечнике также регулируется секрецией солей клетками, расположенными в криптах. Термин "секреторная диарея" является следствием того факта, что бактериальные токсины и другие агенты могут вызывать повышенную стимуляцию секреции солей в просвет кишечника с соответствующим объемом секреции воды. Причина этого – нарушение молекулярных механизмов контроля, которые в норме регулируют кишечную секрецию.

### ***Поверхностные клетки и клетки крипты специализированы для абсорбции и секреции***

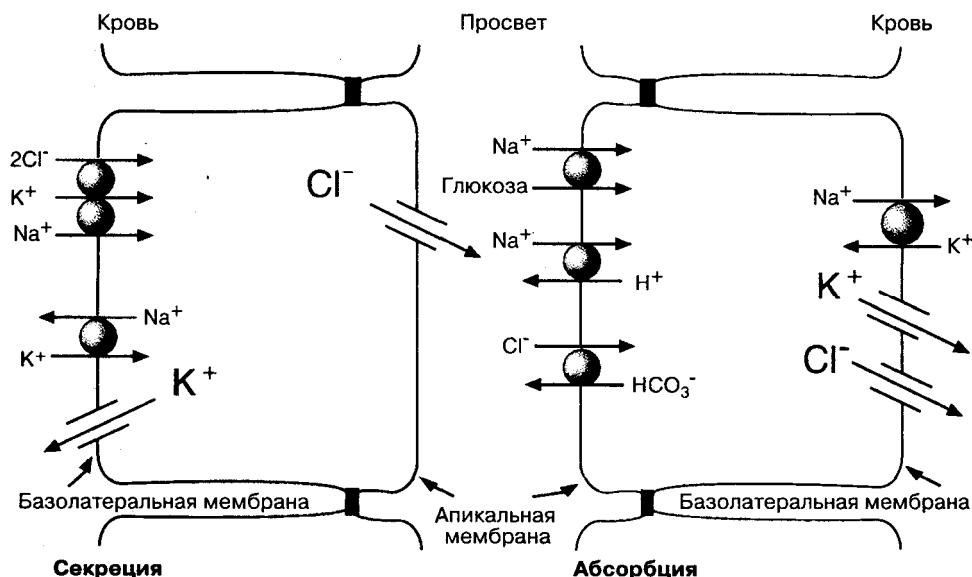
Абсорбция и секреция солей, приводящие к перемещению воды через стенку тонкой кишки, осуществляются специализированными клетками эпителия. Абсорбция осуществляется эпителиальными клетками ворсинок, которые активно абсорбируют  $\text{Na}^+$ . Секреция производится клетками, расположенными в криптах, которые активно перемещают  $\text{Cl}^-$ . Несмотря на то, что эти клетки активно транспортируют столь разные ионы, параллельно осуществляется и котранспорт: абсорбция  $\text{Na}^+$  не может происходить без абсорбции  $\text{Cl}^-$ , а секреция  $\text{Cl}^-$  происходит с параллельным перемещением  $\text{Na}^+$ . Активный транспорт является основой перемещения ионов, а перемещение ионов с противоположным зарядом – также неотъемлемая часть этого процесса.

На Рис. 5-6 показаны молекулярные механизмы транспорта солей клетками ворсинок и крипты в тонкой кишке. В обоих типах клеток вектор транспорта ионов связан с выраженным полярным распределением мембранных белков, которые способствуют транспорту ионов через апикальные и базолатеральные участки мембраны клеток. В настоящее время найдены и специальные гены, ответственные за синтез этих белков.

Особой структурой как в абсорбирующих, так и в секретирующих клетках является  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФаза. Этот транспортный белок расположен исключительно на базолатеральных участках мембраны клеток кишечника и связывает непосредственно процессы ионного транспорта и энергетические процессы в клетках.  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФаза поддерживает низкий уровень внутриклеточного  $\text{Na}^+$  и высокую концентрацию внутриклеточного  $\text{K}^+$  за счет гидролиза АТФ.  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФаза создает градиенты концентраций  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , необходимые для поддержания абсорбционной и секреторной активности в эпителиальных клетках кишечника.

### ***Абсорбирующие клетки***

Мембрана щеточной каемки абсорбирующих клеток специализирована в отношении пассивного транспорта  $\text{Na}^+$  в клетки из просвета кишки. В тонкой кишке это происходит преимущественно двумя путями. Первый путь: антипорт  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , специализирующийся на катализе обмена этих ионов в соотношении 1:1. При этом ионы натрия входят в клетку, а протоны водорода выходят из клетки. Второй механизм – котранспортер  $\text{Na}^+/\text{глюкоза}$ , переносящий внутрь клетки ионы  $\text{Na}^+$  и молекулы глюкозы в соотношении 1:1, либо в соотношении 2:1. Таким образом, в присутствии глюкозы  $\text{Na}^+$  поступает в клетку вместе с ней. В этом механизме свободная энергия натриевого градиента способствует абсорбции глюкозы. Однако необходимо отметить, что наличие глюкозы в просвете кишки резко повышает абсорб



**Рис. 5-6.** Молекулярные механизмы транспорта веществ клетками ворсинок и крипты в тонкой кишке. Показаны некоторые мембранные белки, участвующие в транспорте солей через апикальные и базолатеральные участки мембран абсорбирующих и секретирующих клеток ориентирована таким образом, что клетки относительно экстраплазмальной жидкости имеют отрицательный заряд. Величина  $V_m$  на базолатеральном участке мембраны больше, чем  $V_m$  апикального участка мембранны, поэтому трансепитиальный электропотенциал, измеренный через слой эпителиальных клеток, является отрицательным со стороны просвета кишки

цию натрия, усиливая его проникновение в клетки. Этот механизм лежит в основе использования растворов глюкозы перорально для регидратации больных с диареей, так как глюкоза повышает абсорбцию  $\text{Na}^+$  и воды. Растворы, содержащие только необходимые электролиты, менее эффективны, поскольку они не стимулируют глюкозависимый транспорт  $\text{Na}^+$  в клетки.

$\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФаза базолатерального участка мембранны и белки-переносчики  $\text{Na}^+$  в апикальных отделах мембранны клеток отвечают за трансцеллюлярный перенос  $\text{Na}^+$  из просвета кишки в кровь; поэтому активный транспорт  $\text{Na}^+$  – основной механизм абсорбции солей и воды. Абсорбция  $\text{Cl}^-$ , соответствующая абсорбции натрия, происходит двумя путями. Часть  $\text{Cl}^-$  абсорбируется из межклеточного пространства благодаря слабому электрическому потенциалу, отрицательному со стороны просвета кишки. Кроме этого, существует и трансцеллюлярный механизм абсорбции  $\text{Cl}^-$ , обеспечиваемый  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -антитортом в апикальном участке мембранны. Механизм транспорта хлора через базолатеральный участок мембранны пока не совсем понятен: это может быть либо  $\text{Cl}^-$ -селективный канал, либо  $\text{Cl}^-, \text{K}^+$ -котранспортер. Образование  $\text{H}^+$  и  $\text{HCO}_3^-$  из угольной кислоты с помощью карбоангидразы способствует сочетанному транспорту  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ .

### Секреторные клетки

Транспортные белки в секреторных клетках отличаются от транспортных белков в клетках ворсинок (рис. 5-6). Содержание  $\text{Na}^+$  в клетках регулируется белками базолатерального участка мембранны, в то время как проницаемость для  $\text{Na}^+$  в апикальных отделах клеток относительно мала. Натрий поступает в клетку через базолатеральный участок мембранны посредством механизма сочетанного транспорта; в каждом цикле в клетку переносится по одному иону  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  и по два иона  $\text{Cl}^-$ . Так как суммарный заряд при таком переносе ионов равен нулю, скорость транспорта зависит не от мембранныго потенциала, а от концентрации этих трех ионов. Суммарный эффект направленных внутрь градиентов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  и направленного наружу градиента  $\text{K}^+$  приводит к перемещению всех трех ионов внутрь клетки. Натрий, который входит в клетку и выходит из нее, рециркулирует за счет  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы. Таким образом, поддерживается высокий градиент  $\text{Na}^+$  вне клетки. Транспортный белок в этих клет-

ках сходен с белком апикальной мембранны клеток почечных канальцев, переносящих натрий. Фармакологический эффект некоторых диуретиков (фуросемида, бутетанида) основан на их влиянии именно на этот белок.

Ионы хлора, которые проникают в клетку через базолатеральные участки мембранны, выходят из клетки через селективные  $\text{Cl}^-$ -каналы в апикальных участках мембранны. Хлор выходит из клетки пассивно. Концентрация  $\text{Cl}^-$  в клетке постоянна и составляет около 30 ммол/л, в просвете кишки она в три раза меньше, при этом разность потенциалов – около 50-60 мВ. Поэтому при открытии каналов  $\text{Cl}^-$  выходит из клетки (рис. 5-6). Выход  $\text{Na}^+$  требуемый для компенсации выхода  $\text{Cl}^-$ , происходит преимущественно интерцеллюлярно под действием отрицательного электрического потенциала в просвете кишки. Надо сказать, что активная абсорбция  $\text{Na}^+$  и активная секреция  $\text{Cl}^-$ , несмотря на разнонаправленный транспорт, создают отрицательный потенциал в просвете кишки (см. подпись к Рис. 5-6). Интересно отметить, что основные механизмы этой секреции встречаются у некоторых позвоночных, но не у млекопитающих, например у акул и птиц, которые имеют так называемые "солевые железы", секретирующие соль.

### **Цитоплазматическая цАМФ является основным регулятором абсорбции и секреции**

Секреция и абсорбция солей – регулируемые процессы, и их нарушение приводит к диарее. Цитоплазматическая циклическая АМФ (цАМФ) является основным фактором в их регуляции. Механизмы, приводящие к повышению концентрации цАМФ в цитоплазме, как правило, усиливают секрецию и снижают абсорбцию солей, приводя к суммарному увеличению секреции. Для понимания этих процессов необходимо описать регулируемые транспортные механизмы (каналы и транспортеры) и компоненты клеточных систем, связанные с цАМФ.

На Рис. 5-7 представлен вторичный мессенджер сигнальной системы (цАМФ), характерный для большинства клеток. Некоторые агонисты, стимулы и фармакологические препараты активируют эту систему, влияя на синтез цАМФ, разрушение цАМФ или на оба этих процесса. Активирующий стимул может взаимодействовать с регуляторным G-белком либо прямо, либо через рецепторы, повышая активность аденилатциклазы, что приводит к увеличению синтеза цАМФ из АТФ. Молекула цАМФ связывается в цитоплазме с регуляторными субъединицами другого ферmenta (протеинкиназы A), вызывая отщепление активной каталитической субъединицы, которая может катализировать перенос фосфата на клеточные белки.

Наиболее важным механизмом в регуляции внутриклеточных процессов является фосфорилирование, которое имеет значение для транспорта электролитов и воды в кишечнике, в частности в секреторных клетках кишечных крипт. Как показано на Рис. 5-6, любое трансцеллюлярное перемещение  $\text{Cl}^-$  (как поступление хлора через базолатеральные, так и выход хлора через апикальные участки мембранны) регулируется реакцией фосфорилирования. Фосфорилирование апикального  $\text{Cl}^-$ -селективного канала увеличивает время открытия этого канала, а фосфорилирование  $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -транспортного белка усиливает активность этого процесса. Таким образом, любой стимул, увеличивающий содержание в клетке цАМФ, может вызвать резкое усиление активной секреции  $\text{Cl}^-$ .

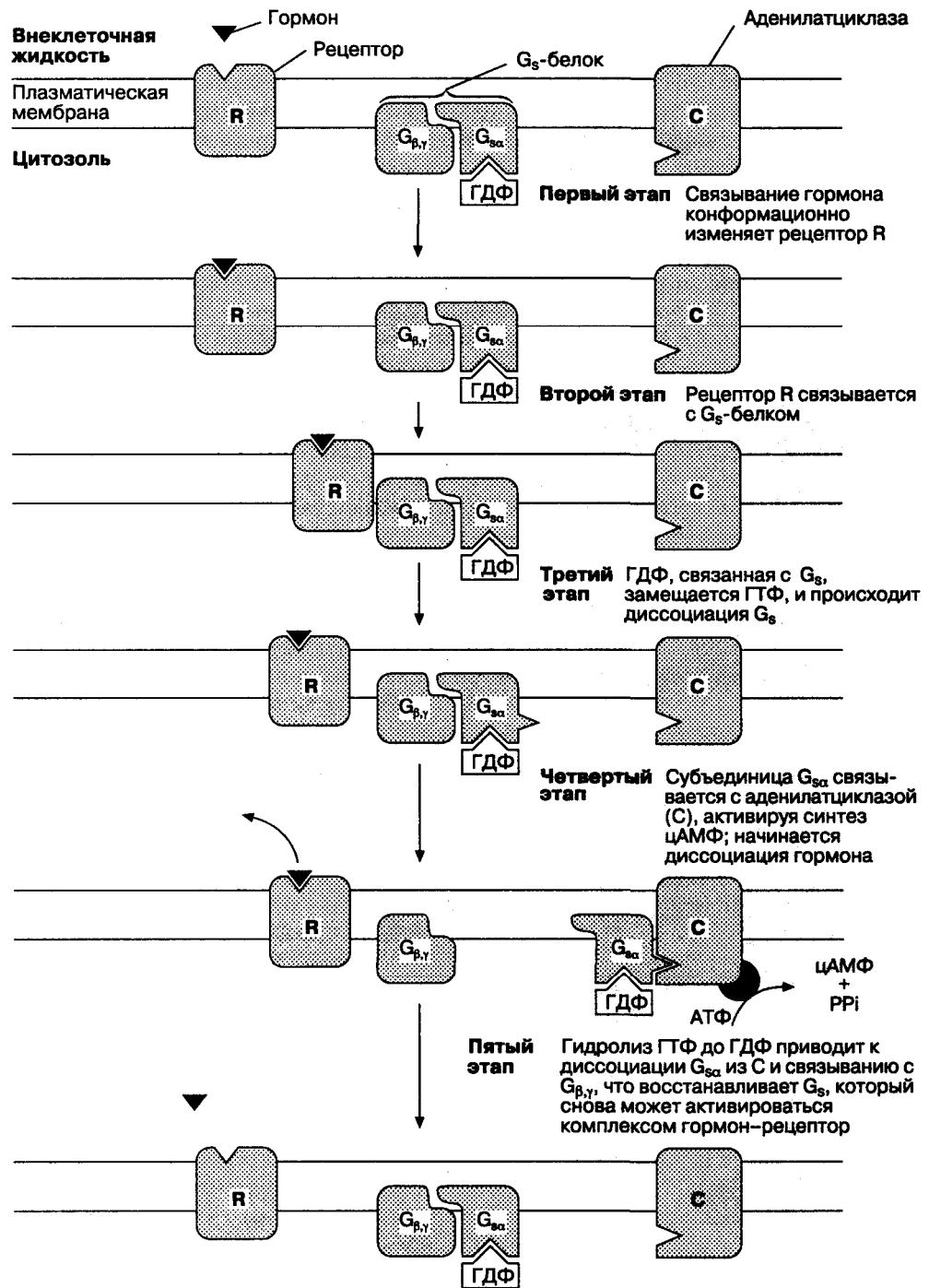
Роль цАМФ в механизме абсорбции до конца не изучена, хотя есть убедительные данные, говорящие за то, что повышение концентрации цитоплазматической цАМФ уменьшает абсорбцию солей, вероятно, угнетая абсорбцию  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  на апикальном участке мембранны. Суммарный секреторный эффект при повышении концентрации цАМФ усиливается, поскольку, с одной стороны, происходит увеличение секреции, с другой – уменьшение абсорбции. Нет данных о влиянии цАМФ на активность котранспортера  $\text{Na}^+$  и глюкозы апикального участка мембранны. Поэтому такой путь поступления  $\text{Na}^+$  в клетку не подавляется даже в случае сильной стимуляции, приводящей к значительному повышению секреции  $\text{Cl}^-$ . Это объясняет эффективность регидратации пероральным приемом растворов глюкозы при лечении диареи.

Циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) также является важным мессенджером в регуляции секреции  $\text{Cl}^-$ . Он образуется под действием гуанилатциклазы и активирует киназу, известную как протеинкиназа G. Циклический ГМФ, как и цАМФ, усиливает секрецию солей, а также ослабляет абсорбцию, хотя тонкие молекулярные основы

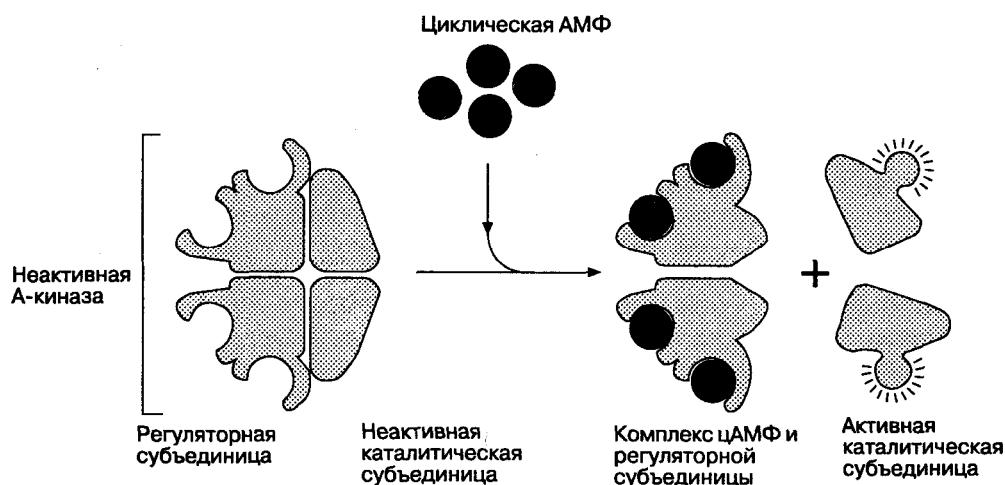
этих изменений еще менее изучены. Следующим внутриклеточным мессенджером является кальций, который также модулирует абсорбцию и секрецию, хотя механизмы этого действия тоже пока мало изучены.

***Cl<sup>-</sup>-канал апикального участка мембранны является трансмембранным регулятором, "сопровождающим" муковисцидоз***

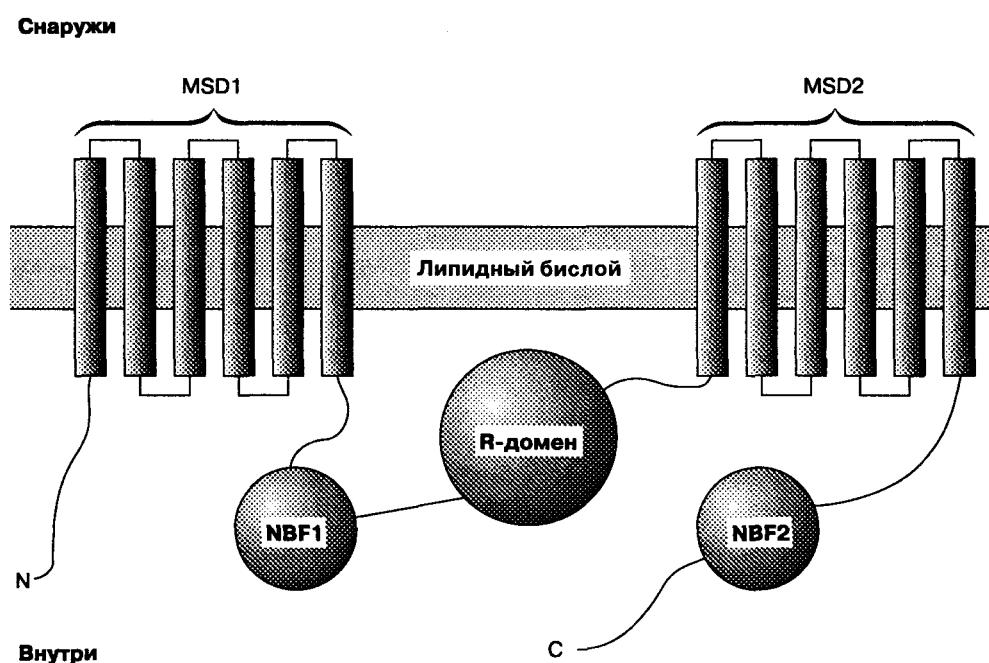
В последние годы резко возрос интерес к белку, функционирующему в качестве хлорного канала в апикальных участках мембранны секреторных клеток тонкой кишки, поскольку при врожденном заболевании – муковисцидозе (кистозном фиброзе) обнаружена мутация гена, кодирующего именно этот белок. Ген кодирует белок, состоящий из 1480 аминокислот и названный муковисцидозным трансмембранным регулятором (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator [CFTR]*), который действует в качестве Cl<sup>-</sup>-селективного ионного канала. Он активируется цАМФ и имеется в клетках поджелудочной железы, кишечника, дыхательных путей, половых органов. Мутация этого гена приводит к нарушению секреции Cl<sup>-</sup>, что является причиной многих симптомов при муковисцидозе. Нарушение транспорта Cl<sup>-</sup> может быть прямым следствием дисфункции CFTR Cl<sup>-</sup>-канала. Мутация может приводить: (1) к образованию неполной цепочки белка, который быстро разрушается в клетке, (2) к синтезу белка с нормальной длиной цепочки, но не встраивающегося в апикальный участок мембранны, (3) к синтезу белка с полной (нормальной) длиной цепочки, но функционально дефектного, который встраивается в апикальный участок мембранны. Наиболее частая мутация – это потеря фенилаланина в положении 508 (ΔP508), приводящая к образованию цепочки белка с почти полной длиной, не встраивающейся в мембрану клетки. Молекулярные механизмы активации CFTR были изучены при анализе его аминокислотного состава (см. Рис. 5-8). Большой цитоплазматический домен (R-домен) содержит много участков, подвергающихся фосфорилированию проте



**Рис. 5-7.** Схема действия вторичного мессенджера сигнальной системы (цАМФ), обнаруженного в большинстве клеток. Связывание гормона (или нейротрансмиттера) с его рецептором образует активированный комплекс, взаимодействующий со стимулирующим G-белком ( $G_s$ ).



**Рис. 5-7 (продолжение).** Активированный G-белок освобождается от гуанозинтрифосфата (ГДФ), с которым он связан в неактивированном состоянии, и соединяется с гуанозинтрифосфатом (ГТФ). Это приводит к образованию G<sub>d</sub> и G<sub>s</sub> γ-субъединиц, после чего G<sub>s</sub> связывается с аденилатцилазой, которая катализирует образование цАМФ из АТФ. Циклическая АМФ образует связи с регуляторными субъединицами протеинкиназы А, от которой отсоединяются каталитические субъединицы, регулирующие фосфорилирование соответствующих участков белков. (По: Darnell J., Lodish H., Baltimore D. Molecular Cell Biology, 2nd ed. New York Scientific American Books, W. H. Freeman, 1990.)



**Рис. 5-8.** Вероятное строение CFTR. Белок состоит из 1480 аминокислот, образующих около пяти доменов: два мембранные соединенных домена (MSD1 и MSD2), каждый из которых содержит шесть сегментов, организованных таким образом, что формируют хлорный канал; и три цитоплазматических домена (NBF-1, NBF-2 и R), регулирующих активность канала

инкиназой А (ПКА). Было установлено, что удаление этих участков снижает активность хлорных каналов при повышении концентрации цитоплазматической цАМФ. Эти каналы имеют также два других цитоплазматических регуляторных домена, которые называются нуклеотидсвязывающими, так как они почти гомологичны семейству белков, связывающих и гидролизующих АТФ. Повышение концентрации цАМФ в цитоплазме активирует CFTR следующим образом: цАМФ связывается с каталитической субъединицей протеинкиназы А и освобождает активную каталитическую субъединицу, которая

способствует фосфорилированию одной или нескольких сериновых структур R-домена CFTR. Затем нуклеотидсвязывающие участки присоединяют и гидролизуют АТФ, что в результате открывает каналы. Затраты энергии при этом необходимы для изменения конформационной структуры канала, что ведет к его открытию, после чего происходит пассивный транспорт ионов и затрат АТФ для этого процесса не требуется.

В секреторных клетках кишечника CFTR является единственным хлорным каналом, в то время как в секреторных клетках других тканей (дыхательные пути и слюнные железы) имеется еще и кальцийзависимый Cl<sup>-</sup>-канал в апикальном участке мембраны. Поэтому у больных с муковисцидозом эпителий кишечника не способен секретировать Cl<sup>-</sup>. Исследования распределения матричной РНК, проведенные с помощью гибридизации клеток показали, что информация для синтеза CFTR реализуется в клетках крипт кишки, где и происходят секреторные процессы.

### **Энтеротоксины бактерий активируют систему вторичных мессенджеров в клетках**

Большинство данных о внутриклеточных механизмах абсорбции и секреции получены при изучении эффектов бактериальных энтеротоксинов, вызывающих тяжелую диарею. Наиболее показательно исследование холерного экзотоксина *Vibrio cholerae* – инфекции, вызывающей эпидемии в Азии и Южной Америке. Кишечная секреция под действием холерного токсина является следствием длительной активации аденилаткиназы и увеличения концентрации цитоплазматической цАМФ. Экзотоксин представляет собой пептид с массой 84 кД и состоит из одной А и пяти В субъединиц. Субъединица А является простым полипептидом массой 29 кД, в свою очередь, она состоит из двух компонентов – А1 (23 кД) и А2 (6 кД), соединенных дисульфидным мостиком. После связывания холерного токсина через свои В субъединицы с поверхностью апикальной мембранны субъединица А проникает в клетку, где высвобождается компонент А1. В цитоплазме он действует как белок, катализирующий ковалентную модификацию G-протеина для активации аденилаткиназы. АДФ-рибоза присоединяется к аргининовому остатку α-субъединицы G<sub>s</sub>, после чего модифицированная α-субъединица отсоединяется от β- и γ-субъединиц и активирует аденилаткиназу, что приводит к повышению цАМФ и стимуляции апикальных Cl<sup>-</sup>-каналов в секреторных клетках и к снижению активности абсорбирующих клеток. В конечном счете это завершается тяжелой секреторной потерей солей и воды, опасной для жизни. Предполагается, что наличие у больного мутации гена CFTR, вызывающей у гомозигот тяжелые проявления муковисцидоза, у гетерозигот (с потерей только одного гена) сопровождается меньшей чувствительностью к некоторым факторам, способствующим секреторной диарее. Естественными стимуляторами секреции, опосредованными цАМФ, являются секреторные нейротрансмиттеры и, прежде всего, вазоактивный интестинальный полипептид.

Другим важным способом оценки механизмов нарушения секреторного процесса явилось исследование действия термостабильного энтеротоксина *Escherichia coli* (группа из 18-19-аминокислотных пептидов), активирующего гуанилаткиназу щеточной каемки. Эти секретируемые пептиды связываются с рецепторами гормона гуанидина на апикальном участке мембранны. По-видимому, данные рецепторы сами являются гуанилаткиназой, а связывание с ними стимулирует секрецию и угнетает абсорбцию через механизм цитоплазматической цГМФ.

### **Пероральная регидратация**

Дегидратация организма может быть очень опасной. При острых нарушениях водно-солевого обмена наиболее часто применяется внутривенное введение воды и электролитов. В качестве альтернативного метода можно использовать пероральную регидратацию с применением растворов, содержащих смесь солей и глюкозы для максимальной стимуляции абсорбции солей и воды ворсинками тонкой кишки. Механизм такой регидратации основан на том, что при секреторной диарее, вызванной, например, холерным токсином, общее повышение секреции солей и воды обусловлено не

только стимуляцией самой секреции, но и угнетением абсорбции, вероятно, за счет нарушения сочетанного транспорта ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  в апикальном участке мембранных клеток ворсинок. В то же время активность транспортера  $\text{Na}^+/\text{глюкоза}$  не изменяется, поэтому даже при холере введение глюкозы в кишечник стимулирует абсорбцию ионов  $\text{Na}^+$ . Действие глюкозы не влияет на секрецию, но может компенсаторно усилить абсорбцию ионов  $\text{Na}^+$  и воды, что суммарно снижает общую потерю солей и воды.

### ***Наследственные нарушения электролитного транспорта***

Наследственные нарушения транспорта электролитов весьма редко являются причиной диареи, но на их примере хорошо видна роль мембранных белков в механизме кишечного транспорта электролитов. В частности, нарушения всасывания глюкозы, галактозы и лактозы приводят к тяжелой диарее у новорожденных, которая исчезает при исключении этих веществ из диеты. У таких больных выявлена неспособность клетки кишечных ворсинок накапливать глюкозу и галактозу из-за дефекта функции катранспортера  $\text{Na}^+/\text{глюкоза}$ . Обнаружено, что при этой патологии в гене, кодирующем мембранный катранспортер  $\text{Na}^+/\text{глюкоза}$ , происходит единственная замена гуанина на аденин. В результате чего в кодируемом белке происходит замещение аспарагиновой кислоты в позиции 28 на аргинин.

При наследственных нарушениях абсорбции электролитов также могут появляться два других транспортных белка апикального отдела мембранны —  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  и  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  антипорты, что в обоих случаях приводит к диарее. При врожденной хлоридореальной диарее тонкая и толстая кишки не способны активно абсорбировать СГ, поэтому происходит нарушение обмена  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ , из-за чего стул имеет низкий рН. При этом обмен  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  не страдает, а степень абсорбции  $\text{Na}^+$  и  $\text{HCO}_3^-$ , наблюдаемая у таких больных, может быть смоделирована у здоровых людей перфузией подвздошной кишки солевым раствором, не содержащим хлориды. Исследования ионного транспорта показали, что при врожденной натриевой секреторной диарее нарушается обмен  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , тогда как сочетанный транспорт  $\text{Na}^+/\text{глюкоза}$  не изменен. У больных с таким врожденным нарушением развивается метаболический ацидоз, в фекалиях повышена концентрация  $\text{Na}^+$  и  $\text{HCO}_3^-$ . Перфузия кишки раствором, не содержащим глюкозу, позволяет выявить фоновую секрецию  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ .

## **Диарея в клинике**

В этом разделе будут рассмотрены клинические состояния, приводящие к диарее. Причин диареи очень много, и они обычно группируются по принципам "острая и хроническая диарея", "осмотическая и секреторная", "инфекционная и неинфекционная", "воспалительная и невоспалительная". В каждом разделе главной целью будет изучение патофизиологии диареи, поскольку диарея является осложнением многих заболеваний. Так, диарея, связанная с мальабсорбицией и мальдигестией, может быть следствием заболеваний кишечника, а может возникнуть и при абсолютно здоровом кишечнике из-за патологии поджелудочной железы. Эти состояния рассматриваются в главе 6.

### ***Острая и хроническая диарея***

#### **Острая диарея**

Диарея считается острой, если ее продолжительность не превышает 2–3 нед, а хронической — если она длится 4–6 нед и более. Важно отметить, что хотя многие

факторы могут вызывать диарею (например, изменение кишечной флоры, прием лекарственных препаратов, бег на длинные дистанции), основной причиной острой диареи остается инфекция. Острая диарея редко привлекает внимание исследователей, как правило, в случаях, когда возникает интоксикация или иммунодефицит, например после приема стероидов и других иммуносупрессоров (пациенты после трансплантации или с синдромом приобретенного иммунодефицита). Инфекционные диареи по большей части проходят самостоятельно и не ведут, за редким исключением (паразитарные заболевания, вызванные *Giardia* или *Entamoeba histolytica*), к хронической диарее (табл. 5-1).

## Хроническая диарея

Хроническая диарея изучена лучше, поскольку она нередко является следствием других, более тяжелых заболеваний. Кроме того, больные, желающие избавиться от этого недуга, охотно обследуются. У таких пациентов необходимо особенно тщательно собрать анамнез, подробно расспросить о количестве, частоте и характере стула, и если диагноз хронической диареи подтверждается, то выработать тактику действий по установлению причины заболевания. Например, свежие кровянистые выделения в стуле свидетельствуют о воспалении или ишемии, причем, скорее, толстой кишки, поскольку кровь из тонкой кишки не будет красного цвета. Тенезмы свидетельствуют о патологии ректосигмоидного отдела толстой кишки. Частый стул малого объема – признак патологии толстой кишки, в то время как более редкий стул большого объема – признак поражения тонкой кишки. Диарея, уменьшающаяся при голодании, имеет осмотический механизм развития. Если диареей страдают и другие члены семьи, то наиболее вероятная ее причина – инфекция. Семейный анамнез важен, поскольку близкие родственники больных с воспалительными заболеваниями кишечника в 10 % случаев имеют те же симптомы. Большинство перечисленных признаков бывают преимущественно при хронической диарее.

## Оsmотическая и секреторная диарея

При диарее вода может поступать в просвет кишки либо по осмотическому механизму (осмотическая диарея), либо в результате активного транспорта ионов в просвет кишки (секреторная диарея) (табл. 5-2 и 5-3). Осмотическая диарея возникает при поступлении в пищеварительный тракт таких неабсорбируемых веществ, как гидроксид магния или лактулоза, или при нарушении всасывания некоторых веществ, например лактозы у больных с дефицитом лактазы. Любое состояние, сочетающееся с мальабсорбицией (панкреатическая недостаточность, спру, болезнь Крона), может вызывать переполнение кишки осмотически активными веществами и приводить к диарее. В отличие от секреторной, осмотическая диарея прекращается при голодании (табл. 5-4). Она также сопровождается "осмотической разницей" в электролитном составе кала. При осмотической диарее концентрация электролитов в кале значительно ниже реальной осmolальности, поскольку основными осмотическими веществами, способствующими развитию диареи, являются не электролиты, а неабсорбируемые осмотически активные вещества. При секреторной же диарее основную часть осмотически активных веществ составляют электролиты. Необходимо не только понимать механизмы развития осмотической и секреторной диареи, но и знать механизмы, приводящие к угнетению этих процессов. Некоторые виды диареи являются только осмотическими, например при действии лактулозы, или только секреторными, например при холере. В большинстве же случаев в развитии диареи участвуют оба механизма. Например, при повреждении слизистой оболочки тонкой кишки диарея вызывается осмотическими компонентами из-за развития мальабсорбции вследствие повреждения ферментов щеточной каемки и самих энтероцитов. Но при этом же имеются и признаки секреторной диареи из-за повреждения ворсинчатых эпителиальных клеток и относительного увеличения активности секреторных клеток крипт. Кроме того, цитокины, высвобождающиеся при воспалении слизистой оболочки кишечника, могут стимулировать секреторные процессы.

### **Таблица 5-1. ПРИЧИНЫ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ ТОНКОЙ КИШКИ**

Острые инфекции

Бактерии:

*Escherichia coli*

*Salmonella*

*Shigella*

*Vibrio*

*Campylobacter*

*Yersinia*

Гонококки

*Treponema pallidum*

*Clostridium difficile*

*Clostridium perfringens*

Другие

Вирусы:

Ротавирусы

Астровирусы

Калицивирусы *Aeromonas hydrophila*

(в том числе Norwalk-вирус)

Герпес

Другие

Паразиты:

*Strongyloides stercoralis* Другие — гораздо реже

Простейшие:

*Giardia lamblia* *Cryptosporidium* *Entamoeba histolytica*

Хронические инфекции

*Giardia lamblia* *Entamoeba histolytica* *Strongyloides stercoralis* Дисбактериоз тонкой кишки Тропическая спру *Yersinia enterocolitica*

### **Таблица 5-2. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРИЧИН ОСМОТИЧЕСКОЙ ДИАРЕИ**

#### **I. Экзогенные**

А. Прием слабительных средств:

$Mg(OH)_2$ ;  $MgSO_4$ ;  $Na_2SO_4$  (глауберова или карлсбадская соль);  $Na_2HPO_4$  (нейтральный фосфат)

Б. Прием антацидов, содержащих  $MgO$  и  $Mg(OH)_2$

В. Погрешности диеты, употребление продуктов, содержащих сорбитол, маннитол и ксилит (конфеты), употребление жевательной резинки или пищевых добавок

Г. Длительный прием лекарственных препаратов: колхицина, холестирамина, неомицина, парааминосалициловой кислоты, лактулозы

#### **II. Эндогенные А. Наследственные:**

1. *Специфические болезни нарушения всасывания:* дефицит дисахарида (лактазы, сахаразы-изомальтазы, трегалазы); нарушение всасывания глюкозы-галактозы или фруктозы

2. *Общие нарушения всасывания:* абеталипопroteinемия и гипобеталипопroteinемия; врожденная лимфангиоэктазия; дефицит энтерокиназы; панкреатическая недостаточность (муковисцидоз или синдром Швахмана) Б. Приобретенные:

1. *Специфические болезни нарушения всасывания:* дефицит дисахарида после перенесенного энтерита

**2. Общие нарушения всасывания:** панкреатическая недостаточность (например, при алкоголизме), дисбактериоз, спру, ротавирусный энтерит, паразитарные заболевания (лямблиоз, кокцидоз), метаболические заболевания (тиреотоксикоз, надпочечниковая недостаточность), воспалительные заболевания (эозинофильный энтерит, мастоцитоз), недостаточность белков в питании, синдром короткого кишечника, еюноилеальный шунт

(По: Yamada T, Alpers D. H., Owyang C., Powell D.W., Silverstein F. E., eds. *Textbook of Gastroenterology*, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995: 820.)

Уменьшение диареи при голодании не обязательно является признаком "истинной" осмотической диареи. Осмотический компонент имеют и большинство секреторных диареи, поэтому голодание лишь уменьшает объем кала. Кроме того, прием пищи увеличивает объем секреции желудочно-кишечного тракта, также уменьшающийся при голодании. Более того, при многих секреторных диареях нормальная способность к всасыванию слизистой оболочки тонкой кишки снижается. Вещества, усиливающие секрецию, не только стимулируют секреторные клетки, но и угнетают абсорбирующие клетки. Диарея, вызванная желчными кислотами, является секреторной, так как желчные кислоты увеличивают суммарную секрецию в криптах кишки. Но голодание уменьшает такую диарею, поскольку при этом снижается секреция желчных кислот.

**Таблица 5-3. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРИЧИН СЕКРЕТОРНОЙ ДИАРЕИ**  
(НАРУШЕНИЕ ТРАНСПОРТА ЭЛЕКТРОЛИТОВ)

**I. Экзогенные**

А. Прием слабительных средств: фенолфталеин, бисакодил, сenna, алоэ, касторовое масло и другие  
Б. Прием других лекарственных препаратов: диуретики (фуросемид, тиазиды); противоастматические (теофиллин); холинергические препараты (глазные капли при глаукоме и стимуляторы мочевого пузыря, содержащие ацетилхолин; холиномиметики); препараты для лечения миастении (ингибиторы холинэстеразы); сердечные препараты (хинин и хинидин); противоподагрические препараты (колхицин); простагландины (мизопростол); ди-5-аминосалициловая кислота (азодисалицилат); препараты золота (могут также вызывать колит)

В. Токсины: металлы (мышьяк); растительные (грибы, например *Amanita phalloides*); фосфороганические (инсектициды и нейротоксины), токсины в морских продуктах, содержащиеся в некоторых рыбах и моллюсках (скумбрия, устрицы); кофе, чай, кола (кофеин и другие производные метилксантина); этиanol

Г. Бактериальные токсины:

*Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens* и *botulinum*, *Bacillus cereus*

Д. Гиперчувствительность кишечника (без структурных нарушений)

**II. Эндогенные**

А. Наследственные: наследственная хлоридорея (отсутствие обмена  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ ); наследственная  $\text{Na}^+$  диарея (отсутствие обмена  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ) Б. Бактериальные энтеротоксины:

*Vibrio cholerae*; токсигенные *Escherichia coli*; *Campylobacter jejuni*; *Yersinia enterocolitica*; *Klebsiella pneumoniae*; *Clostridium difficile*; *Staphylococcus aureus* (токсический шок) В. Эндогенные слабительные вещества: желчные кислоты; жирные кислоты с длинной цепью, особенно гидроксилированные Г. Гормонпродуцирующие опухоли: синдром панкреатической холеры и ганглионевромы (вазоактивный интестинальный пептид), медуллярная карцинома щитовидной железы (кальцитонин и простагландины), мастоцитома (гистамин), ворсинчатая аденома (гормон неизвестен)

(no: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D.W., Silverstein F. E., eds. *Textbook of Gastroenterology*, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995: 821.)

**Инфекционная диарея**

Острая инфекционная диарея является одной из основных причин смертности в мире. Более 4 млн. детей в возрасте до 5 лет умирают от острой инфекционной диареи. В развитых странах (США) есть определенные группы населения, имеющие повы-

шенный риск заболевания кишечными инфекциями (табл. 5-5). В большинстве случаев острая диарея вызывается бактериями или вирусами, но причина часто остается неизвестной. Некоторые бактериальные инфекции иногда проходят самостоятельно, без лечения и поэтому не распознаются. Сравнительная характеристика причин, наиболее часто способствующих диарее, приведена в табл. 5-6.

**Таблица 5-4. ОСМОТИЧЕСКАЯ И СЕКРЕТОРНАЯ ДИАРЕЯ**

Отличительные признаки	Оsmотическая	Секреторная
Эффект от голодания	Диарея прекращается	Диарея обычно продолжается
pH в стуле (фекалиях)	Часто снижен	Нормален
Осмоляльность фекалий	330	290
Электролиты в фекалиях:		
Na <sup>+</sup>	30	100
K <sup>+</sup>	30	40
(Na <sup>+</sup> + K <sup>+</sup> )×2	160	280
"Оsmотическая разница"	210	10

(По: Kelly W. N.. ed. Textbook of Internal Medicine. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1989: 672.)

Диареи вследствие бактериальных инфекций сопровождаются множеством симптомов, но по их совокупности могут быть принципиально разделены на две группы: воспалительные и невоспалительные (табл. 5-7). При невоспалительной диарее микроорганизмы размножаются в кишечнике и/или вырабатывают токсины, вызывающие "водную" диарею, без выделения крови. Эти энтеротоксины стимулируют секрецию без повреждения клеток слизистой оболочки. При воспалительной диарее микробы и/или их токсины повреждают клетки слизистой оболочки кишки и вызывают воспаление. При этом стул бывает кровянистым, например при дизентерии, а больные жалуются на общие нарушения, такие как лихорадка и боли в животе.

**Таблица 5-5. ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИНФЕКЦИОННОЙ ДИАРЕЙ**

Недавние путешествия

Вернувшиеся из развивающихся стран

Работники Корпуса Мира

Пользователи водой из естественных источников

"Необычное" питание

Морские продукты и моллюски, особенно в сыром виде

Питание в ресторанах, особенно быстрого обслуживания

Банкеты и пикники

Гомосексуалисты, проститутки, наркоманы

"Синдром кишки гомосексуалиста"

СПИД

Няни, домохозяйки

Контакт с детьми (чаще болеют кишечными инфекциями)

Вторичный контакт с больными членами семьи

Связанные с учреждениями

Пациенты психиатрических клиник

Медсестры по домашним вызовам

Больные в стационарах

(По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. yv., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995: 825.)

**Таблица 5-6. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВОЗВУДИТЕЛЕЙ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИИ  
(% ОТ ОБЩЕГО КОЛИЧЕСТВА СЛУЧАЕВ)**

Энтеротоксигенные 1-4%	7-50 %	28-72 %
<i>Escherichia coli</i>		
<i>Salmonella</i>	2-4 %	0-15% 3-15%
<i>Shigella</i>	1-25%	3-16% 3-25 %
<i>Campylobacter</i>	3-15%(1-7% у детей)	3-15% 3-17%
Паразиты	реальные цифры неизвестны ( <i>Giardia</i> — 4 %, <i>Entamoeba histolytica</i> — 0.6%, <i>Cryptosporidium</i> — 2.8 %)	реальные цифры неизвестны ( <i>Giardia</i> — 4-20 %, <i>Entamoeba histolytica</i> — 2-15%, <i>Cryptosporidium</i> — 4-8 %) 0-9 % ( <i>Giardia</i> — 1 - 4%)
<i>Vibrio cholerae</i> и другая специфическая инфекция	1-3%	1-6% 0-2 %
Вирусы:		
Ротавирусы	8-50 % (в основном, у детей младше 2-х лет)*	5-45 %* 0-36 %
Norwalk-вирус	реальные цифры неизвестны (у детей—10-17%)	неизвестно (у 15 % определяется сероположительная реакция) 1-2%
Неизвестные	40%	30-40 % 10-15%

•Высокий процент отмечается у взрослых и детей, госпитализированных по поводу диареи зимой (общий процент для всей популяции людей: 12,5 % в США; 5-19 % в развивающихся странах.)

(no: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D.W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 1st ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1991: 1448.)

### Стимуляторы секреции

Стимуляторы секреции – это вещества, стимулирующие секрецию электролитов и воды в кишечнике. Они могут быть **эндогенными**, например цитокины, желчные кислоты, гормоны из нейроэндокринных опухолей, энтеротоксины патогенных микроорганизмов в кишечнике, или **экзогенными**, например касторовое масло или возбудитель пищевой токсикоинфекции.

**Нейроэндокринные.** Панкреатическая холера – это тяжелая водная диарея, сочетающаяся с гипокалиемией и ахлоргидрией, вызванная опухолью поджелудочной железы (не из  $\beta$ -клеток), вырабатывающей вазоактивный интестинальный полипептид (ВИПома). Вазоактивный интестинальный полипептид стимулирует секрецию воды и электролитов, воздействуя на специфические рецепторы эпителия кишечника, активируя аденилатциклазу и повышая уровень цАМФ. Эта диарея является чисто секреторной. Многие больные теряют более 3 л воды в сутки, а в некоторых случаях – до 20 л. В связи с ингибирующим действием ВИП на желудочную секрецию у больных развивается гипохлоргидрия, а вследствие усиленной потери калия со стулом – гипокалиемия. Часто наблюдаются также гипергликемия и гиперкальциемия. Нередко у таких

больных имеется покраснение лица вследствие непосредственного влияния ВИП на со- судистый тонус. Около 5 % ВИПом сочетается с опухолями других эндокринных кле- ток, что является признаком синдрома множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1).

**Таблица 5-7. ДВА ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИНДРОМА ПРИ ОСТРОЙ ДИАРЕИ**

Водянистая, невоспалительная	Воспалительная*
<b>Клиническая картина</b>	
Водянистый стул	Стул со слизью, кровью
Нет крови и гноя в кале, тенезмов, лихорадки	Могут быть тенезмы, лихорадка
Абдоминальные боли обычно невыраженные	Могут быть выраженные абдоминальные боли
Объем стула может быть большим и возможна дегидратация	Частая дефекация малыми объемами, дегидратация редко
Нет лейкоцитов в фекалиях, нет реакции на кровь	Много лейкоцитов в фекалиях, реакция на кровь часто положительная
<b>Причины</b>	
Бактерии, продуцирующие энтеротоксин, минимально повреждающие вирусы и т. д.	Инвазивные и цитотоксингенерирующие микроорганизмы
<i>Vibrio cholerae</i>	<i>Salmonella</i>
Токсикогенные <i>Escherichia coli</i>	<i>Shigella</i>
Токсины стафилококков, клостридий в пище	<i>Campylobacter</i>
Ротавирусы	Инвазивные <i>Escherichia coli</i>
<i>Norwalk</i> - вирус	<i>Crostidium difficile</i>
<i>Cryptosporidium</i>	Амеба (простейшие)
<i>Giardia</i>	<i>Yersinia</i>

\* Некоторые микроорганизмы способны диссеминировать из кишечника, вызывая системные, кишечные, лихорадочные синдромы (*Salmonella typhi*, другие сальмонеллы, *Yersinia*)  
(По: Kelly W. N. ed. Textbook of Internal Medicine. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1989: 555.)

Гастринома или синдром Золлингера-Эллисона является первой описанной нейроэндокринной опухолью и встречается наиболее часто. У 90 % больных эта опухоль вызывает рефрактерную к лечению язвенную болезнь. У 30 % больных наблюдается хроническая секреторная диарея. Механизм диареи не совсем понятен, но, по-видимому, гастрин стимулирует только желудочную секрецию и не влияет при этом на кишечную, как, например, ВИП. В тонкой кишке снижается pH, что приводит к раздражению ееproxимальных отделов соляной кислотой. Параллельно инактивируются панкреатические ферменты и происходит преципитация желчных солей. У 30 % больных с гастриномой имеется синдром МЭН-1. Гастринома обычно локализуется в поджелудочной железе, но может быть и в двенадцатиперстной кишке. Большинство гастрином к моменту выявления становятся злокачественными. Раньше основными причинами смерти при гастриномах были острые осложнения язвенной болезни в виде перфораций и кровотечений, а в настоящее время, в связи с ранней диагностикой и лечением, главной причиной смерти является метастазирование гастриномы.

Диарея также бывает следствием медуллярной карциномы щитовидной железы, которая может быть единственной опухолью, но может сочетаться также с синдромом МЭН-II. Диарея является частым проявлением повышенной секреции кальцитонина и других пептидов. В таких случаях она связана с повышением кишечной секреции, а также с усилением моторики кишечника. Не все нейроэндокринные опухоли вырабатывают стимуляторы секреции, вызывающие тяжелую секреторную диарею; некоторые ве-

щества вызывают только слабую диарею. Эндокринные причины диареи представлены в табл. 5-8.

**Бактериальные токсины.** Токсины, вырабатываемые бактериями и вызывающие увеличение кишечной секреции, называются энтеротоксинами. Классическим энтеротоксином является холерный токсин. Он связывается с С,-белком, что способствует повышению уровня цАМФ в клетке и увеличению секреции хлоридов. В тяжелых случаях холерной диареи секреция жидкости достигает 10 л в сутки, и при отсутствии лечения дегидратация может быть смертельной. Холера представляет собой тип инфекции, патогенез которой связан с микробной колонизацией в кишечнике и продукцией токсина. Другие микроорганизмы, такие как *Shigella*, не только вырабатывают энтеротоксин, но и вызывают повреждение эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника. Третий тип бактерий проявляет патогенность, прежде всего, через инвазию в слизистую оболочку (табл. 5-9). Обычно *Escherichia coli* не является патогенным микроорганизмом, но некоторые штаммы исключительно патогенны. Энтеротоксигенные *Escherichia coli* не являются инвазивными, но токсин, который ими вырабатывается, вызывает тяжелую диарею. Она может быть смертельно опасной, особенно у детей. Данный возбудитель служит частой причиной развития диареи у путешествующих, в частности в развивающихся странах, людей, вызывая так называемый синдром "мести Монтесумы". Энтеротоксины также вырабатывают *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus*, ~ *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica* и энтерогеморрагический штамм *Escherichia coli* 0157:H7, который в 1993 году вызвал гибель нескольких детей в США. Многие из бактериальных токсинов (особенно, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* 0157:H7) являются цитотоксичными и непосредственно вызывают повреждение слизистой оболочки кишечника.

**Таблица 5-8. НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ СЕКРЕЦИЮ**

Стимулятор	Медиатор	Заболевание
Вазоактивный интестинальный полипептид	цАМФ	Панкреатическая холера
Серотонин	Кальций	Опухоли нервной ткани
Кальцитонин	Неизвестен	Карциноидный синдром
Гастрин	Кальций (?)	Медуллярная карцинома щитовидной железы
Гистамин	Неизвестен	Синдром Золлингера-Эллисона
Аденозин	цАМФ	Системный мастоцитоз
Холинергический мускариновый агонист	Кальций	Ишемия брыжейки (?)
Секретин	цАМФ	Диабетическая диарея (?)
Субстанция Р	Кальций	
Нейротензин	Кальций	
Холецистокинин	Неизвестен	
Глюкагон	Неизвестен	

(По: Kelley W. N., ed. Textbook of Internal Medicine. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1989: 673.)

**Таблица 5-9. СИМПТОМЫ ИНФЕКЦИОННОЙ ДИАРЕИ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИХ РАЗВИТИЯ**

Патофизиологический механизм	Микроорганизмы	Симптомы
1. Токсины из пищевых продуктов	<i>Bacillus cereus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Clostridium botulinum</i>	Тошнота, рвота, водянистый стул, субфебрильная лихорадка, умеренная боль

11. Продукция энте-ротоксинов Адгезив-ные микроорганизмы	<i>Vibrio cholerae</i> , энтеротокси-генные <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Водянистый стул, может быть со слизью (типа "рисового отвара"); субфебрильная лихо-радка, умеренная боль
Внедряющиеся мик-роорганизмы	<i>Campylobacter</i> , <i>Aeromonas</i> , <i>Shigella</i> , нехолерные <i>Vibrio</i>	Вначале водянистый стул, потом с кровью, выраженная боль
III. Инвазивные мик-роорганизмы Инвазия и повреждение энте-роцитов Минимальное воспаление	Ротавирусы, <i>Norwalk</i> - вирус	Водянистый стул и мальабсорбция, высокая лихорадка, умеренная боль
Выраженное воспа-ление	<i>Shigella</i> , энteroинвазивная <i>E. coli</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Aeromonas</i> , <i>Plesiomonas</i> (?)	Кровянистый стул, высокая лихорадка, вы-раженная боль
Проникновение в слизистую оболочку и развитие в ней	<i>Yersinia</i> , <i>V. parahaemolyticus</i> и <i>fuliniticus</i> , <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> и <i>tuber-culosis</i> , <i>Histoplasma</i>	Стул водянистый или кровянистый — (зави-сит от степени повреждения слизистой обо-лочки) высокая лихорадка, выраженная боль Водянистый стул, умеренная лихорадка, вы-раженная боль Обычно водянистый стул, изредка — кровянистый, умеренная лихорадка, вы-раженная боль
IV. Внедрение и ко-лонизация Локальные цитотоксины и воспа-ление Адгезивные	Энтеропатогенные <i>E. coli</i> , <i>Giardia</i> , Криптоспоридии, гельминты, <i>Clostridium difficile</i>	Короткое время — водянистый стул, затем — кровянистый, умеренная лихорадка, выра-женная боль
Цитотоксические	Энтерогеморрагические <i>E. coli</i>	Водянистый стул может быть вначале или в процессе заболевания; клиническая мани-фестация распространяется на различные органы (т. е. не только на пораженные пер-вичным процессом)
V. Системные инфек-ции	Гепатиты, листериоз, легио-неллез, пситтакоз, отит у де-тей, шок септический ( <i>S. aureus</i> ), корь	

(no: Yamada T, Alpers D H., Owyang C., Powell D.W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 1sted. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1991: 745.)

Пищевая токсикоинфекция обусловлена попаданием в желудочно-кишечный тракт зараженной пищи. В течение нескольких часов развивается диарея, а также тошнота и рвота. Бактериальные токсины могут накапливаться в пищевых продуктах (*Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium botulinum*) или выделяться в кишечнике (*Clostridium perfringens*, *Escherichia coli* 0157:H7) (табл. 5-10).

**Другие причины.** Многие вещества, такие как желчные кислоты и свободные жирные кислоты с длинной цепью, неабсорбированные в тонкой кишке, могут спо-собствовать секреции жидкости в толстой кишке, что приводит к диарее. Механизм этого типа секреции до конца не понятен, но, по-видимому, опосредован выделением медиаторов воспаления. Резекция подвздошной кишки и некоторые заболевания тонкой кишки (болезнь Крона) могут вызывать диарею вследствие нарушений всасывания желчных кислот и свободных жирных кислот, что стимулирует секрецию жидкости в толстой кишке. В легких случаях нарушается всасывание только желчных кислот. В более тяжелых случаях (например, резекция 100 см терминального отдела подвздош-ной кишки) происходит потеря желчных кислот и их солей, что нарушает переварива-ние и всасывание жирных кислот. Они, попадая в толстую кишку, вызывают диарею. Поэтому существует "правило 100 сантиметров": удаление менее 100 см терминально-го отдела подвздошной кишки вызывает диарею вследствие нарушения абсорбции желч-ных кислот, а резекция более 100 см усиливает диарею за счет неполного перевари-вания жирных кислот. При других формах стеатореи, например при панкреатической недостаточности, неабсорбированные триглицериды достигают толстой кишки, где гидролизуются микроорганизмами до жирных кислот, провоцирующих диарею. Так, кас-торовое масло содержит рицинолеиновую кислоту, которая активно способствует ре-акции со стороны кишечника в виде диареи.

В некоторых случаях секреторная диарея не имеет видимой причины и может быть связана с передозировкой слабительных средств. При этом состояние больного

бывает тяжелым, он может потерять в весе, частота стула достигает 10-20 раз в день при большом объеме. Препараты, обычно используемые как слабительные (фенол-фталеин, препараты сенны, алоэ), в больших дозах стимулируют развитие секреторной диареи. Если при тщательном расспросе и обследовании пациента причина диареи не установлена, нередко ставится диагноз "хроническая диарея" при объеме стула меньше 700 мл в сутки и "псевдопанкреатический холерный синдром" при объеме стула больше 700 мл в сутки.

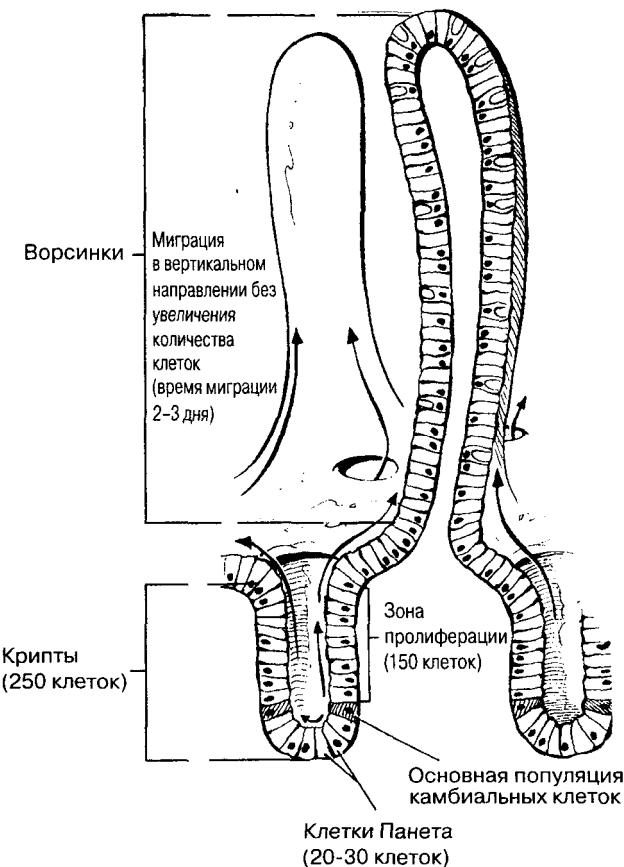
*Повреждение слизистой оболочки (десквамация клеток ворсинок и воспаление)*

**Таблица 5-10. ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ГАСТРОЭНТЕРИТА ВСЛЕДСТВИЕ ПИЩЕВОГО ОТРАВЛЕНИЯ**

Причины	% вспышек	% случаев
<b>Бактерии</b>		
<i>Salmonella</i>	25.0	18.6
<i>S. aureus</i>	12.7	6.0
<i>Clostridium perfringens</i>	10.0	10.8
<i>Clostridium botulinum</i>	9.5	0.3
<i>Bacillus cereus</i>	3.6	1.8
<i>Shigella</i>	1.8	1.1
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	1.4	0.4
<i>Escherichia coli</i>	0.9	0.4
<i>Yersinia enterocolitica</i>	0.9	1.7
<i>Vibrio cholerae</i>	0.5	8.0
<i>Campylobacter</i>	0.9	0.3
В целом бактериальная инфекция	68.7	49.9
<b>Вирусы</b>		
<i>Norwalk-</i> вирус	0.9	45.2
(гепатит А)	(8.5) :	(2.9)
<b>Химические вещества</b>		
Сигуатоксин	3.6	0.5
Токсин, содержащийся в скумбрии	8.2	0.5
Моллюски (устрицы)	0.5 <0.1	
Прочие	3.6	0.7
<b>Возбудители гастроэнтеритов, передающиеся через воду</b>		
<i>Giardia</i>	20.0	48.3
<i>Campylobacter</i>	13.3 11.2	
<i>Salmonella typhi</i>	6.7	1.8 •
<i>Shigella</i>	6.7	3.9
Вирусы	0.0	0.0
Неидентифицированные возбудители	53.3	34.8

(По: Centers for Disease Control. Food-borne disease outbreaks, annual summary, 1982. Atlanta: Centers for Disease Control, 1986; St. ME. Water-related disease outbreaks, 1985 MMWR CDC Surveillance Summary 1988; 37 (55-2); Yamada T., Alpers D. H., Owyand C., Polk D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995: 1609.)

Слизистая оболочка тонкой кишки состоит из ворсинок и крипта (рис. 5-9). Камбимальные клетки крипта являются источником энteroцитов и других специализированных эпителиальных клеток, которые, дифференцируясь, мигрируют вдоль оси "крипта-ворсинка". По мере продвижения вдоль ворсинки клетки стареют и слущиваются. У человека такая миграция энteroцитов занимает около 3-5 дней. Клетки ворсинок являются преимущественно абсорбирующими, а клетки крипты — секреирующими, поэтому при повреждении или потере ворсинок оставшиеся клетки сохраняются лишь в криптах, таким образом, секреция начинает суммарно превалировать над абсорбцией, что приводит к развитию секреторной диареи. Из-за повреждения слизистой оболочки нарушается всасывание питательных веществ, поступающих с пищей, поэтому неабсорбированные вещества, вызывают также и осмотическую диарею. При воспалении (некоторые инфекции, язвенный колит, болезнь Крона) происходит повреждение энteroцитов, что стимулирует секрецию, кроме того, ее стимулируют такие медиаторы воспаления, как простагландин E1 и E2, гидроксизайкозотетраеновая и гидроксипероксизайкозотетраеновая кислоты. Ишемия тонкой или толстой кишки, действие радиации также приводят к повреждению и гибели эпителия, что нередко сопровождается кровянистым стулом (ишемический или радиационный колит). Термин "колит" в данном случае не совсем точен, так как главным механизмом повреждения здесь являются сосудистые нарушения, а не воспаление. Причины повреждения слизистой оболочки кишечника приведены в табл. 5-11.



**Рис. 5-9.** Схема соотношений ворсинки—крипты и тонкой кишке взрослой мыши. В основании каждой ворсинки располагается от 6 до 14 крипта (меньше — в проксимальных отделах и больше — в дистальных). В нижних участках крипты находится 40-50 клеток со средним временем цикла пролиферации 26 ч и 20-30 непролиферирующих клеток Напета. Камбимальные (фиксированные) клетки имеют максимальную пролиферативную активность. Клетки из этого места мигрируют как в сторону ворсинок, так и к основанию крипты к клеткам Панета. Верхние отделы крипты содержат пролиферирующие клетки, мигрирующие к ворсинкам. К основанию ворсинки из каждой крипты подходит 275 клеток. Клетки мигрируют к верхушке ворсинки, где потом слущиваются. (По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995:562.)

Поступление неабсорбируемых веществ приводит к особому типу секреторной (осмотической) диареи. Вещества, такие как суспензия магнезии, легко идентифицируются в качестве причины осмотической диареи. Но в этом отношении эффекты других препаратов, таких как магнийсодержащие антациды (например, маалокс, мильтон), не совсем понятны. Еще одной возможной причиной диареи может быть сорбитол, содержащийся в диабетических продуктах и в жевательной резинке. Большинство взрослых людей имеют дефицит лактазы, поскольку у человека и других млекопитающих ее уровень прогрессивно снижается после прекращения грудного вскармливания. В связи с этим лактоза становится относительно неабсорбируемым веществом. Развитие невосприимчивости к ней приводит к вздутию, болям в животе и осмотической диарее.

**Таблица 5-11. КЛАССИФИКАЦИЯ ДИАРЕЙ ИЗ-ЗА ПОВРЕЖДЕНИЯ ЩЕТОЧНОЙ КАЕМКИ ЭНТЕРОЦИТОВ И ВОСПАЛЕНИЯ**

I. С минимальным и умеренным воспалением А. Инфекции:

Бактерии (энтероадгезивные и энтеропатогенные *Escherichia coli*)

Вирусы (ротавирусы и Л/олуа//(-вирус, ВИЧ-инфекция)

Паразиты {*Giardia*, *Cryptosporidium*, *Isospora*, *Ascaris*, *Trichinella*}

Смешанные поражения (тропическая спру, дисбактериоз) Б. Цитостатические ( противоопухолевые) агенты:

Химиотерапия

Радиационная терапия (острый и хронический радиационный энтерит, лучевая болезнь) В. Гиперчувствительность:

Заражение нематодами, пищевая аллергия (?) Г. Идиопатические или аутоиммунные:

Колит при коллагенозах, лимфоцитарный колит, синдром Канада-Кронхайта, реакция "трансплантат против хозяина"

II. С развитием умеренного и выраженного воспаления и с возможным язвообразованием А. Инфекции:

Повреждение энteroцитов {*Shigella*, энтероинвазивные E.COLI, *Entamoeba histolytica*, анкилостомоз} Проникновение в слизистую оболочку {*Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, болезнь Виппла} Б. Гиперчувствительность:

Спру (целиакия), гиперчувствительность к молочным и соевым белкам, эозинофильный гастроэнтерит, заражение нематодами (и реинфекция) Лекарственный колит (препараты золота, метилдопа) В.

Идиопатические или аутоиммунные:

Язвенный колит/проктит, болезнь Крона, лимфома

(По: Yamada T, Alpers D. H., Owyang C., Powell D.W, Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 1sted. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1991: 743.)

## Моторика

Масса мышц желудочно-кишечного тракта одна из самых больших в организме человека. Регуляция моторики кишечника обеспечивается его собственным нервным сплетением, кроме того, имеются также симпатическое и парасимпатическое звенья регуляции. Моторика кишечника – процесс постоянный, причем большинство людей ее не ощущают. Изменение моторики, усиление или ослабление, может приводить соответственно к диарее или к обструкции (запору). Существует понятие "синдром раздраженного кишечника" или "функциональный кишечник". Многие пациенты с данным синдромом жалуются на частые эпизоды абдоминальных болей, метеоризма, периодические эпизоды диареи и запора или на сочетание симптомов. Причина этого состояния неизвестна, при этом общих нарушений или изменений биохимических показателей обычно не наблюдается. Предполагается, что синдром раздраженного кишечника является функциональным состоянием, хотя большинство исследователей считают его результатом нарушения моторики (ранее вздутие живота и диарея у больных с невос-

приимчивостью к лактозе также трактовались как "функциональный кишечник"). "Функциональный кишечник" является важной проблемой, поскольку такие пациенты составляют большой процент среди первичных посетителей терапевта; но в то же время многие люди с этим синдромом совсем не обращаются к врачу. Приблизительно 30 % населения имеют этот синдром. Часто основной жалобой таких пациентов является "диарея", хотя настоящая диарея бывает у них очень редко, так как объем стула обычно не превышает 250 мл.

**Диарея после хирургических операций.** После хирургических операций, таких как пилоропластика, vagотомия, гастрэктомия, витрэктомия, приводящих к нарушению функции антрального отдела желудка или привратника, нередко из-за быстрой эвакуации содержимого желудка в кишечник развивается диарея. Диарея обусловлена как поступлением больших объемов химуса в двенадцатиперстную кишку, так и жидкости из плазмы крови в полость тонкой кишки. При этом желчь и панкреатический сок разбавляются и плохо перемешиваются, стимулируется моторика кишечника и уменьшается время транспорта химуса по кишке. У больных может наблюдаться специфический симптомокомплекс, известный как "демпинг-синдром". Ранний демпинг-синдром возникает в течение первого часа после еды: появляются чувство насыщения, тошнота, диарея, вздутие и боли в животе, а также вегетативные реакции в виде потливости, тахикардии и покраснения лица. Эти симптомы обусловлены поступлением большого количества гипертонического химуса из желудка или культи желудка в верхние отделы тонкой кишки, в результате этого происходит рефлекторная стимуляция ее моторики. Поступление воды в полость кишки по осмотическому градиенту может привести к гиповолемии. Происходит также высвобождение вазоактивных медиаторов – брадикинина, серотонина и вазоактивного интестинального пептида. Поздний демпинг-синдром возникает через час или два после приема пищи: у больных наблюдаются потливость, сердцебиение, слабость, спутанность или, реже, потеря сознания. Поздние симптомы обусловлены развивающейся гипогликемией. Быстрое всасывание углеводов стимулирует повышенную продукцию инсулина, который циркулирует в крови дольше, чем глюкоза и, в конечном итоге, приводит к развитию гипогликемии. Диарея бывает и после холецистэктомии, хотя механизм развития такой диареи неизвестен. Тотальная колонэктомия также приводит к диарее, поскольку в тонкой кишке вода всасывается хуже, чем в толстой. Ежесуточный объем стула при этом становится около 500 мл.

**Каловые камни.** Образование каловых камней у пожилых или страдающих деменцией больных может способствовать развитию парадоксальной диареи. Она заключается в том, что проксимальное камня происходит растяжение кишки, повышение секреции, кал становится неоформленным и "обходит" препятствие, созданное каловым камнем. Поэтому у пожилых больных с синдромом диареи необходимы тщательное обследование живота, прямой кишечки, а при необходимости и рентгенография органов брюшной полости.

### **Лекарственные вещества**

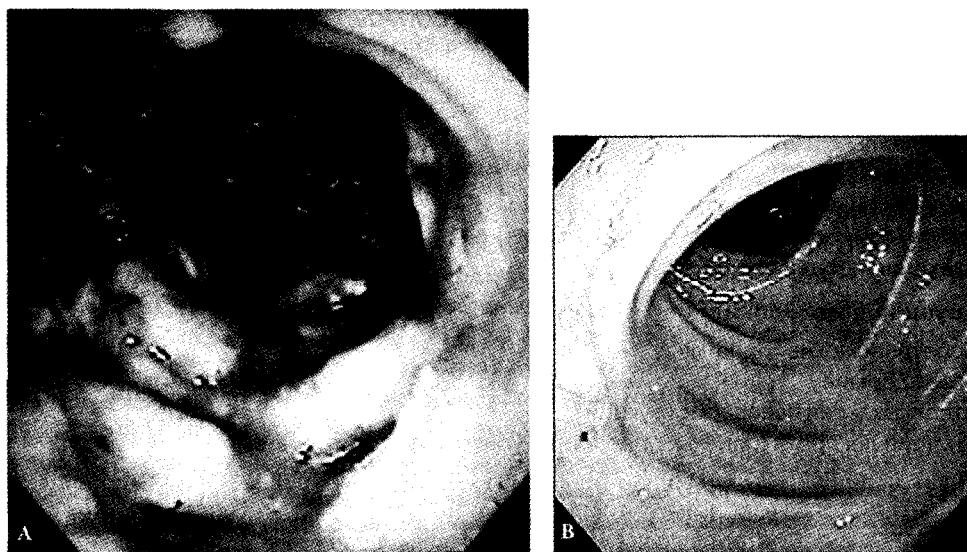
Диарея является частым побочным эффектом действия многих лекарственных препаратов. Механизмы диареи в большинстве случаев объяснимы, например при приеме магнийсодержащих антацидов или фосфорсодержащих веществ, но в некоторых случаях генез диареи недостаточно ясен. Такие вещества, как сорбитол, маннитол, ксилит, лактулоза, непосредственно вызывают осмотическую диарею. Колхицин, хинидин, хинин, препараты золота, парааминосалициловая кислота способны повреждать энтероциты, вследствие чего развивается синдром мальабсорбции в сочетании с секреторной и осмотической диареей. Секреторную диарею вызывают также фуросемид, тиазиды, мизопростол (простагландин E1), олсалазин (дипентум), этанол. Холинергические препараты (пилокарпин, мускарин, метоклопрамид), ингибиторы холинэстеразы (неостигмин, физостигмин), эритромицин, мышьяк, метилксантини (теофилин и кофеинсодержащие продукты, например шоколад) стимулируют секрецию и моторику кишечника. Холестирамин, обычно вызывающий запор, при длительном применении связывает желчные кислоты, что может приводить к нарушению переваривания жиров и к стеаторее.

Клетки эпителия крипт кишечника в связи с выраженной пролиферативной активностью очень чувствительны к действию противоопухолевых препаратов (цитозин арабинозид, амсакрин, митрамицин, доксорубицин, актиномицин D, 6-меркаптопурин, метотрексат и др.). Повреждение может быть незначительным, вызывая только нарушение функций щеточной каемки или снижение активности ферментов, но может быть и значительным, приводя даже к язвообразованию, что в целом связано с типом препарата, его дозой и длительностью применения.

## Диарея и колит, вызванные применением антибиотиков

При лечении антибиотиками часто наблюдается развитие легкой формы диареи. В этом случае диарея не связана с воспалением толстой кишки (колитом). Признаки диареи менее выражены, чем при колитах, возникают через несколько дней после начала антибиотикотерапии и прекращаются через 5-10 дней после ее завершения. Механизмы развития такой диареи не очень ясны, но, по-видимому, она связана с изменением флоры толстой кишки. Прием антибиотиков иногда может быть причиной развития колита и, соответственно, более тяжелой диареи. При этом колит вызывается *Clostridium difficile* и протекает с повреждением слизистой оболочки кишки, ее деструкцией и образованием так называемых псевдомембран. Такой колит — тяжелое заболевание и часто опасное для жизни. Он может развиться после приема первой же дозы антибиотика, но может возникнуть и через месяцы после завершения всего курса лечения ими. Диагностика колита, вызванного *C. difficile*, основана преимущественно на клинических данных: диарея, абдоминальные боли, лихорадка и, особенно, выявление псевдомембран при эндоскопическом исследовании сигмовидной кишки (рис. 5-10). Для постановки точного диагноза требуется определение токсина *C. difficile* в кале, поскольку у госпитализированных больных и маленьких детей нередко данный микроорганизм обнаруживается и при отсутствии токсина. С другой стороны, даже при колитах, не относящихся к группе антибиотикоассоциированных диарей, токсин *C. difficile* обнаруживается приблизительно в 20 % случаев и примерно в 40 % случаев в культурах кала, позитивных по *C. difficile*.

**Дисбактериоз.** Хотя полости желудка и тонкой кишки нестерильны, количество бактерий в верхних отделах желудочно-кишечного тракта небольшое, в пределах 0- $10^3$  колониеобразующих ед/мл. Состояния, при которых нарушается нормальный пассаж содеримого по кишечнику, приводят к чрезмерному росту бактерий и диарее. Бактерии в тонкой кишке могут деконъюгировать желчные кислоты или непосредственно повреждать слизистую оболочку, а также способствовать обоим нарушениям, обеспечивая развитие диареи в сочетании с мальабсорбией и стеатореей. Бактерии также усиленно потребляют витамин B<sub>12</sub>, что приводит к его дефициту и развитию макроцитарной анемии. Дисбактериоз может возникнуть



**Рис. 5-10. Псевдомембранный колит.** (А) — эндоскопическая картина слизистой оболочки толстой кишки больного с псевдомембранным колитом. Отмечаются наличие псевдомембран, отечность слизистой оболочки кишки и участки нарушений васкуляризации. (В) — картина нормальной слизистой оболочки толстой кишки

вследствие нарушения моторики кишечника при склеродермии, сахарном диабете и идиопатической псевдонепроходимости. После хирургических операций, например операции по Бильрот II, когда создается "слепая петля" кишки, также может воз-

никнуть дисбактериоз. Нередко чрезмерный рост кишечной микрофлоры отмечается у пациентов с болезнью Крона из-за образования энтеро-энтеральных фистул, образования стриктур и частичной обструкции кишки или из-за отсутствия илеоцекальной заслонки после резекции участка подвздошной кишки. Более полный список причин дисбактериоза приведен в табл. 5-12.

### **Клиническая оценка**

#### **Содержание электролитов в стуле**

При диарее осмоляльность кала обычно такая же, как и плазмы крови, т. е. 290 мОsm/кг H<sub>2</sub>O. Осмотичность кала при секреторной диарее в основном зависит от содержания в нем электролитов, а при осмотической диарее – от содержания осмотически активных частиц неабсорбируемых компонентов пищи или других осмотически активных веществ. Поэтому измерение содержания электролитов в кале может помочь в определении типа диареи – осмотической или секреторной. Для этого отделяется жидкая часть каловых масс и направляется в лабораторию для определения осмоляльности и концентрации Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup>, которые являются основными катионами в кале. Общая осмоляльность всегда рассчитывается по сумме катионов и анионов (равных катионам) (рис. 5-3), поэтому при секреторной диарее осмоляльность кала приблизительно равна 2 ггг•г([Na<sup>+</sup>] + [K<sup>+</sup>]). При осмотической диарее большая часть осмотически активных веществ не идентифицируется; поэтому осмоляльность, рассчитанная по концентрации электролитов, ниже истинной осмоляльности стула, следовательно, имеется осмотическая разница (табл. 5-13).

**Таблица 5-12. Состояния, которые могут сопровождаться дисбактериозом**

Постоперационные состояния  
Анастомоз по Бильрот II  
Еюноилеальный шунт  
Гастрэктомия  
Ваготомия и пилоропластика  
Спайки (приводящие к частичной обструкции)  
Резекция илеоцекальной заслонки  
Нарушения моторики  
Диабетическая нейропатия  
Склеродермия  
Интестинальная псевдообструкция  
Действие лекарств (opiаты; препараты, угнетающие моторику)  
Структурные нарушения  
Стриктуры  
Постхирургические (анаэтомотические)  
Болезнь Крона  
Радиационный энтерит  
Стеноз тонкой кишки  
Нестероидные противовоспалительные средства, вызывающие стриктуры Фистулы  
Постоперационные  
Вследствие болезни Крона  
Вызванные желчными камнями  
Вызванные инородным телом Дивертикулэз тонкой кишки Заворот кишки  
Гипохлоридрия  
Атрофический гастрит  
Действие лекарств (омепразол)  
Ваготомия  
Частичная гастрэктомия  
Состояние мальабсорбции  
Спру  
Болезнь Крона Безбелковое питание

## Первичный иммунодефицит

Определение осмоляльности кала не является обязательным анализом, так как в среднем она почти всегда составляет около 290 мОсм/кг  $H_2O$ . Тем не менее, ее измерение в кале может быть полезным для оценки качества пробы. Так, если осмоляльность значительно меньше, чем 290 мОсм/кг  $H_2O$ , это свидетельствует о том, что пробы разбавлена либо водой, либо неконцентрированной мочой. Если же осмоляльность значительно больше 290 мОсм/кг  $H_2O$ , это может быть следствием смешивания кала с концентрированной мочой. Кроме того, в старом материале, взятом для анализа, осмоляльность бывает повышенной из-за естественного метаболизма микроорганизмов. Материал для анализа может быть и умышленно изменен, если пациент пытается симулировать диарею. Приблизительно у 15 % больных с диареей, обследуемых в медицинских центрах, заболевание вызвано искусственно, чаще всего, чрезмерным приемом слабительных средств.

## Перфузионное исследование тонкой кишки

Точные исследования для определения ведущих механизмов нарушений секреции или абсорбции проводятся в специализированных медицинских центрах. Для этого в проксимальный отдел тонкой кишки вводят зонд, через который кишку перфузируют раствором с известными концентрациями  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $HSO_3^-$ , после чего измеряют концентрации этих веществ в дистальном отделе. Также вводится в проксимальный и собирается в дистальном отделе полиэтиленгликоль (ПЭГ), который не абсорбируется и является индикатором степени абсорбции воды. Так как ПЭГ не абсорбируется и не секретируется, изменения его концентрации в полости кишки отражают перемещение воды в полость или из полости в стенку кишки. Поэтому, зная количество ПЭГ в проксимальном отделе и его концентрацию в дистальном отделе, можно по величине концентрации электролитов в дистальном отделе рассчитать, что преобладает в тонкой кишке: нарушение секреции или абсорбции.

**Таблица 5-13. ОСМОТИЧЕСКАЯ РАЗНИЦА В КАЛЕ КАК ИНДИКАТОР МЕХАНИЗМА ДИАРЕИ**

Осмоляльность кала или 290 мОсм/кг $H_2O$ – 2 $[Na^+ + K^+]$ ммоль/л $[Na^+]$ кала > 90 ммоль/кг	= Осмотическая разница = Секреторная диарея, реже — осмотическая диарея из-за приема $Na_2SO_4$ или $Na_2HPO_4$ *
Осмотическая разница < 50 мОсм/кг $H_2O$ $[Na^+]$ кала < 60 ммоль/л	= Осмотическая диарея; если объем кала не становится нормальным при голодании, предполагается избыток приема $Mg^{+2**}$
Осмотическая разница > 100 мОсм/кг $H_2O$ $[Na^+]$ кала > 150 ммоль/л	= Предполагается смешивание материала анализа с концентрированной мочой
Осмоляльность кала > 375–400 мОсм/кг $H_2O$ Осмоляльность кала < 200–250 мОсм/кг $H_2O$	= Предполагается смешивание анализа с разбавленной мочой или водой

\* Нормальное содержание  $SO_4^{2-}$  и  $HPO_4^{2-}$  в кале обычно меньше 5 ммоль/л; точные значения не установлены

\*\* Нормальное содержание  $Mg^{2+}$  в кале при обычном питании составляет 20-50 ммоль/л. При голодании содержание  $Mg^{2+}$  должно быть меньше 10 ммоль/л; точные значения не установлены. (no: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D.W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995: 820.)

Общую секрецию для каждого электролита можно рассчитать по формуле:

$$\text{Скорость секреции } Na^+ (\text{ммоль/ч}) = ([Na^+]_{\text{дист.}} - [Na^+]_{\text{прокс.}}) \times [ПЭГ]_{\text{дист.}} / [ПЭГ]_{\text{прокс.}} \times \text{скорость перфузии (мл/ч)},$$

где положительные величины обозначают суммарную секрецию, а отрицательные – суммарную абсорбцию (диет. и прокс., обозначают дистальный и проксимальный отделы кишки).

У больных с хронической секреторной диареей это исследование помогает определить наиболее эффективные препараты для лечения. Так, после выявления у больного преимущественно секреторной диареи, исследование можно повторить на фоне применения соматостатина и получить, например, данные о нормализации всасывания в тонкой кишке.

## Содержание жиров в стуле

Содержание жиров в стуле является показателем соотношения таких двух процессов, как переваривание и всасывание их в кишке. Оценивается либо качественно (с немедленным добавлением к калу суданового красителя), либо количественно (после собирания кала в течение 72 ч). Последний является более точным методом определения содержания жиров для диагностики синдрома мальдигестии. Пациенту назначается диета, включающая 100 г жиров ежедневно. В течение 72 ч (такой срок определен, чтобы исключить влияние колебаний в работе кишечника) в темную банку собирается весь кал. Содержание жиров оценивается в граммах на 100 г массы влажного кала за 24 ч. Нормальное содержание жиров в кале менее 7 г. В основном, это эндогенные фосфолипиды желчи, бактерий, слущенных энтероцитов и других источников, но не пищевые триглицериды. Стеаторея может наблюдаться при повреждении слизистой оболочки тонкой кишки или заболеваниях поджелудочной железы, но содержание жиров в кале больше 10 г чаще является следствием панкреатической патологии.

## $\beta$ -каротин и D-ксилоза

Вещества, которые всасываются в кишечнике без предварительного переваривания, используются для изучения процессов абсорбции в кишечнике. Измерение  $\beta$ -каротина в плазме крови является удобным тестом для оценки состояния слизистой оболочки кишечника. Нормальный его уровень свидетельствует о ненарушенном процессе всасывания. Низкий же уровень, как правило, указывает на патологию слизистой оболочки тонкой кишки, однако также наблюдается при нарушениях функций поджелудочной железы и снижении общего питания. Более специфическим тестом оценки абсорбционной способности является тест с D-ксилозой. Этот пятиуглеродный углевод всасывается в двенадцатиперстной и тощей кишках. Он плохо метаболизируется и практически в неизменном виде экскретируется в мочу. Утром натощак пациент принимает 25 г D-ксилозы, через 2 ч измеряется ее уровень в крови и через 5 ч – в моче. Нормальная концентрация D-ксилозы в крови – 300 мг/л, а с мочой должно выделяться больше 4.5 г. Другие значения свидетельствуют о нарушении всасывания.

## Водородный дыхательный тест

Несмотря на то, что существует ряд методов для дифференциальной диагностики диареи, наиболее часто применяется тест на определение водорода в выдыхаемом воздухе. Пациенту дают выпить раствор глюкозы, при этом измеряют концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе до и после углеводной нагрузки. Высокая концентрация водорода до принятия глюкозы позволяет предполагать дисбактериоз кишечника. У здоровых людей вся глюкоза быстро всасывается, и повышения концентрации водорода в выдыхаемом воздухе не происходит. Если имеется дисбактериоз в тонкой кишке, то глюкоза частично метаболизируется микроорганизмами, образовавшийся водород всасывается, поступает в кровь и выделяется через легкие, что резко повышает его концентрацию в выдыхаемом воздухе. Измерения производят в течение 3 ч через каждые 30 мин, а концентрацию водорода определяют в миллионных объемных долях (ч/млн).

## Эндоскопическое исследование сигмовидной кишки

У пациентов с риском развития колита, вызванного *Clostridium difficile*, эндоскопическое исследование сигмовидной кишки позволяет быстро диагностировать псевдомембранный колит. Однако отрицательный результат при данном исследовании все же не исключает этот диагноз, поскольку псевдомембранны могут быть незаметны или располагаться вне зоны досягаемости сигмоскопа. Эндоскопическое исследование сигмовидной кишки позволяет также выявить язвенный колит, инфекцию *Entamoeba histolytica*, ишемический колит, лимфоматозный колит и коллагенозный колит. Но в большинстве случаев для точной диагностики требуется более полное обследование.

## Исследование нейроэндокринной системы

При подозрении на наличие нейроэндокринной опухоли у больных с диареей, необходимо определить уровни нейрогормонов в крови. У больных с язвенной болезнью, особенно с локализацией язвы в дистальном (залуковичном) отделе двенадцатиперстной кишки, необходимо определить уровень гастрина. При выраженной секреторной диарее неясного генеза – уровень вазоактивного интестинального пептида, гастрина, соматостатина, мотилина, субстанции Р и панкреатического полипептида. Концентрации этих гормонов в крови определяются радиоиммунными методами.

## Культуры микроорганизмов кала / Паразиты и их яйца

Выделение культур микроорганизмов при анализе свежего кала является очень важным для выявления патогенной флоры как причины диареи, хотя получаемые результаты обычно мало информативны. Наиболее полезно это исследование при острых воспалительных диареях (кровянистый стул с присутствием лейкоцитов в кале). Хроническая диарея редко бывает инфекционного происхождения, поэтому исследование культур микроорганизмов обычно неинформативно. Однако иногда при тяжелом течении или длительно существующей воспалительной диарее результаты исследования могут быть информативными. Чаще в кале определяют *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* и, возможно, *Yersinia*. Выявление патогенных штаммов *Escherichia coli* обычно не проводится, но при необходимости это исследование можно провести. Особое внимание уделяется выделению *C. difficile*, микроорганизму, который является причиной большинства случаев псевдомембранозного колита (колит, вызванный применением антибиотиков). Исследование на предмет обнаружения этого микроорганизма необходимо проводить у всех больных, которые лечились недавно антибиотиками. С помощью ферментной иммunoсорбции или теста на цитотоксичность исследуется как наличие куль-

туры *C. difficile*, так и наличие токсина *C. difficile*. Для диагностики колита необходимо определить токсин *C. difficile*, поскольку выделение культуры *C. difficile* является относительно неспецифическим признаком ввиду того, что часто обнаруживается как у госпитализированных больных, так и у больных, принимающих антибиотики. Микроскопическое исследование кала на наличие паразитов или их яиц обычно делается трижды. Наиболее часто в США встречаются *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* и *Cryptosporidium*. В южных штатах иногда – *Strongyloides stercoralis*. Паразитарные заболевания часто наблюдаются у больных, которые вернулись из зарубежных поездок.

## Клинический случай

У 55-летнего мужчины на фоне полного благополучия здоровья 4 мес назад во время отдыха в кемпинге стул участился до 2–3 раз в сутки. У его соседей наблюдалась похожие симптомы, поэтому он не беспокоился, однако члены его семьи ничего подобного не испытывали. Кал был без кровянистых включений. Диарея прогрессировала несколько месяцев, и стул стал водянистым, с частотой 4–6 раз в сутки. Он пытался лечиться самостоятельно, ограничив прием жидкости и потребляя вяжущие средства, но это не помогло. Диарея постепенно прогрессировала: частота стула возросла до 10 раз в сутки (в том числе и вочные часы) с одновременным увеличением объема. В последнее время пациент стал отмечать повышение температуры до 38 °С, появился озноб. Семейный врач направил его в стационар для обследования. Больной также жаловался на слабость в конечностях и снижение массы тела. Жалоб на боли в спине, суставах, сыпь или нарушение зрения у него не было. Не наблюдалось тошноты, рвоты, крови в кале или мелены. До этого эпизода он не страдал колитом или диареей. Дома потребляет хорошую воду. За весь летний период он один раз лечился ампициллином от синусита, но в последнее время никаких лекарств не принимал.

Больной поступил с выраженной гиповолемией и гипотензией. Температура 37 °С, пульс 110 уд/мин, дыхание 20 в 1 мин, артериальное давление 82/40 мм рт. ст. Данные объективного обследования: слизистая полости рта сухая, печень пальпируется на 5 см ниже реберной дуги по среднеключичной линии. Данные лабораторного исследования: гемоглобин – 190 г/л, гематокрит – 55 %, лейкоциты –  $11 \cdot 10^9$ /л, лейкоцитарная формула нормальная,  $\text{Na}^+$  – 135 ммоль/л,  $\text{K}^+$  – 2.5 ммоль/л,  $\text{HCO}_3^-$  – 8 ммоль/л, мочевина – 15.7 ммоль/л, креатинин – 0.17 ммоль/л, глюкоза – 8.21 ммоль/л, кальций – 3.55 ммоль/л, белки – 84 г/л, АлАТ – 62 МЕ/л, АсАТ – 54 МЕ/л, щелочная фосфатаза – 113 МЕ/л (норма – 30–86 МЕ/л), общий билирубин – 12 мкмоль/л. Больной был переведен в отделение интенсивной терапии для регидратации и коррекции электролитов. Данные других обследований представлены ниже.

Объем стула – 6 л/сут. Электролиты в стуле:  $\text{Na}^+$  – 56 ммоль/л,  $\text{K}^+$  – 80 ммоль/л,  $\text{Cl}^-$  – 99 ммоль/л. Окраска кала по Граму: лейкоциты отсутствуют. Патогенная флора в кале: паразиты и яйца глистов не обнаружены. Исследования тонкой кишки при приеме бария внутрь и толстой кишки (клизма с барием) патологии не выявили. При эзофагогастродуоденоскопии выявлена эритема антрального отдела желудка, язв нет, пищевод и двенадцатiperстная кишка в норме. При колоноскопии – норма. Уровень гастрина – 124 пг/мл.

У больного в летний период во время отдыха появилась водянистая диарея без крови в стуле и других общих нарушений. Поскольку диарея была и у некоторых его соседей по кемпингу, он не беспокоился. С медицинской точки зрения в то время не было необходимости проводить тщательное диагностическое обследование, поскольку наиболее вероятный диагноз на тот момент был "вирусная инфекция". Так как нарушения прогрессировали, стало понятно, что необходима медицинская помощь. У больного все еще не было систематических жалоб, за исключением появления стула в ночное время. Позднее диарея стала выраженное, стул участился до 10 раз в сутки, появились слабость и лихорадка. Лечащий врач обнаружил у пациента выраженную дегидратацию и срочно госпитализировал. На момент поступления в стационар у больного наблюдалась хроническая диарея, однако, по-видимому, она не была воспалительного характера. В стуле не было кровянистых выделений, за время болезни пациент не жаловался на лихорадку или какой-либо дискомфорт, за исключением самых

последних дней, когда ему стало значительно хуже и развились гиповолемия и гипотензия. Поэтому такие причины воспалительной диареи, как *Shigella* или *Campylobacter*, болезнь Крона или язвенный колит, маловероятны. Больной недавно принимал антибиотики, поэтому можно заподозрить псевдомембранный колит, несмотря на отсутствие общих симптомов. Кроме того, можно предположить, что у пациента имеется патология именно тонкой кишки, поскольку объем стула больше 1 л в сутки является следствием нарушения функции тонкой кишки, а меньше 1 л в сутки – толстой кишки. Необходимо также помнить, что через тонкую кишку проходят большие объемы жидкости. Если абсорбция в этом отделе снижается на 50%, то вместо обычных 1.5 л до толстой кишки доходит 5 л, что превышает нормальные возможности толстой кишки по всасыванию воды. При секреторной диарее объемы жидкости, доходящие до толстой кишки, значительно больше (более 20 л в сутки). Для диареи, обусловленной поражением тонкой кишки, характерна нечастая дефекация, но большого объема. Диарея, связанная с расстройством толстой кишки, нередко возникает при воспалении и при колите. При колите дефекация обычно частая и в малых объемах. Такие больные испытывают ощущение неполной дефекации, тенезмы.

Данные объективного обследования и биохимического анализа крови подтверждают дегидратацию и гиповолемию. У больного в состоянии покоя наблюдаются тахикардия и ортостатическое падение артериального давления, предполагающее снижение объема циркулирующей крови, как минимум, на 20 %. У больного повысились уровни мочевины и креатинина в крови. Теоретически у пациента с дегидратацией и гиповолемией скорее ожидается развитие алкалоза (вероятность развития алкалоза гораздо большая при нарушении поступления воды, чем при диарее), однако у данного больного развился ацидоз с низкой концентрацией  $\text{HCO}_3^-$  из-за потери бикарбонатов с калом. Гипокалиемия также связана с потерей калия. Повышение уровня кальция в крови, возможно, вызвано дегидратацией, однако может быть также обусловлено карциномой щитовидной железы или других МЭН-опухолей. При микроскопическом исследовании не обнаружены лейкоциты или кровь в кале. Хотя воспалительная диарея не исключается, все показатели свидетельствуют против воспаления. Наличие лейкоцитов в кале может помочь в диагностике, однако их отсутствие, наоборот, затрудняет правильную постановку диагноза. У половины больных с псевдомембранным колитом лейкоциты в стуле не выявляются. Уровень электролитов в стуле дает важную информацию:  $2 \times (\text{Na}^+ 56 \text{ ммоль/л} + \text{K}^+ 80 \text{ ммоль/л}) = 272 \text{ мОsm/л}$ . Таким образом, величина осmolальности стула обусловлена, в основном, электролитами, что подтверждает наличие секреторной диареи. Учитывая объем стула (6 л/сут), можно считать, что она является следствием поражения тонкой кишки.

Поскольку отдых пациента проходил в условиях кемпинга, можно предположить наличие паразитарного заболевания. *Giardia*, как возбудитель паразитарного заболевания, распространена во многих регионах США, вызывая у больных водную диарею и вздутие живота. *Giardia* паразитирует в тонкой кишке, цисты или зрелые формы в кале часто отсутствуют и обнаруживаются только у половины больных. Однако *Giardia* не вызывает столь сильную, как в данном случае, диарею. Микроорганизмы, вырабатывающие токсины, например при холере, способствуют развитию тяжелой секреторной диареи, но большинство таких инфекций обычно излечиваются и не могут быть причиной нарастающей диареи длительное время. Низкая концентрация  $\text{K}^+$  в крови в сочетании с продолжительностью и постоянным ухудшением течения заболевания предполагают наличие ВИПомы. Повышенный уровень кальция в крови предполагает наличие МЭН-синдрома. У больного наблюдается умеренное повышение уровня трансаминаз, которое можно было бы отнести к неспецифическим нарушениям, однако, учитывая увеличение размеров печени, скорее предполагаются метастазы первичной ВИП-продуцирующей опухоли.

Компьютерное томографическое обследование органов брюшной полости выявило несколько слабо контрастирующих участков размером 1-2 см в хвосте поджелудочной железы и несколько подобных узлов в печени. Тонкоигольчатая биопсия печени показала наличие опухолевых клеток нейроэндокринного происхождения. Уровень ВИП в плазме крови составлял 3337 пг/мл (в норме 0-50 пг/мл).

Больного начали лечить аналогами соматостатина пролонгированного действия, что привело к значительному улучшению состояния. Пациент был прооперирован, ему удалили большую часть поджелудочной железы. После этого уровень ВИП в плазме крови вернулся к нормальному, однако, учитывая наличие метастазов, можно предложить повторение тех же симптомов в будущем. Обследование щитовидной железы па-

тологии не выявило. После адекватной инфузионной терапии уровень кальция сыворотки крови вернулся к норме.

## Заключение

Для правильной постановки диагноза необходимо хорошее понимание патофизиологии диареи, в противном случае, не имея четкого представления о вариантах трактовки результатов, получаемых при обследовании больного, врач потерянется в существующем многообразии направлений диагностики. При хорошем знании патофизиологии легче исключить наименее вероятные диагнозы, поэтому точность диагностики и возможности лечения будут значительно выше.

# Глава 6. Мальабсорбция

Джон М. Картерс

Процессы переваривания и всасывания пищи протекают незаметно для здорового человека до тех пор, пока не возникают какие-либо нарушения, приводящие к мальабсорбции. Для понимания механизмов этих нарушений необходимо рассмотреть физиологию переваривания и всасывания пищи.

Синдром мальабсорбции характеризуется нарушением или неадекватным всасыванием питательных веществ в пищеварительном тракте. Мальабсорбция может быть вызвана дисфункцией желудка, тонкой кишки, печени или поджелудочной железы. Например, постоперационные состояния (резекция желудка, тонкой кишки), повреждения слизистой оболочки кишечника (тропическая спру, глютен-зависимая непроприческая спру) и панкреатическая недостаточность нередко сопровождаются синдромом мальабсорбции. У таких больных часто отмечаются потеря массы тела и гиповитаминос. Иногда больные жалуются на зловонный стул. Мальабсорбция может быть опасной для жизни, если это состояние не компенсируется потреблением питательных веществ.

В данной главе разбираются физиологические механизмы всасывания и усвоения питательных веществ. Обсуждаются основные причины развития мальабсорбции, а также проблемы, наиболее часто возникающие при данном синдроме.

## Патофизиология

### Переваривание

### Жевание и слюноотделение

Жевание – это процесс, при котором в ротовой полости механически измельчаются куски пищи, что повышает общую площадь поверхности для последующей химической обработки пищи. Эту функцию выполняют височно-нижнечелюстные суставы (ВНС), а также зубы, наличие которых определяет площадь жевательной поверхности. На процесс жевания влияют нарушения ВНС, например такие, которые возникают при ревматоидном артите. Больные с тяжелой патологией ВНС или не имеющие зубов час-

то ограничивают свою диету мягкой пищей, но даже несмотря на это, они нередко страдают от недостаточности питания.

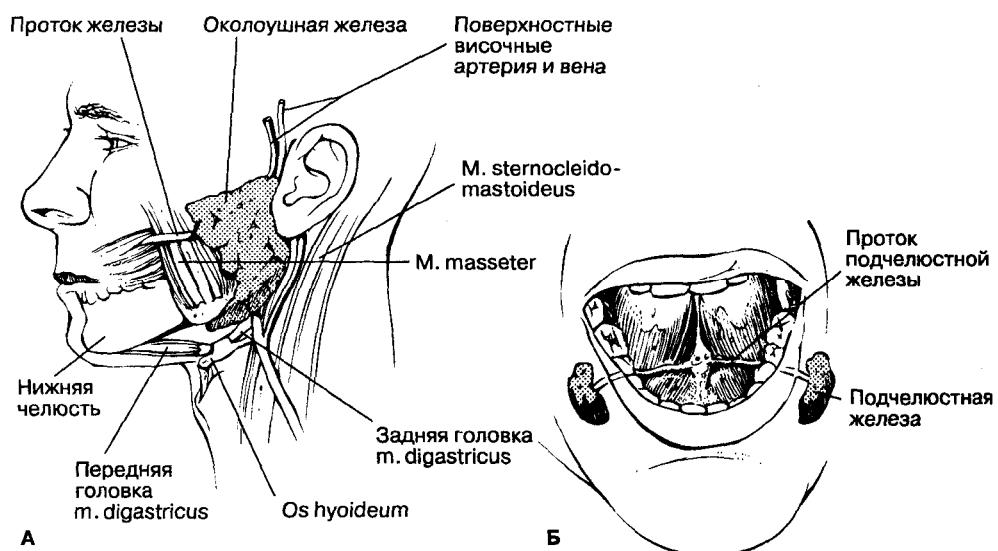
Секреция слюны, которая необходима для смачивания и формирования пищевого комка, очень важна для акта глотания, поскольку в слюне содержатся муцины (гликопротеины слюны), обволакивающие пищевой комок. Слюна также содержит амилазу (птиалин), участвующую в переваривании углеводов. Кроме того, слюна необходима для нормальной речи, служит растворителем вкусовых веществ, очищает полость рта, предотвращая скопление бактерий, и содержит бикарбонатный буфер, поддерживающий значение pH ротовой полости около 7.0. Слюноотделение регулируется, в основном, вегетативной нервной системой, хотя существует и гуморальная регуляция (эстрогены, андрогены, глюкокортикоиды, пептидные гормоны). Наиболее сильным стимулятором слюноотделения являются вкусовые ощущения. Слюноотделение снижается ночью. Общий объем слюны, выделяемой за сутки, составляет около 1500 мл, и приблизительно 90 % ее вырабатывается околоушными и подчелюстными железами (рис. 6-1 А и Б). Секрет околоушных желез преимущественно серозный и содержит малое количество органических компонентов, а секрет подчелюстных желез – смешанный, включающий серозные и слизистые компоненты.

Слюна вырабатывается ацинарными клетками и модифицируется клетками протоков слюнных желез (рис. 6-2). Ацинарные клетки с помощью  $\text{N}^+, \text{K}^+$ -АТФазы на базолатеральном участке мембранны активно секрецируют калий и бикарбонат, а в просвет ацинусов пассивно секрецируют хлор. Клетки протоков изменяют состав слюны, реабсорбируя хлор и натрий и секрецируя бикарбонаты и калий. Слюна, выделяющаяся в ротовую полость, содержит бикарбонаты и воду и является гипосмолярной. На окончательный состав слюны могут влиять скорость ее секреции и действие гормонов.

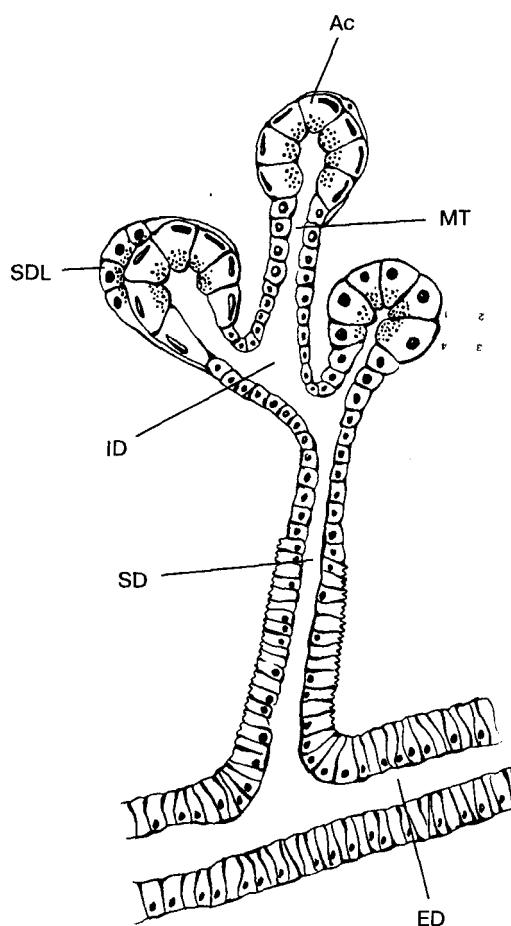
Ксеростомия является симптомом, развитие которого обусловлено недостаточной секрецией слюны. Наиболее часто ксеростомию вызывают антихолинергические препараты и некоторые антидепрессанты. Ксеростомия также наблюдается при поражениях слюнных желез, например при болезни Шегрена или при радиационном поражении (вследствие лучевой терапии опухолей головы и шеи). При ксеростомии из-за отсутствия смачивания ротовой полости нарушаются речь, глотание, пропадает ощущение вкуса.

## Кислота и пепсин желудка. Измельчение и перемешивание пищи

В желудок пережеванная пища поступает через пищевод. Пищевые частицы подвергаются механической и химической обработке, превращаясь в гомогенную жидкую массу (химус), что улучшает процессы всасывания в тонкой кишке. Два главных процесса координируют пищеварение в желудке: секреция соляной кислоты и пепсиногена для химической обработки пищи, а также измельчение и перемешивание пищи, выполняемые специальными мышечными слоями. Кроме того, желудок вырабатывает внутренний фактор, являющийся обязательным кофактором для всасывания витамина  $\text{B12}$ . В G-клетках антравального отдела желудка образуется гастрин (пептид, стимулирующий секрецию кислоты).

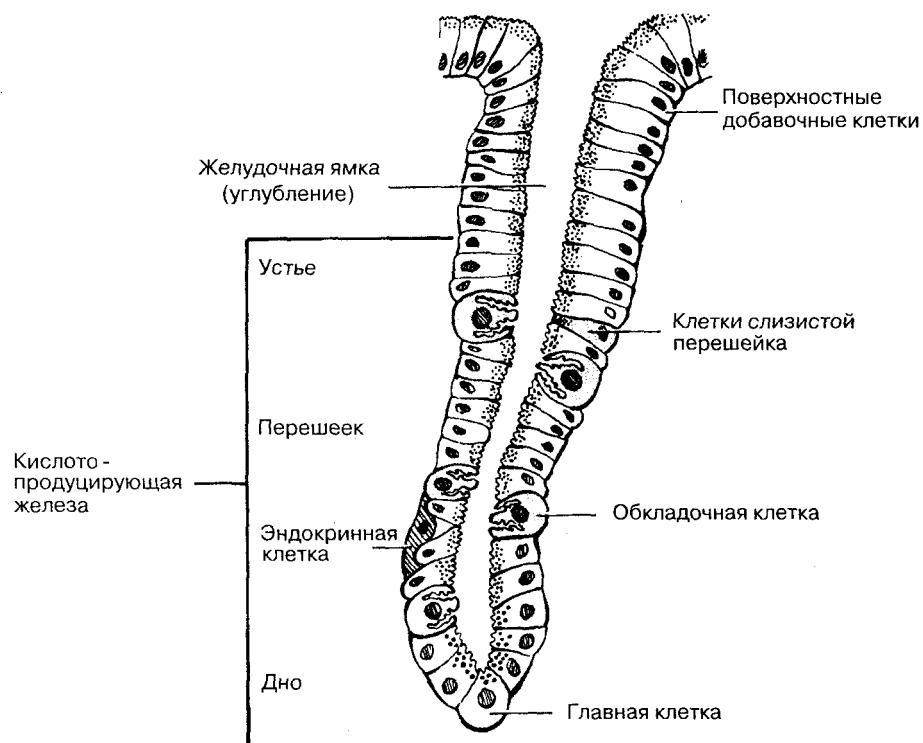


**Рис. 6-1.** Локализация околоушных (А) и подчелюстных (Б) слюнных желез. (По: Akesson E. J., Loeb J.A., Wilson-Pauwels L., eds. Thompson's Core Textbook of Anatomy, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1990: 335, 370.)



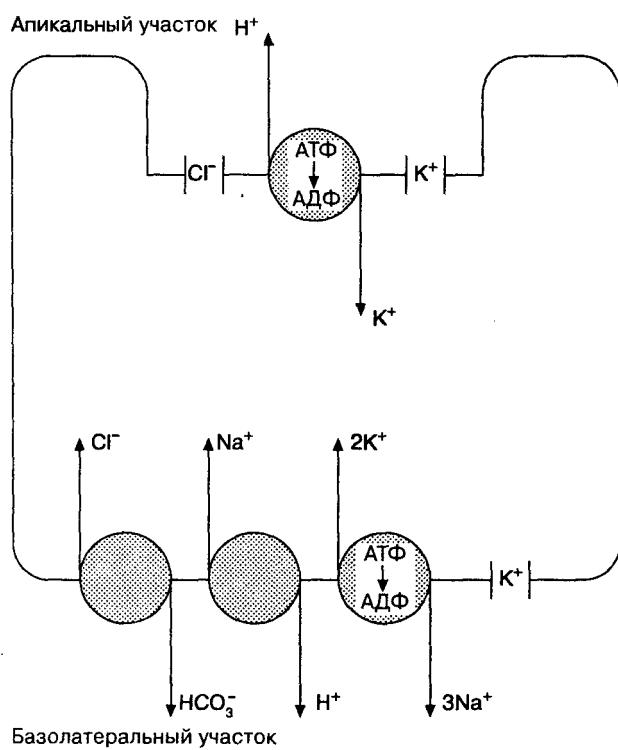
**Рис. 6-2.** Схема секреторных отделов подчелюстной железы. Секреторные элементы этой железы представляют собой либо серозно-мукоидные ацинусы (Ac), либо мукоидные протоки (МТ) с серозно-мукоидными полуулуниями (SDL). Оба типа секреторных структур соединяются относительно большими промежуточными протоками (ID), полостными протоками (SD) и выводными протоками (ED). (По: Johnson L. R., ed. Physiology of the Gastrointestinal Tract, 2nd cd. New York: Raven Press, 1987: 774.)

Соляная кислота вырабатывается париетальными клетками, которые располагаются в перешейке трубчатых желез (рис. 6-3) вместе с добавочными клетками желудка (преимущественно в дне и теле желудка). Трубчатые железы желудка погружены в микроскопические ямки слизистой оболочки желудка и секретируют компоненты желудочного сока в просвет желудка. Обкладочные клетки образуют кислоту с помощью механизмов активного транспорта:  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФаза на апикальной мембране клетки (рис. 6-4) выводит водородный ион из клетки, а ион калия поступает внутрь клетки. Париетальные клетки секретируют соляную кислоту с pH около 0.8, тогда как pH самой клетки составляет 7.2. На каждый секрецируемый водородный ион образуется гидроксильный ион ( $OH^-$ ), который сразу же реагирует с  $CO_2$  (катализируется карбоангидразой) с выделением бикарбоната и  $H_2O$ . Внутриклеточный бикарбонат на базолатеральном участке мембранны обменивается клеткой на внеклеточный  $Cl^-$ , что увеличивает содержание внутриклеточного хлора, который транспортируется к апикальному участку мембранны и секретируется вместе с водородом, образуя  $HCl$ . Желудок выделяет около 2 л жидкости в сутки. Хотя кислота не является абсолютно необходимой для переваривания пищи, она улучшает переваривание белков и всасывание железа, а также защищает от патогенных микроорганизмов, попадающих в организм с пищей.



**Рис. 6-3.** Трубчатая железа желудка. (По: Ito S., Winchester R.J. The final structure of the gastric mucosa in the bat. J. Cell. Biol. 16: 541, 1963; Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1995; 1: 297.)

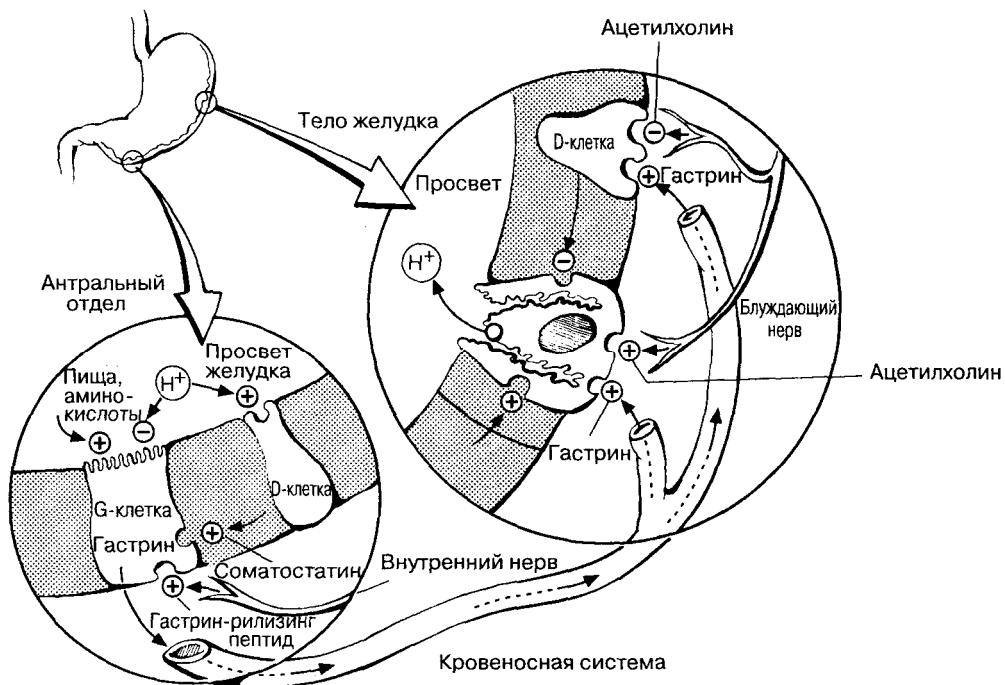
Стимуляция секреции кислоты осуществляется посредством как нервных, так и гуморальных механизмов (рис. 6-5) и традиционно делится на три фазы. Данное деление на фазы связано не с самими механизмами стимуляции, а с источниками этой стимуляции или ингибирования секреции. Сложнорефлекторная фаза секреции желудочного сока вызывается видом, запахом и вкусом пиши и происходит через влияние блуждающего нерва на париетальные клетки. Желудочная фаза секреции осуществляется механическим растяжением желудка пищей, которое воспринимается специальными рецепторами растяжения в стенке желудка и реализуется через рефлекторную дугу, включающую блуждающий нерв. На секрецию в данной фазе влияют такие специфические компоненты пиши, как пептиды, аминокислоты, кофеин, этанол, кальций, которые стимулируют выработку гастрина — сильнейшего гуморального стимулятора секреции соляной кислоты. Кишечная фаза секреции желудочного сока связана с растяжением тонкой кишки химусом, а также с циркулирующими в крови аминокислотами.



**Рис. 6-4.** Транспорт ионов в париетальной клетке желудка. Апикальный участок мембранны содержит  $\text{H}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазный насос и каналы для транспорта  $\text{K}^+$  и  $\text{Cl}^-$ . Базолатеральный отдел мембранны имеет насосы для  $\text{K}^+$ , белки, обменивающие  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  и  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , а также  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазный механизм, которые поддерживают клеточный гомеостаз в состоянии покоя и при стимуляции секреции. (По: Yamada T., Alpers D. B., Owyang C, Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995; 1:312.)

В основании трубчатых желез в теле и дне желудка располагаются главные клетки, секретирующие пепсиноген. Пепсиноген накапливается в зимогенных гранулах и высвобождается в просвет желудка под действием стимуляции блуждающим нервом (ацетилхолин) и, возможно, под действием пептидных гормонов, таких как гастрин и холецистокинин. В кислой среде пепсиноген аутокаталитически превращается в пепсин, обладающий в данной среде протеолитической активностью. Под влиянием пепсина происходит начальный этап переваривания белков в желудке, особенно разрушение коллагена. Пептиды, образующиеся при расщеплении белков пепсином, стимулируют выработку гастрина и холецистокинина, что является важным звеном в координации регуляции переваривания, необходимого для последующей абсорбции. Кроме того, кислый химус, поступая в тонкую кишку, стимулирует выработку не только холецистокинина, но также и секретина — гормона, способствующего образованию желчи и поджелудочного сока, богатых бикарбонатами. Липаза желудка, вырабатываемая клетками дна желудка, не играет существенной роли в катаболизме пищевых жиров.

Желудок также выполняет функции депонирования и перемешивания пищи. Стенка желудка имеет три слоя мышц: наружный — продольный, средний — циркулярный и внутренний — косой. Циркулярный слой неравномерен: в дистальном отделе тела желудка и в антравальной его части имеет большую толщину по сравнению с проксимальным отделом желудка. С помощью этих мышц желудок удерживает пищу. В момент, когда происходит механическая стимуляция глотки или пищевой комок растягивает пищевод, проксимальные отделы желудка (тело и дно) расслабляются для приема пищи (объемная релаксация). Этот процесс также регулируется блуждающим нервом. Растяжение желудка большими объемами пищи стимулирует перистальтические сокращения антравального отдела и проталкивание.



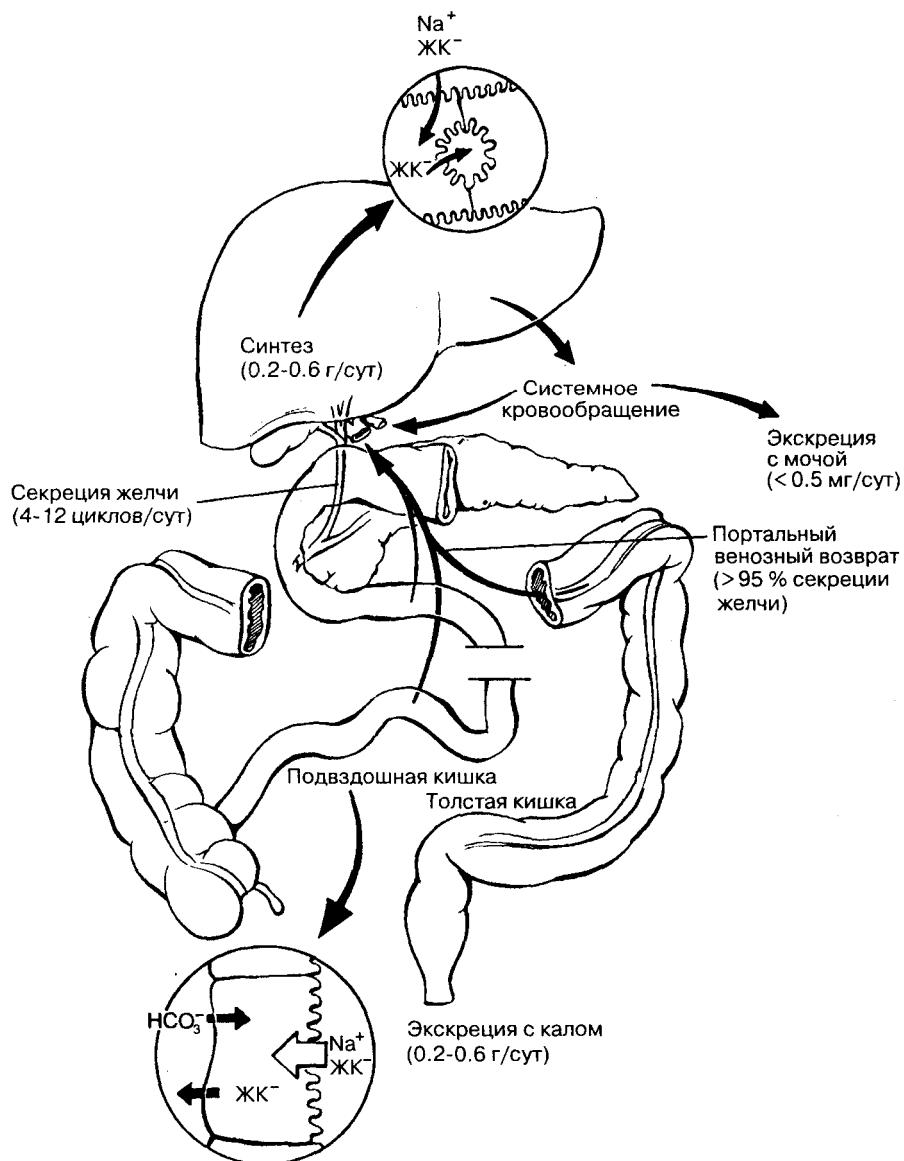
**Рис. 6-5.** Регуляция секреции соляной кислоты в желудке. Показана основная (лиганд-рецепторная) регуляция выработки НС1 обкладочными клетками. D-клетки, соматостатиновые клетки; G-клетки, гастриновые клетки. (По: Feldman M. Acid and gastrin secretion in duodenal ulcer disease. Regul. Pept. 1: 1, 1989. Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995; 1: 308.)

пищи к привратнику и двенадцатиперстной кишке. Проглощенные твердые частицы измельчаются до размеров меньше 1 мм, что увеличивает соотношение площадь–масса пищевых частиц и облегчает действие ферментов в тонкой кишке, приводя к более эффективному перевариванию. В желудке происходит избирательная задержка крупных частиц (желудочное "просеивание") и их измельчение, что предотвращает нарушение абсорбции питательных веществ. Измельчение и просеивание в желудке осуществляется за счет сокращения антравального отдела, с силой проталкивающего химус в направлении привратника, и столь же сильного обратного движения химуса при закрытии привратника. Эти движения разбивают крупные частицы химуса, если они не проходят в привратник, и позволяют мелким частицам (< 1 мм) пройти в двенадцатиперстную кишку. Пища, богатая питательными веществами, задерживается в желудке для более тщательной обработки и лучшего всасывания в тонкой кишке, что регулируется кишечно-желудочным рефлекторным механизмом. Углеводные компоненты пищи поступают в двенадцатиперстную кишку первыми, за ними следуют белки и затем жиры. Гиперосмолярная пища дольше задерживается в желудке благодаря механизму ингибирующей обратной связи после начала поступления ее в кишечник. Жидкая пища выходит из желудка пропорционально ее объему, этот механизм называется кинетикой "первого порядка". В целом жидкость выходит из желудка раньше твердой пищи, эвакуация которой происходит неравномерно: имеется начальный период задержки, затем – продолжительная линейная фаза, после которой наступает стадия очень медленного выхода. Линейная фаза выхода твердой пищи не зависит от ее объема и называется кинетикой "нулевого порядка". Привратник, антравальный отдел и двенадцатиперстная кишка функционируют при опорожнении желудка как единый комплекс. Сокращения происходят последовательно от антравального отдела к привратнику и двенадцатиперстной кишке. Даже в случаях резекции привратника или пилоропластики процесс опустошения желудка сохраняется нормальным. Денервация проксимального отдела желудка ускоряет выход жидкости и не влияет на продвижение твердой пищи; хотя денервация антравального отдела с денервацией проксимального отдела ускоряет выход жидкости из желудка и замедляет выход твердой пищи.

## Секреция желчи

Желчь продуцируется гепатоцитами и секретируется в кишечник в объеме около 500 мл в сутки. Желчь содержит соли желчных кислот, желчные пигменты, холестерин и другие липиды, а также щелочную фосфатазу. Желчные кислоты и их натриевые и ка-лиевые соли необходимы для всасывания жиров. Эти соли конъюгируют с таурином или глицином, что повышает их гидрофильность и стабильность в тонкой кишке; по структуре они близки к холестерину. Гепатоциты вырабатывают холевую и хенодезоксихолевую кислоты, являющиеся первичными желчными кислотами. Под влиянием бактерий в тонкой кишке они модифицируются во вторичные желчные кислоты: дезоксихолевую, литохолевую и урсодезоксихолевую. Когда желчные кислоты через желчный проток и сфинктер Одди попадают в двенадцатиперстную кишку, они смешиваются с перевариваемыми липидами и жирорастворимыми витаминами, образуя при этом мицеллы, т. е. водорастворимые комплексы, из которых липиды легко абсорбируются. Образование мицелл стабилизируется в просвете кишечника в присутствии фосфолипидов и моноглицеридов, которые снижают их поверхностное натяжение. Мицеллы участвуют в эмульгировании жиров и увеличивают площадь поверхности для гидролиза, а также подготавливают жиры для всасывания в кишечнике. Желчные кислоты сами являются регуляторами выработки желчи в печени. Они реабсорбируются в тонкой кишке 4–15 раз в сутки вторичным активным транспортом (с электролитами) и попадают в систему воротной вены для рециркуляции. Как только желчные кислоты поступают в печень, по механизму отрицательной обратной связи происходит угнетение синтеза новых желчных кислот. Процесс кишечно-печеночной циркуляции желчных кислот представлен на Рис. 6-6. Без такой циркуляции наблюдается нарушение всасывания жиров, поскольку печень не в состоянии обеспечить достаточный синтез новых желчных кислот в количестве, соответствующем поступающим в кишечник липидам. В норме ежесуточная потеря желчных кислот с калом незначительна, и, следовательно, относительно невелик ежесуточный синтез желчных кислот в печени.

Клетки желчного протока, как и клетки слюнных протоков, изменяют состав секрета за счет добавления в него бикарбоната и воды, поэтому окончательная желчь имеет щелочную реакцию и изоосмолярна плазме крови. Это обеспечивает нейтрализацию кислого химуса желудка. Желчный пузырь концентрирует желчь, вырабатываемую печенью, и выделяет ее в желчный проток и двенадцатиперстную кишку. Этот процесс регулируется холецистокинином. Клетки желчного протока увеличивают секрецию воды и бикарбоната под действием секретина. И секретин, и холецистокинин вырабатываются клетками глубоких отделов слизистой оболочки проксимального отдела тонкой кишки. Эти гормоны обладают синергическим действием на секрецию желчи и сока поджелудочной железы.



**Рис. 6-6. Кишечно-печеночная циркуляция желчных кислот (ЖК) у здорового человека.** (По:

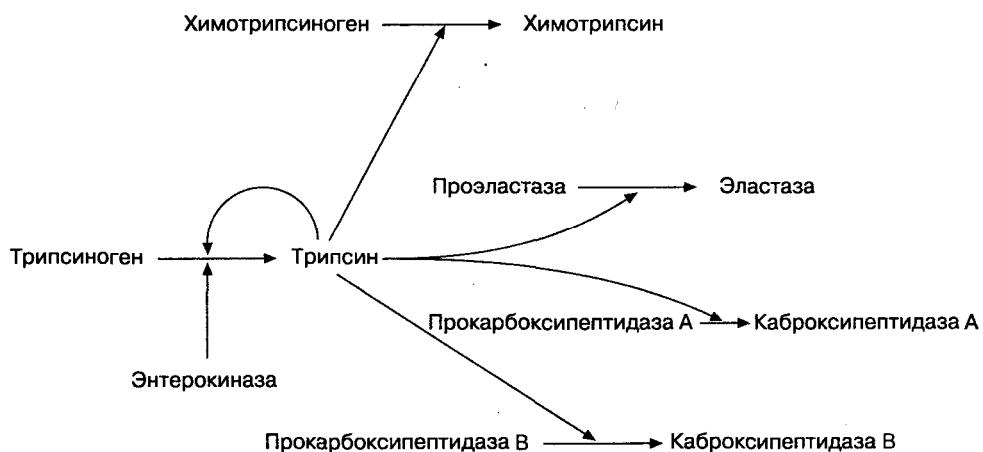
Carey M. C., Cahalane M. J. Enterohepatic circulation. In: Arias I.M., Jakoby W. B., Popper H., Schachter D., Shafritz D. A., eds. The Liver: Biology and Pathology, 2nd ed. New York: Raven Press, 1988: 576; Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995; 1: 395.)

## Панкреатическая секреция

Объем секрета поджелудочной железы составляет 1500 мл в сутки. Он выделяется в тонкую кишку и содержит ферменты, гидролизующие белки, жиры и крахмал. Основная регуляция секреции осуществляется гормонами. Холецистокинин стимулирует секрецию ферментов, а секретин, прежде всего, секрецию бикарбонатов. Существует также регуляция секреции через блуждающий нерв. Общая секреция поджелудочной железы зависит от стимулирующих и ингибирующих факторов. Пептидные гормоны — панкреатический полипептид, глюкагон и соматостатин — преимущественно угнетают секрецию поджелудочной железы. Панкреатический полипептид выделяется островками поджелудочной железы после стимуляции блуждающим нервом, ингибируя, таким образом, панкреатическую секрецию и секрецию желчи. Глюкагон угнетает панкреатическую секрецию в условиях гипергликемии. Панкреатическая секреция аналогично желудочной может быть разделена на три фазы. Сложнорефлекторная фаза секреции про-

исходит в ответ на вкус и запах пищи и осуществляется через блуждающий нерв. Желудочная фаза – это стимуляция панкреатической секреции, осуществляемая при растяжении желудка также посредством блуждающего нерва. Наиболее сильная – кишечная фаза, в которую стимуляция секреции происходит, в основном, при растяжении кишки. Клетки протоков поджелудочной железы изменяют состав поджелудочного сока за счет выделения в него бикарбоната и воды.

Для всасывания питательных веществ очень важны ферменты поджелудочного сока, выделяющиеся через панкреатический проток и сфинктер Одди. Такие протеазы, как трипсиноген, химотрипсиноген, прокарбоксипептидазы А и В и проэластаза выделяются из поджелудочной железы в неактивном виде. Трипсиноген превращается в двенадцатиперстной кишке в трипсин под действием энтерокиназы – фермента, вырабатываемого слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки (рис. 6-7). Трипсин, в свою очередь, переводит другие протеазы в активные формы химотрипсина, карбоксипептидаз А и В и эластазы. Он может также образовываться в результате самоактивации, т. е. перехода трипсиногена в трипсин. Секреция ферментов в неактивном виде предохраняет поджелудочную железу от самопреваривания, и если трипсиноген превращается в трипсин в поджелудочной железе, то возникает выраженное воспаление. Поджелудочная железа вырабатывает и ингибитор трипсина: его максимальная активность проявляется при pH, равном 3–7, но и она очень мала по сравнению с общей протеолитической активностью. Панкреатическая амилаза расщепляет полисахариды до олигосахаридов, липаза



**Рис. 6-7.** Активация панкреатических протеолитических ферментов. Энтерокиназа (энтеропептидаза) играет основную роль в переводе трипсиногена в трипсин. Трипсин, в свою очередь, активирует не только трипсиноген, но и другие предшественники протеаз. (По: Sleisenger M. H., Fordtran J. S., eds. Gastrointestinal Disease, 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1993; 1: 994.)

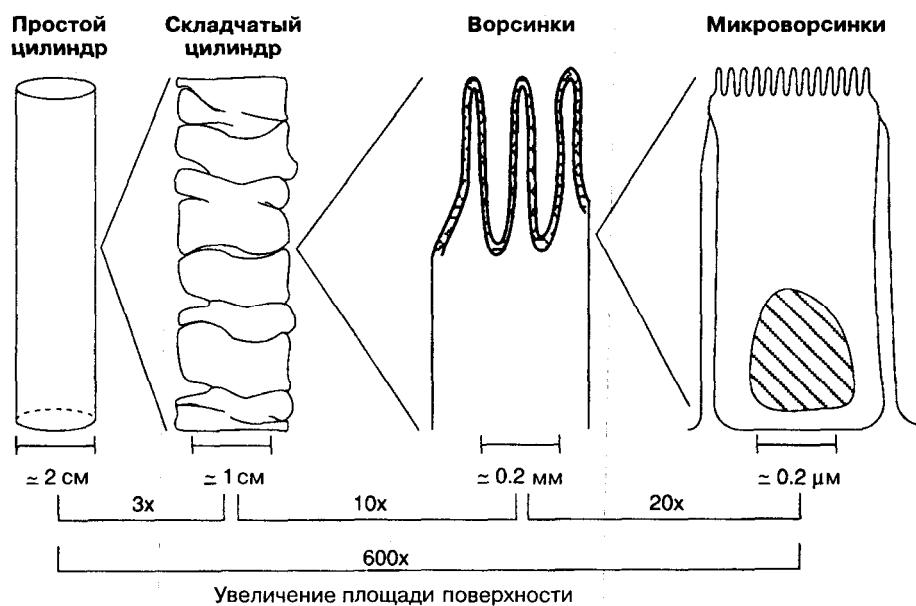
расщепляет эмульгированные триглицериды и эстераза – эфиры холестерина. Эти три последних фермента секретируются уже в активной форме, в отличие от протеаз, которые выделяются в виде неактивных предшественников. Колипаза, также секрецирующаяся поджелудочной железой, является необходимым кофактором для действия липазы на триглицериды, так как нарушает взаимодействие между триглицеридами и желчными солями в мицеллах, и тем самым облегчает действие липазы на триглицериды.

## Всасывание в кишечнике

## Общая физиология всасывания в кишечнике

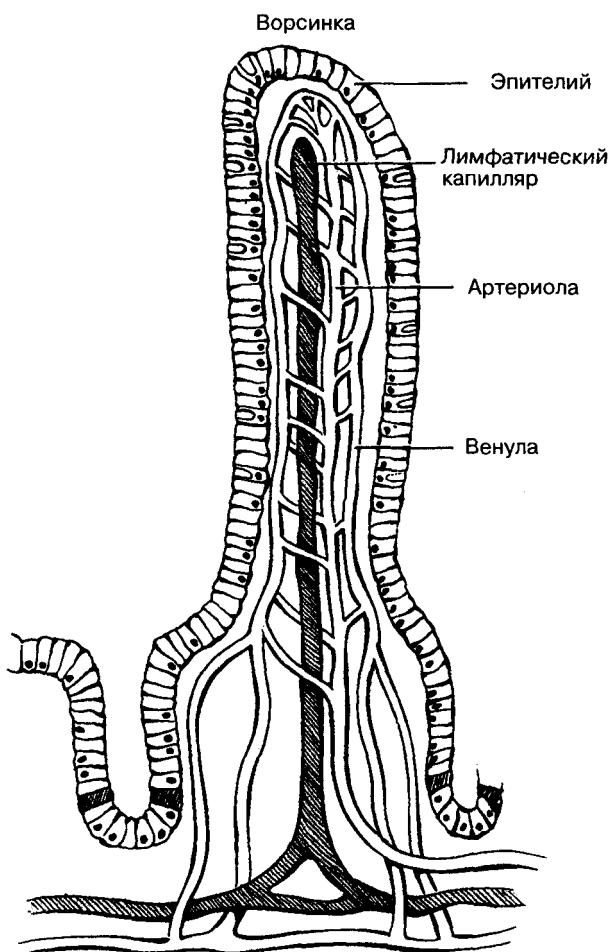
### Кишечные ворсинки и микроворсинки

Тонкая кишка является главным местом переваривания и всасывания питательных веществ. Хотя общая ее длина составляет приблизительно 6 м, наличие ворсинок значительно увеличивает площадь переваривания и всасывания (рис. 6-8). Каждая ворсинка имеет центральный лимфатический капилляр, который проходит в ее середине и соединяется с лимфатическими сосудами в подслизистом слое кишечника (рис. 6-9). Кроме того, в каждой ворсинке есть сплетение кровеносных капилляров, по которым оттекающая кровь, в конечном счете, поступает в воротную вену. Помимо ворсинок в слизистой оболочке тонкой кишки имеются крипты, т. е. инвагинации, содержащие относительно недифференцированные клетки. Эти клетки восполняют слущенные клетки ворсинок, пролиферируя и мигрируя из



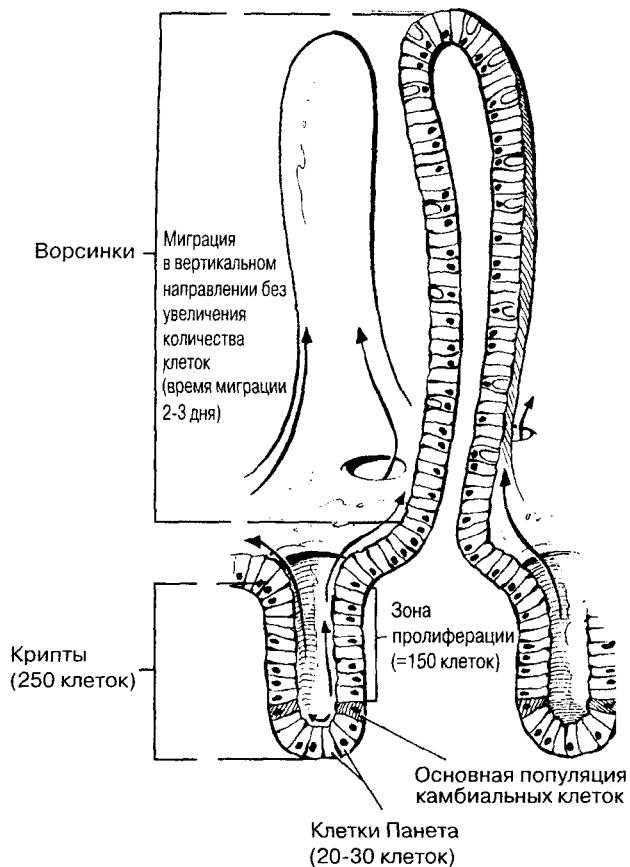
**Рис. 6-8.** Увеличение площади поверхности тонкой кишки за счет складок, ворсинок и микроворсинок. Цифры показывают степень увеличения площади всасывания по сравнению с гладкой поверхностью. Складки, ворсинки и микроворсинки вместе увеличивают площадь всасывания в 600 раз. (По:

Yamada T., Alpcrs D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995; 2: 2497.)



**Рис. 6-9.** Анатомия микрососудов ворсинок и центральный лимфатический сосуд. (По: Lundgren O. Studies on blood flow distribution and countercurrent exchange in the small intestine. Acta Physiol. Scand. 303:1, 1967; Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastro-enterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995; 2: 2497.)

крипт к верхушкам ворсинок (рис. 6-10). Хотя на ворсинках имеются и бокаловидные клетки и иммунные клетки, главными клетками ворсинок являются энтероциты. На апикальном участке своей мембраны каждый энтероцит покрыт микроворсинками, которые усиливают переваривание и увеличивают всасывательную поверхность тонкой кишки. Энтероциты живут только 3–7 дней, затем они обновляются. По мере созревания в энтероциты недифференцированные клетки начинают вырабатывать различные ферменты, такие как дисахаридазы и пептидазы, необходимые для окончательного расщепления питательных веществ перед их всасыванием на апикальных микроворсинках. В этом процессе участвуют также многие рецепторы и транспортеры. Они существенны для всасывания моносахаридов, аминокислот, липидов. Энтероциты тесно соединены друг с другом, так что практически вся абсорбция проходит в микроворсинках, а не через межклеточное пространство. Концентрация ферментов и транспортеров больше в проксимальном отделе тонкой кишки (двенадцатиперстная и тощая кишка), чем в подвздошной кишке, однако специфические рецепторы для всасывания отдельных веществ, например витамина B12, есть только в подвздошной кишке.

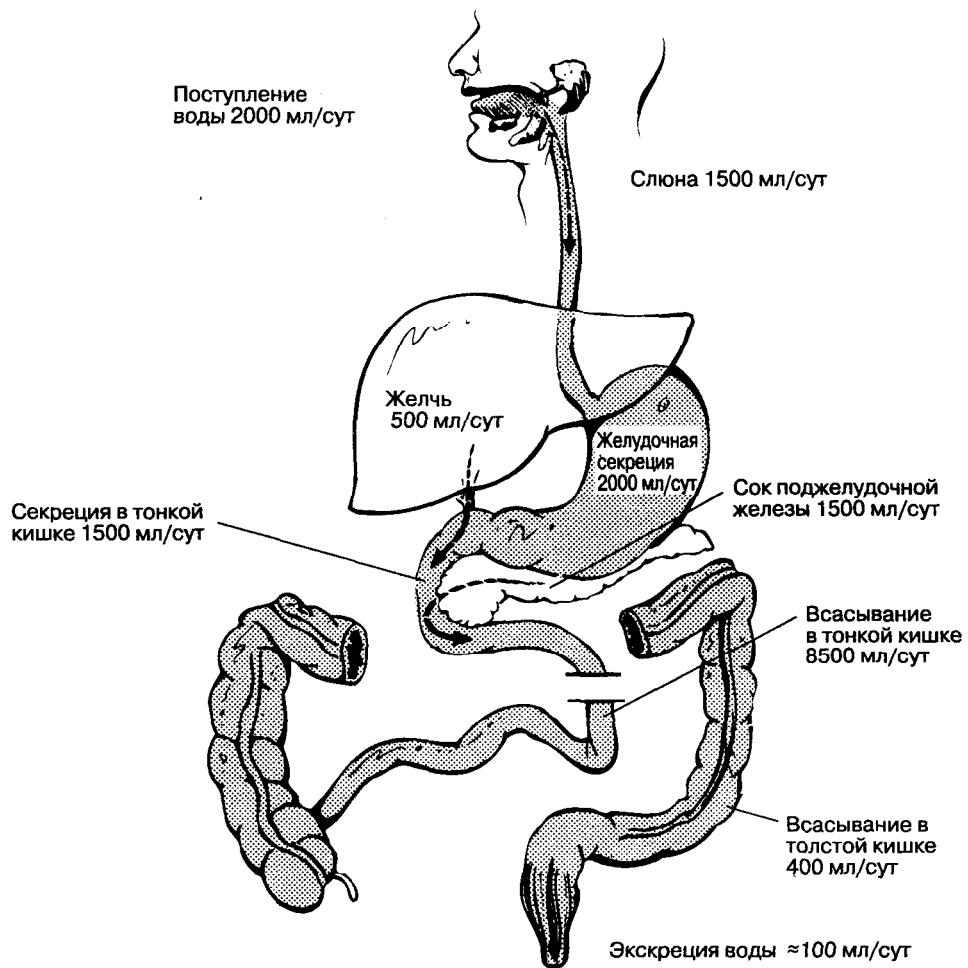


**Рис. 6-10.** Схема соотношений ворсинки—крипта в тонкой кишке. (По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995; 2: 362.)

## Основные механизмы всасывания и транспорта веществ

Химус продвигается от двенадцатиперстной кишки вдоль всей тонкой кишки для полного переваривания и всасывания ворсинками и микроворсинками. Мышечная стенка тонкой кишки состоит из внутреннего циркулярного и наружного продольного слоев и совершает, как минимум, два типа сокращений: сегментацию и перистальтику. Сегментация вызывает перемешивание химуса, перемещая содержимое кишечника маятниковообразно за счет периодических сокращений сегментов тонкой кишки. Перистальтика — это продвижение перевариваемого материала в направлении к толстой кишке. Данные мышечные сокращения контролируются нервной системой кишечника с модуляцией со стороны парасимпатической нервной системы и гормонов. Для лучшего переваривания и всасывания содержимое кишечника должно быть жидким, поскольку вода обеспечивает пространство для диффузии веществ из просвета кишки к поверхности энтероцита. Присутствующая в кишечнике вода поступает через рот с пищей, секретируется органами желудочно-кишечного тракта и тонкой кишкой (около 1.5 л). В тонкой кишке всасывается большая часть из 8.5 л воды, которые, в среднем, поступают в нее за сутки, и для окончательного всасывания до толстой кишки доходит около 0.5–2 л воды (рис. 6-11).

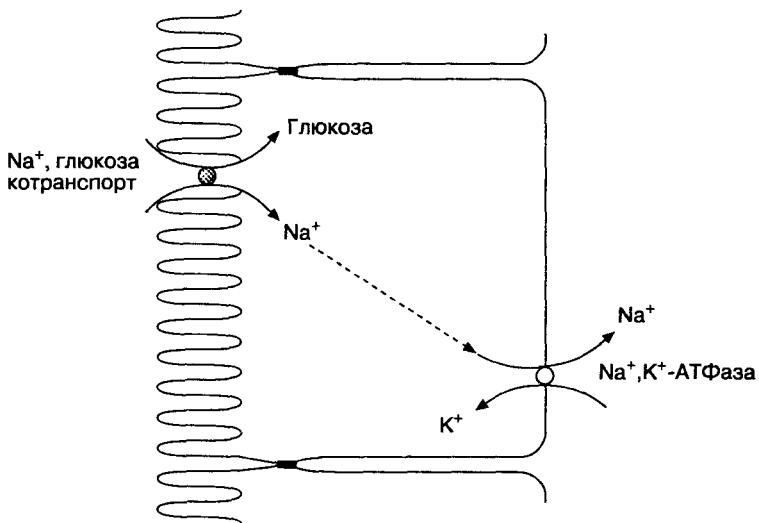
Как только электролиты, пептиды, углеводы и липиды достигают энтероцитов, для их всасывания включаются различные механизмы. Это может быть даль-



**Рис. 6-11.** Общий баланс воды в желудочно-кишечном тракте человека. (По: Berne R. M., Levy M. N., eds. Physiology. St. Louis: C. V. Mosby, 1983: 802.)

нейшее расщепление веществ ферментами энтероцитов, например дорасщепление углеводов и пептидов, а может быть непосредственное включение активного транспорта веществ из просвета кишки, например некоторых электролитов. Наружная мембрана энтероцитов обладает низкой проницаемостью для полярных химических структур, поэтому для переноса через нее питательных веществ необходимы специальные мембранные белки. Активный транспорт требует затрат энергии АТФ для переноса веществ против градиента их концентрации; например, против градиента концентрации работает  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФаза, локализованная в базолатеральном участке мембраны энтероцитов и перемещающая  $\text{K}^+$  в клетку, а  $\text{Na}^+$  из клетки. Белки в мемbrane клетки являются транспортными каналами, по которым осуществляется перемещение ионов в двух направлениях против градиента концентрации. Транспортные каналы могут находиться в "открытом" и "закрытом" состоянии. Примером их служит механизм перемещения ионов хлора на апикальном участке мембраны энтероцитов. Вторичный активный транспорт представляет собой комплекс активных и пассивных механизмов: он происходит за счет активного ионного (с затратой АТФ) транспорта, который формирует градиенты концентраций этих ионов и сочетается с пассивным транспортом энергетически "невыгодных" молекул, осуществляемым, например, транспортером  $\text{Na}^+/\text{глюкоза}$ , расположенным на апикальной поверхности энтероцитов.  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФаза создает низкую концентрацию  $\text{Na}^+$  в клетке. Натрий стремится войти в клетку и с помощью транспортера  $\text{Na}^+/\text{глюкоза}$  входит вместе с глюкозой, которая, в отличие от натрия, идет против градиента концентрации (рис. 6-12). Этот транспорт происходит пассивно, но он невозможен без работы  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы.  $\text{Na}^+/\text{глюкоза}$ -транспортер является примером котранспорта (симпорт), поскольку и натрий, и глюкоза перемещаются в одном направлении. Обменный транспорт (антиторт) осуществляется с помощью белков, перемещающих однозарядные молекулы в разных направлениях. Поступление в энтероцит аминокислот, пептидов, витамина В12, желчных кислот происходит по принципу механизма котранспорта с  $\text{Na}^+$  как и описанный ранее транспорт глюкозы. Вода перемеща-

ется пассивно в направлении повышенного осмотического давления. После абсорбции воды оба сектора (просвет кишки и слизистая оболочка кишки) становятся изоосмотичными. Поскольку осмотическое давление, в основном, создается электролитами, перемещение воды регулируется преимущественно их транспортом. Главным ионом, управляющим перемещением воды, является  $\text{Na}^+$ . Однако глюкоза и другие молекулы также осmotически активны, поэтому их абсорбция сопровождается абсорбией воды.



**Рис.** 6-12. Абсорбция  $\text{Na}^+$  и глюкозы. На апикальном участке мембранны клетки находится  $\text{Na}^+$ /глюкоза-транспортер, переносящий  $\text{Na}^+$  и глюкозу в клетку, после чего натрий выводится из клетки  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазой; глюкоза переносится через базолатеральный участок мембранны специальным переносчиком. Котранспортные механизмы с  $\text{Na}^+$  существуют для переноса аминокислот, ди- и трипептидов, некоторых витаминов группы В и желчных солей. (По: Yamada T., Alpers D. P., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995; 1:334.)

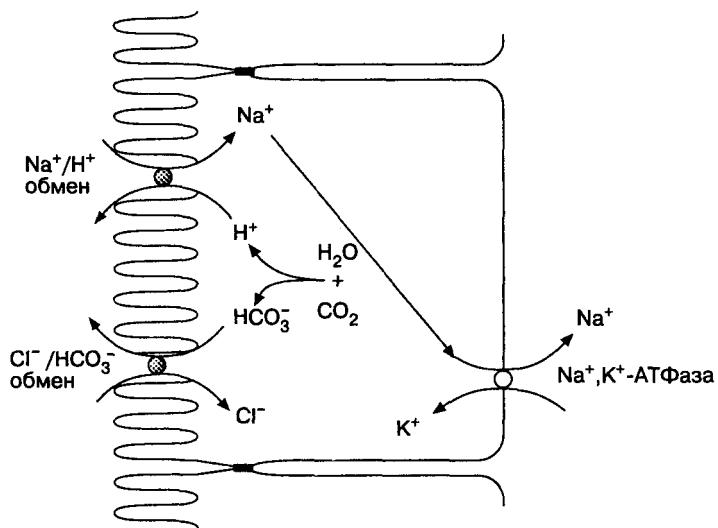
### Частная физиология всасывания в кишечнике

#### Всасывание воды и электролитов

Содержимое тонкой кишки становится изоосмотичным прежде всего за счет двунаправленного перемещения как воды, так и электролитов. Выравнивание осмолярности обычно происходит в двенадцатиперстной кишке, поскольку объем химуса, поступающего туда одновременно при нормальной работе желудка, небольшой. Если желудок опорожняется ненормально и в двенадцатиперстную кишку поступают большие объемы гиперосмотичного химуса, то в этом случае изоосмотичность в двенадцатиперстной кишке не может быть достигнута. Поскольку вода пассивно проходит в сторону гиперосмотичности, жидкость выходит из плазмы через ворсинки и поступает в просвет кишки. Значительный выход жидкости может привести к гиповолемии и вегетативным реакциям в виде тахикардии и потливости, что является признаками демпинг-синдрома.

Главным механизмом абсорбции воды, электролитов и многих органических молекул является  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФаза, локализованная на базолатеральных участках мембран энтецитов. Этот механизм транспорта требует затраты энергии АТФ и присутствия ионов магния для обмена трех ионов натрия, выходящих из клетки, на два иона калия, входящих в клетку. Поскольку суммарно клеткой теряются положительно заряженные ионы, электрический потенциал клетки относительно внеклеточной среды становится

отрицательным.  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФаза создает градиент натрия, способствующий вхождению натрия обратно в клетку. Поэтому существует много веществ, транспортирующихся в клетку вместе с натрием: глюкоза, аминокислоты, ди- и трипептиды, соли желчных кислот. Для транспорта каждого из этих веществ необходим свой собственный белок-переносчик. Наличие ионов натрия значительно улучшает всасывание глюкозы; с другой стороны, глюкоза усиливает всасывание ионов натрия. На апикальном участке мембраны существуют также  $\text{Na}^+, \text{H}^+$ -антиторт и  $\text{Cl}^-, \text{HCO}_3^-$ -антиторт (рис. 6-13). Благодаря этим белкам,  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  поступают в клетку, тогда как ионы водорода и бикарбонат выходит из клеток.  $\text{H}^+$  и  $\text{HCO}_3^-$  образуются в клетке под действием карбоангидразы из  $\text{CO}_2$ . Вода перемещается вслед за натрием пассивно: сначала в клетку, а затем из клетки в плазму крови.



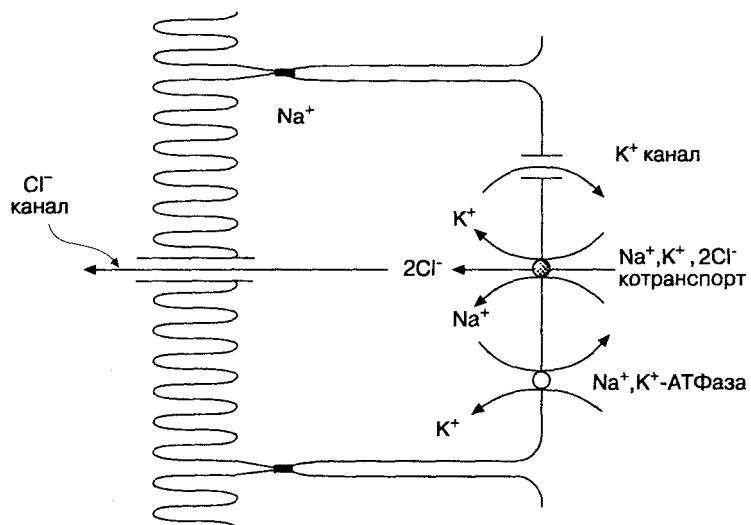
**Рис. 6-13.** Всасывание воды и натрия в тонкой кишке. (По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J.B.Lippincott, 1995; 1:333.)

Энteroциты также секретируют электролиты, в основном бикарбонат и ионы хлора. Секреция бикарбоната происходит преимущественно в проксимальном отделе тонкой кишки (но наблюдается и в других отделах) посредством  $\text{Cl}^-, \text{HCO}_3^-$ -антитпорта, но может осуществляться и с помощью иных механизмов. Секреция хлора связана с наличием на базолатеральном участке мембранны  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ -котранспортера (рис. 6-14), который переносит все три иона в клетку; это вторичный активный транспортный процесс. Как только хлор накапливается в клетке за счет действия  $\text{Na}, \text{K}, \text{Cl}$  и  $\text{Cl}, \text{HCO}_3$ -транспортеров, происходит открытие хлорных каналов в апикальном участке мембранны, и хлор выходит из клетки в просвет кишки. Важность механизмов абсорбции и секреции хорошо выявляется при нарушении этих процессов. Токсин холерного вибриона стимулирует секрецию хлоридов и угнетает абсорбцию натрия и хлора в энteroцитах. При этом вода перемещается в просвет кишки вслед за натрием и вызывает сильную водную диарею. При пероральной регидратации необходимо введение растворов  $\text{NaCl}$  и глюкозы, поскольку  $\text{Na}^+$ /глюкоза-котранспортер и  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФаза не повреждаются холерным токсином и, следовательно, котранспорте?  $\text{Na}^+$ /глюкоза обеспечит сочетанное всасывание  $\text{Na}^+$  и глюкозы, а соответственно, и воды. Такое лечение значительно улучшает абсорбцию воды даже при холере.

## Всасывание аминокислот

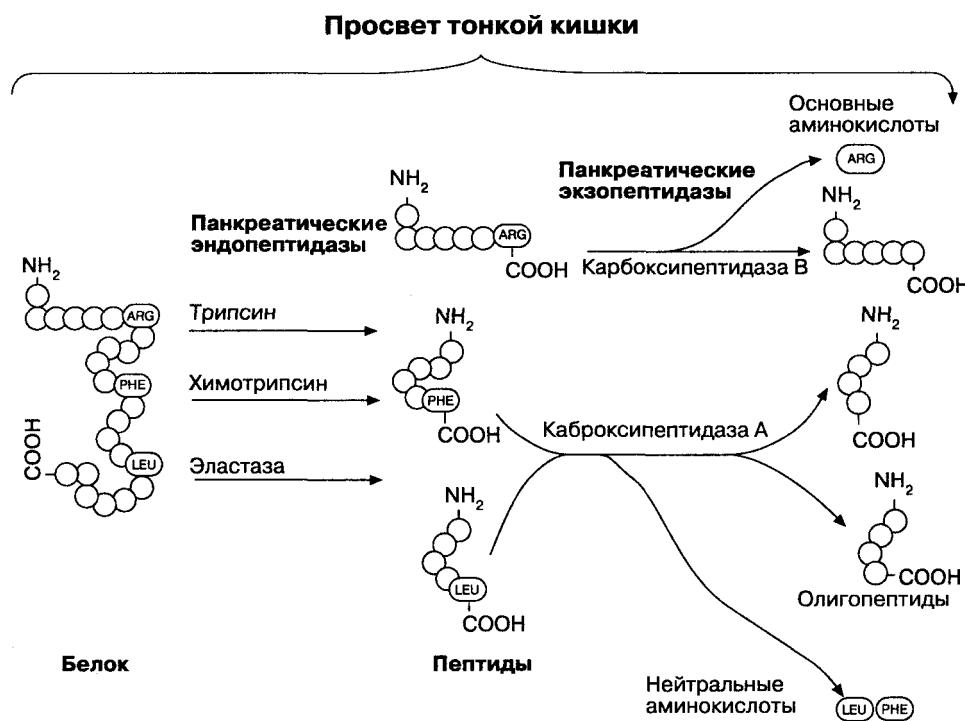
Переваривание белков в желудке происходит при превращении в кислой среде пепсиногена в пепсин (оптимальный pH 1–3). Пепсин расщепляет связи между ароматическими аминокислотами, соседствующими с карбоксильными аминокислотами. Пепсин инактивируется в щелочной среде. Этот этап переваривания белков отсутствует у больных после гастрэктомии, а также у тех, кто длительное время принимал ингибиторы  $H^+, K^+$ -АТФазы, например омепразол. Расщепление пептидов пепсином прекращается после поступления химуса в тонкую кишку.

В тонкой кишине полипептиды подвергаются дальнейшему расщеплению протеазами, имеющимися в соке поджелудочной железы и на поверхности микроворсинок энteroцитов. Основное расщепление пептидов происходит панкреатическими ферментами: трипсином, химотрипсином, эластазой и карбоксипептидазами А



**Рис. 6-14.** Секреция хлора в тонкой кишке. (По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995; 1:339.)

и В. Энтерокиназа переводит трипсиноген в трипсин, который затем активирует и другие протеазы. Трипсин расщепляет полипептидные цепочки в местах соединений основных аминокислот (лизина и аргинина), в то время как химотрипсин разрушает связи ароматических аминокислот (фенилаланина, тирозина, триптофана). Эластаза расщепляет связи алифатических пептидов (рис. 6-15). Эти три фермента являются эндопептидазами, т. к. они гидролизуют внутренние связи пептидов. Карбоксипептидазы А и В представляют собой экзопептидазы, поскольку отщепляют только концевые карбоксильные группы преимущественно нейтральных и основных аминокислот соответственно. При протеолизе, осуществляемом панкреатическими ферментами, происходит отщепление олигопептидов и некоторых свободных аминокислот. Микроворсинки энteroцитов имеют на своей поверхности эндопептидазы и экзопептидазы, которые расщепляют олигопептиды до аминокислот и ди-, трипептидов. Всасывание ди- и трипептидов осуществляется с помощью вторичного активного транспорта. Эти продукты затем расщепляются до аминокислот внутриклеточными пептидазами энteroцитов. Аминокислоты абсорбируются по принципу механизма котранспорта с натрием на апикальном участке мембранны. Последующая диффузия через базолатеральную мембрану происходит против градиента концентрации, и аминокислоты попадают в капиллярное сплетение ворсинок. Существует, как минимум, пять симпортеров  $Na^+$ /аминокислот, различающихся по типам переносимых аминокислот: нейтральный транспортер (переносящий нейтральные аминокислоты), основной (переносящий аргинин, лизин, гистидин), дикарбоксильный (транспортирующий глутамат, аспартат), гидрофоб-



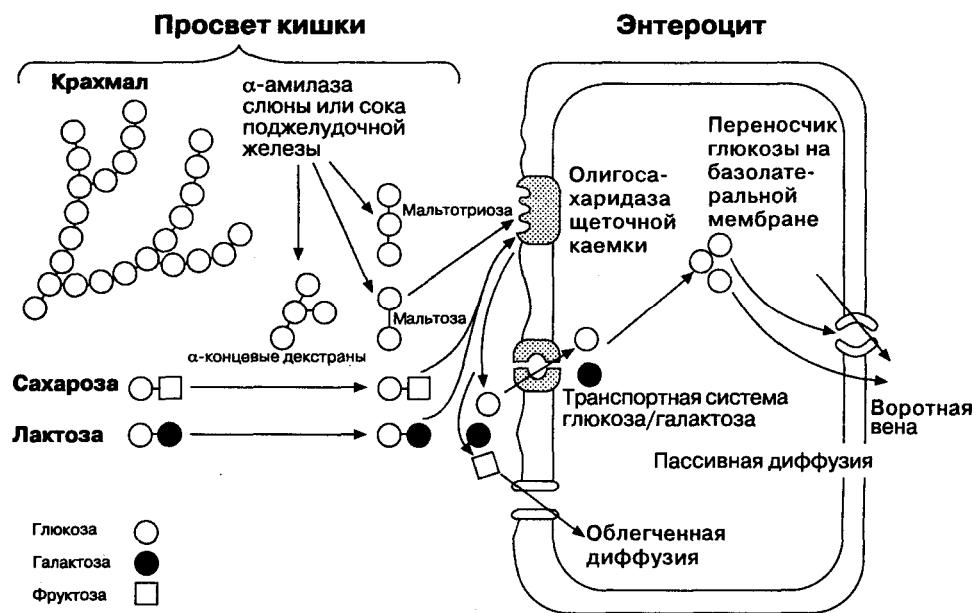
**Рис. 6-15.** Переваривание белка в просвете кишки панкреатическими протеазами. (Ho: Yamada T.. Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., cds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia:.; B. Lippincott, 1995; 1: 457.)

ный (транспортирующий фенилаланин, метионин), и имино-транспортер (переносящий пролин, гидроксипролин). Описаны наследственные нарушения функций отдельных переносчиков аминокислот, приводящие к специфическим дефицитам аминокислот.

## Всасывание углеводов

В кишечнике расщепляются и всасываются только те углеводы, на которые действуют специальные ферменты. Неперевариваемые углеводы, или пищевые волокна, не могут быть катаболизированы, поскольку для этого нет специальных ферментов. Однако возможен их катаболизм бактериями толстой кишки, что может вызывать образование газов. Углеводы пищи состоят из дисахаридов: сахарозы (обычный сахар) и лактозы (молочный сахар); моносахаридов: глюкозы и фруктозы; и растительных крахмалов: амилозы (длинных полимерных цепочек, состоящих из молекул глюкозы, соединенных  $\alpha 1,4$  связями) и амилопектина (другого полимера глюкозы, молекулы которой соединены  $\alpha 1,4$  и  $\alpha 1,6$  связями). Еще один углевод пищи – гликоген, является полимером глюкозы, молекулы которой соединены  $\alpha 1,4$  связями.

Энтероцит не способен транспортировать углеводы размером больше, чем моносахарид. Поэтому большая часть углеводов должна расщепляться перед всасыванием. Амилазы слюны и поджелудочной железы гидролизуют преимущественно  $\alpha 1,4$  связи глюкоза–глюкоза, но связи  $\alpha 1,6$  и концевые связи  $\alpha 1,4$  не расщепляются амилазой. Когда начинается переваривание пищи, амилаза слюны расщепляет  $\alpha 1,4$ -соединений амилозы и амилопектина, образуя  $\alpha 1,6$ -ветви  $\alpha 1,4$ -соединений полимеров глюкозы (так называемые концевые  $\alpha$ -декстраны) (рис. 6-16). Кроме того, под действием амилазы слюны образуются ди- и триполимеры глюкозы, называемые соответственно мальтозой и мальтотриозой. Амилаза слюны инактивируется



**Рис. 6-16.** Переваривание и всасывание углеводов. (По: Kclley W. N., ed. Textbook of Internal Medicine, 2nd ed. Philadelphia:}. В. Lippincott, 1992:407.)

в желудке, т. к. оптимальный pH для ее активности составляет 6.7. Панкреатическая амилаза продолжает гидролиз углеводов до мальтозы, мальтотриозы и концевых  $\alpha$ -декстранов в просвете тонкой кишки. Микроворсинки энтероцитов содержат ферменты, катализирующие олигосахарины и дисахарины до моносахаридов для их абсорбции. Глюкоамилаза или концевая  $\alpha$ -декстроназа расщепляет  $\alpha$  1,4 связи на нерасщепленных концах олигосахаридов, которые образовались при расщеплении амилопектина амилазой. В результате этого образуются тетрасахариды с  $\alpha$  1,6 связями, которые наиболее легко расщепляются. Сахаразно-изомальтазный комплекс имеет два катализических участка: один с сахаразной активностью, а другой – с изомальтазной. Изомальтазный участок расщепляет  $\alpha$  1,4 связи и переводит тетрасахариды в мальтотриозу. Изомальтаза и сахараза отщепляют глюкозу от нередуцированных концов мальтозы, мальтотриозы и концевых  $\alpha$ -декстранов; однако изомальтаза не может расщеплять сахарозу. Сахараза расщепляет дисахарид сахарозу до фруктозы и глюкозы. Кроме того, на микроворсинах энтероцитов также имеется лактаза, которая расщепляет лактозу до галактозы и глюкозы.

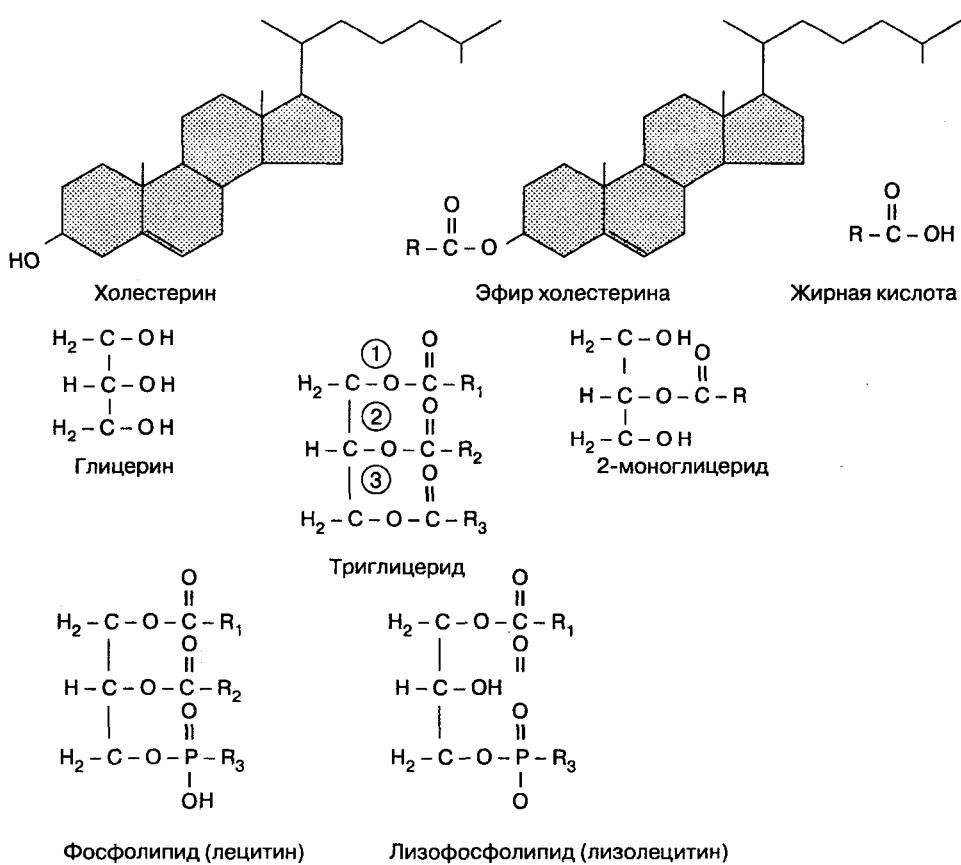
После образования моносахаридов начинается их абсорбция. Глюкоза и галактоза транспортируются в энтероцит вместе с  $\text{Na}^+$  через  $\text{Na}^+/\text{глюкоза}$ -транспортер; всасывание глюкозы значительно возрастает в присутствии натрия и нарушается в его отсутствие. Фруктоза, по-видимому, поступает в клетку через апикальный участок мембранны путем диффузии. Галактоза и глюкоза выходят через базолатеральный участок мембранны с помощью переносчиков; механизм выхода фруктозы из энтероцитов менее изучен. Моносахариды поступают через капиллярное сплетение ворсинок в воротную вену.

### Всасывание жиров

Жиры в пище состоят в основном из триглицеридов, фосфолипидов (лецитина) и холестерина (в виде эфиров) (рис. 6-17). Для полноценного переваривания и всасывания жиров необходимо сочетание нескольких факторов: нормальная работа печени и желчевыводящих путей, наличие панкреатических ферментов и щелочного pH, нормальное состояние энтероцитов, лимфатической системы кишечника и функциональной кишечно-печеночной циркуляции. Нарушение любого из этих компонентов приводит к нарушению всасывания жиров и стеаторее.

В основном переваривание жиров происходит в тонкой кишке. Однако начальный процесс липолиза может проходить в желудке под действием желудочной липазы, вырабатываемой в дне желудка, при оптимальном значении pH 4–5. Липаза желудка расщепляет триглицериды до жирных кислот и диглицеридов. Она устойчива к воздействию пепсина, однако разрушается под действием протеаз поджелудочной железы в щелочной среде двенадцатiperстной кишки, ее активность снижается только под действием солей желчных кислот. Желудочная липаза имеет небольшое значение по сравнению с панкреатической липазой, хотя обладает некоторой активностью, особенно в антравальном отделе, где при механическом перемешивании химуса образуются мельчайшие жировые капли, что повышает площадь поверхности для переваривания жиров.

После попадания химуса в двенадцатiperстную кишку происходит дальнейший липолиз, включающий несколько последовательных стадий. Сначала триглицериды, холестерин, фосфолипиды и продукты расщепления липидов желудочной липазой сливаются в мицеллы под действием желчных кислот; мицеллы стабилизируются фосфолипидами и моноглицеридами в щелочной среде. Затем колипаза, секретируемая поджелудочной железой, воздействует на мицеллы и служит точкой приложения действия панкреатической липазы. В отсутствие колипазы панк-

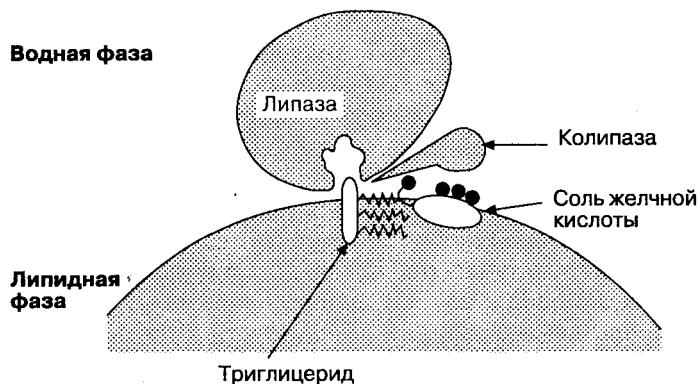


**Рис. 6-17. Структуры липидов. (R = алкильные цепи разной длины)**

реатическая липаза обладает слабой липолитической активностью. Связывание колипазы с мицеллой улучшается в результате воздействия панкреатической фосфолипазы А<sub>2</sub> (ФЛА<sub>2</sub>) на лекитин мицелл. В свою очередь, для активации ФЛА<sub>2</sub> и образования лизолекитина и жирных кислот необходимо наличие солей желчных кислот и кальция. После гидролиза лекитина триглицериды мицелл становятся доступными для переваривания. Затем панкреатическая липаза прикрепляется к соединению колипаза-мицелла (рис. 6-18) и гидролизует 1 и 3-связи триглицеридов, образуя 2-моноглицерид и жирную кислоту. Оптимальный pH для панкреатической липазы составляет 6.0–6.5. Другой фермент – панкреатическая эстераза – гидролизует связи холестерина и жирорастворимых витаминов с эфирами жирной кислоты. Основными продуктами расщепления липидов под действием панкреатической липазы (ФЛА<sub>2</sub>) и эстеразы являются жирные кислоты, 2-моноглицериды, лизолекитин и холестерин (неэтерифицированный).

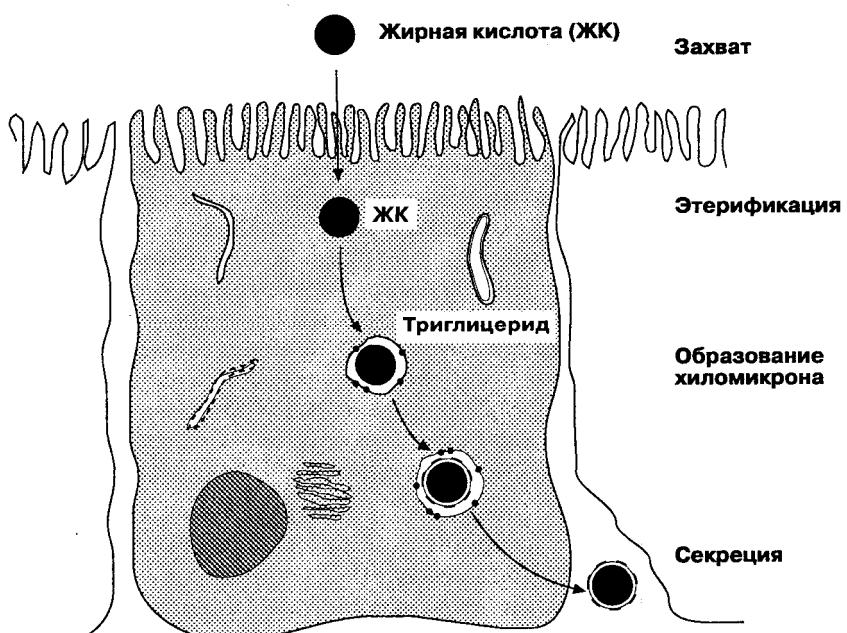
Скорость поступления гидрофобных веществ в микроворсинки зависит от их солюбилизации в мицеллах в просвете кишки.

Жирные кислоты, холестерин и моноглицериды поступают в энteroциты из мицелл путем пассивной диффузии (рис. 6-19); хотя жирные кислоты с длинной цепью могут переноситься и с помощью поверхностного связывающего протеина. Поскольку эти компоненты жирорастворимы и гораздо мельче, чем непереварен-



**Рис. 6-18.** Взаимодействие панкреатической липазы и комплекса колипаза-мицелла для гидролиза триглицеридов. (По: Sleisenger M. H., Fordtran J. S., eds. Gastrointestinal Disease, 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1993; 1:984.)

ные триглицериды и эфиры холестерина, они легко проходят через мембрану энteroцита. В клетке жирные кислоты с длинной цепью и холестерин переносятся связывающими протеинами в гидрофильной цитоплазме к эндоплазматическому ретикулуму (ЭР). Холестерин и жирорастворимые витамины переносятся стерольным белком-переносчиком к гладкому ЭР, где холестерин реэтерифицируется ацил-КоА-холестериналтрансферазой. Жирные кислоты с длинной цепью транспортируются через цитоплазму специальным белком, степень их поступления в шероховатый эндоплазматический ретикулум зависит от количества жиров в пище. При голодаании (мало жиров) жирные кислоты соединяются с глицерин-3-фосфатом, образовавшимся при метаболизме глюкозы, для ресинтеза триглицеридов в шероховатом цитоплазматическом ретикулуме. При добавлении жиров в диету синте-



**Рис.** 6-19. Транспорт липидов в энteroцит. (По: Isselbacher K. J. Biochemical reports of lipid malabsorption. Fed. Proc. 26: 1420, 1967; Johnson L. R., ed. Physiology of Gastrointestinal Tract, 2nd cd. New York: Raven Press, 1987: 1530.)

тический процесс переключается в гладкий ЭР, где образуются триглицериды из 2-моноглицеридов и жирных кислот. Лизолецитин, являющийся водорастворимым продуктом действия ФЛАЗ, может при наличии большого количества жиров преобразовываться в лецитин, взаимодействуя с жирными кислотами. При голодании лизоцетин, как и жирные кислоты, соединяется с глицерин-3-фосфатом с образованием конечной формы лецитина.

После ресинтеза эфиров холестерина, триглицеридов и лецина в ЭР они образуют липопротеины, соединяясь с аполипопротеинами, синтезируемыми в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме энteroцитов. Липопротеины делят по размеру, по содержанию в них липидов и по типу аполипопротеинов, входящих в их состав. Хиломикроны и липопротеины очень низкой плотности имеют больший размер и состоят в основном из триглицеридов и жирорастворимых витаминов, тогда как липопротеины низкой плотности имеют меньший размер и содержат преимущественно этерифицированный холестерин. Липопротеины высокой плотности – самые маленькие по размеру и содержат главным образом фосфолипиды (лецитин). Дефицит аполипопротеинов нарушает транспорт липидов. При абеталипопротеинемии (состояние, при котором отсутствует необходимый для образования хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности апо-В-протеин) наблюдается переполнение энteroцитов жирами, нарушение всасывания жиров и неврологические расстройства, связанные с дефицитом витамина Е. Сформированные липопротеины выходят через базолатеральную мембрану в везикулах, далее они поступают в лимфатический сосуд. Жирные кислоты с короткой цепью, содержащей менее 12 атомов углерода, могут прямо поступать в систему воротной вены из энteroцитов без образования триглицеридов. Жирные кислоты с короткой цепью образуются под действием микроорганизмов из непереваренных в толстой кишке углеводов и являются важным источником энергии для колоноцитов.

## Всасывание витаминов и минеральных веществ

**Фолиевая кислота.** Биологически активная форма фолиевой кислоты – тетрагидрофолиевая – важнейший компонент в реакциях "одноуглеродного" переноса при синтезе нуклеиновой кислоты тимицина из дезоксиуридина. Дефицит фолиевой кислоты приводит к развитию макроцитарной анемии. Фолаты содержатся в зеленых овощах и фруктах и поступают в виде птероилполиглутамата. Всасывание происходит в основном в тощей кишке (рис. 6-20). Птероилполиглутамат гидролизуется в мономеры птероилглутамата ферментом микроворсинок – конъюгазой и переносится в клетку специальным белком, имеющим максимальную активность при pH со значением 5.5–6.0. Внутри энteroцита птероилглутамат укорачивается, метилируется и превращается в 5-метилтетрагидрофолиевую кислоту, которая покидает клетку через базолатеральный участок мембранны с помощью переносчика и поступает сначала в капиллярное сплетение ворсинки, а затем в печень через воротную вену.

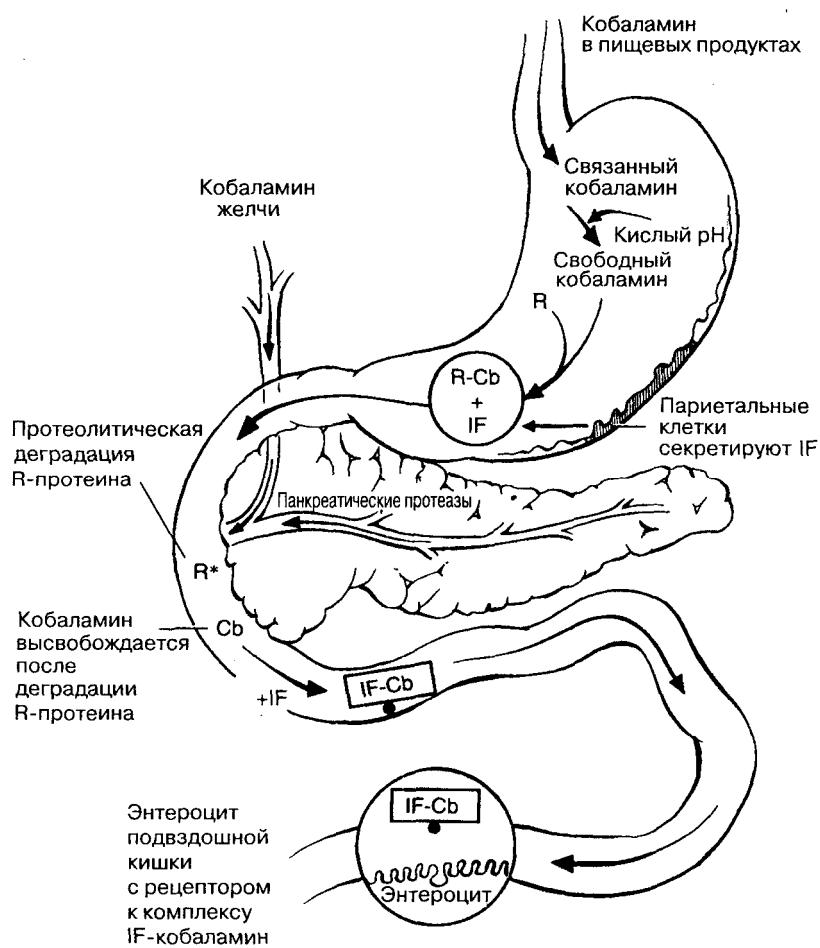
**Витамин B12.** Витамин B12 (цианкобаламин) является коэнзимом для метаболизма аминокислот. Дефицит витамина B12, благодаря имеющимся в печени запасам, возникает обычно через 1–3 года после нарушения его поступления. Возникновение дефицита приводит к развитию макроцитарной анемии и дегенерации нервных волокон. Витамин B12 входит в состав пищи только животного происхождения и полностью отсутствует в растительной пище. В желудке, высвободившись из пищи под действием соляной кислоты, витамин B12 соединяется с R-белком слюны. После расщепления в двенадцатиперстной кишке R-белка панкреатическими



**Рис.** 6-20. Места всасывания витаминов и минеральных веществ в тонкой кишке. (По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995; 1: 479.)

протеазами витамин B12 связывается с внутренним фактором (ВФ), вырабатываемым париетальными клетками желудка (рис. 6-21). Щелочная среда в двенадцатиперстной кишке усиливает связь ВФ–B12, в результате чего витамин B12 становится устойчивым к действию протеолитических ферментов. Молекула ВФ–B12 затем абсорбируется в подвздошной кишке с помощью специальных рецепторов в присутствии ионов кальция. Механизм захвата витамина B12 энтероцитом неизвестен, однако, выйдя из энтероцита, витамин B12 в крови соединяется с белком-переносчиком транскобаламином II и поступает в воротный кровоток печени.

**Железо.** Железо является кофактором для синтеза гемоглобина, миоглобина и порфиринов. Оно поступает в организм в составе пищи животного (геминовое железо) или растительного (негеминовое железо) происхождения. Геминовое железо непосредственно всасывается в двенадцатиперстной кишке и в проксимальном отделе тощей кишки. Негеминовое железо поступает преимущественно в виде трехвалентных ионов ( $\text{Fe}^{3+}$ ) и не растворимо в щелочной среде тонкой кишки. В



**Рис. 6-21.** Последовательные стадии всасывания кобаламина (Cb). R обозначает R-белок; IF — внутренний фактор. (По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995; 1: 470.)

желудке кислота переводит трехвалентное железо в двухвалентное ( $Fe^{2+}$ ), которое растворяется в щелочной среде и поэтому легко всасывается. Всасывание не-геминового железа зависит от компонентов пищи, которые могут солюбилизировать железо (витамин С) или прочно соединяться с ним (фосфаты, растительные белки). Микроворсинки энteroцитов двенадцатиперстной кишки имеют высокоаффинные рецепторы для транспорта железа в клетку. Кроме того, в клетке, по-видимому, существует несколько связывающих железо белков, пока еще не выделенных. Затем железо выходит из клетки в капиллярное сплетение ворсинок. В крови железо связывается с трансферрином — белком, имеющим два железосвязывающих участка. В тканях железо накапливается в виде ферритина — молекулы, связывающей до 4500 атомов железа.

**Витамины А, Д, Е, К.** Эти витамины являются жирорастворимыми и всасываются приблизительно также, как и пищевые жиры. Полноценное всасывание зависит от образования мицелл, наличия щелочного значения pH и от состояния лимфатической системы кишечника. Всасывание происходит преимущественно в тощей кишке.

Витамин А необходим для роста и дифференцировки клеток и является предшественником зрительного пигмента — родопсина. Дефицит витамина А приводит к ксерофтальмии — синдрому, вызывающему необратимую слепоту. Источниками витамина А являются пигмент  $\beta$ -каротин, которым богаты свежие овощи, и ретиниловые эфиры, содержащиеся в мясе. Путем пассивной диффузии  $\beta$ -каротин поступает в энteroцит, который расщепляет  $\beta$ -каротин на две молекулы ретинальдегида и превращает ретинальдегид в ретинол. Ретиниловые эфиры, основным источником которых являются пищевые продукты животного происхождения, расщепляются до ретинола панкреатической эстеразой и также поступают в энteroцит путем пассивной диффузии. В клетке ретинол связывается со специальным клеточным ретинолсвязывающим белком II и реэтери-

фицируется ацетил-КоА-ретинолацилтрансферазой до ретиниловых эфиров. Этот процесс аналогичен механизму всасывания холестерина. Ретиниловые эфиры встраиваются в липопротеины хиломикронов и поступают в лимфатическую систему.

Витамин D регулирует всасывание кальция в тонкой кишке. Его дефицит приводит к развитию ра�ахита и остеомаляции, к нарушению минерализации костей. Витамин D синтезируется в коже под действием ультрафиолета из 7-дигидрохолестерина. Кроме того, витамин D поступает с пищей, после чего (эргоальфа- и -бета-гидроксиферол) абсорбируется энтероцитами и в составе хиломикронов покидает их. Поступивший витамин D находится в неактивной форме, пока не произойдет его гидроксилирование в печени и почках.

Витамин Е необходим для клеточных мембран в качестве антиоксиданта, особенно важно его действие для нервной ткани. Дефицит витамина Е сочетается с прогрессирующими неврологическими нарушениями, проявляющимися в виде мозжечковых расстройств. Наиболее активная форма витамина Е – а-токоферол, а его основными источниками являются овощи и хлебные продукты. В тонкую кишку витамин Е поступает в виде эфиров и гидролизуется до неэтерифицированной формы панкреатической эстеразой. Затем витамин Е абсорбируется по принципу механизма пассивной диффузии, встраивается в хиломикроны и с ними попадает в лимфатическую систему.

Витамин K является кофактором для  $\gamma$ -карбоксилирования глутаминовой кислоты, что необходимо для синтеза факторов свертывания крови II, VII, IX, X и антикоагулянтов – протеинов C и S, в печени. Дефицит витамина K приводит к нарушению свертывания крови (в коагулограмме основным признаком является увеличение протромбинового времени). Витамин K синтезируется в кишечнике микроорганизмами, а также поступает в организм с растительной пищей (зеленые овощи). Как и другие жирорастворимые витамины, витамин K абсорбируется путем пассивной диффузии и попадает в лимфатическую систему в составе хиломикронов.

## Признаки и симптомы мальабсорбции

Мальабсорбция представляет собой синдром, который сочетает симптомы, включающие диарею, потерю массы тела, белковую недостаточность и признаки гиповитаминоза. Выраженность каждого симптома зависит от степени дефицита питания, а также от того, в каком органе произошли наибольшие нарушения биохимических процессов. Поэтому клинические проявления мальабсорбции разнообразны: от отсутствия видимых симптомов (или наличия легких признаков гиповитаминоза) до выраженной потери массы тела и стеатореи.

### Диарея

Диарея при мальабсорбции развивается преимущественно по принципу осмотического механизма, однако при некоторых общих заболеваниях тонкой кишки может присоединяться и секреторный компонент. Клинически по характерным признакам обнаруживается дефицит углеводов и жиров. Нарушения всасывания белков не так заметны (за исключением умеренного дефицита при наличии наследственного нарушения всасывания определенных аминокислот). При голодании, в отличие от истинной секреторной диареи, диарея при мальабсорбции уменьшается.

Осмотическая диарея является характерным признаком нарушения всасывания углеводов, так как наличие в просвете кишечника непереваренных и невсосавшихся углеводов за счет их осмотической активности способствует выходу в просвет кишки воды. Более того, когда углеводы попадают в толстую кишку, они метаболизируются бактериями до жирных кислот с короткой цепью, повышающих осмоляльность содержимого толстой кишки, что также сопровождается выходом воды в просвет кишечника. Жирные кислоты с короткой цепью абсорбируются колоноцитами, и это несколько снижает осмоляльность в просвете кишки. Однако, если поступление углеводов в толстую кишку превышает способность ее колоноцитов абсорбировать жирные кислоты, то в просвете кишки может накапливаться избыточное количество воды, что приведет к диарее.

стую кишку превышает способность микроорганизмов их метаболизировать, углеводы остаются в просвете кишки как осмотически активные вещества. Жирные кислоты с короткой цепью являются органическими анионами, что, соответственно, приводит к повышению содержания катионов и дальнейшему увеличению осмоляльности в просвете кишечника, а также поступлению туда воды. Нарушение всасывания углеводов часто сочетается с метеоризмом из-за ферментативного расщепления углеводов микроорганизмами.

Стеаторея является признаком нарушения всасывания жиров и может быть связана со снижением секреции желчи или сока поджелудочной железы, поражением энteroцитов или обструкцией лимфатических путей. Стеаторея – характерный признак общего синдрома мальабсорбции, более значимый, чем нарушение всасывания белков или углеводов. В толстой кишке бактерии гидролизируют непереваренные жиры, что повышает проницаемость клеток и стимулирует активную секрецию анионов колоноцитами. В результате объем каловых масс увеличивается, стул становится светлее и приобретает очень неприятный запах. Стул содержит много жиров. Часто он плохо смывается и плавает в унитазе. Это происходит из-за наличия в нем газов, выработанных бактериями из невсосавшихся углеводов. Стеаторея развивается, если более 100 см подвздошной кишки резецировано или имеет нарушенную функцию, поскольку при этом возникает дефицит желчных кислот из-за нарушения их всасывания в подвздошной кишке, который печень не в состоянии восполнить. Если поражается менее 100 см подвздошной кишки, то потери желчных кислот обычно восполняются посредством синтеза в печени, однако повышение содержания в толстой кишке желчных кислот стимулирует секрецию электролитов и воды колоноцитами, что вызывает диарею.

Заболевания, при которых поражается слизистая оболочка тонкой кишки, также вызывают диарею с секреторным компонентом. Например, при повреждении кончиков ворсинок, оставшиеся интактными крипты компенсаторно гиперплазируются. Недифференцированные клетки крипты не имеют необходимых дисахаридаз и пептидаз или натрийсвязанных транспортеров, служащих для абсорбции ряда веществ. Клетки также теряют  $\text{Na}^+$ ,  $\text{H}^+$ -антиторт и  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ -антиторт на апикальных участках мембран энteroцитов. Однако эти клетки остаются способными секретировать хлор, благодаря наличию  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы и  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ -котранспортера. Общим результатом является нарушение абсорбции натрия и воды и усиленная секреция осмотически активных хлоридов, приводящая к секреторной диарее.

## Снижение массы тела

Причины снижения массы тела при мальабсорбции различны. Характерные для мальабсорбции длительные заболевания слизистой оболочки кишечника вызывают анорексию и, как следствие, общее истощение. При нарушении всасывания питательных веществ в желудочно-кишечном тракте органы начинают использовать запасы жиров и белков организма, что приводит к уменьшению массы тела. Поступление питательных веществ из-за мальабсорбции не соответствует потере запасов, возникает отрицательный баланс между поступлением и потреблением калорий. Несмотря на компенсаторную гиперфагию, у больных наблюдается потеря массы тела.

## Потеря белков

В норме экскреция белка в просвет кишечника либо отсутствует, либо очень мала (может быть незначительный катаболизм структурных белков). При мальабсорбции нормальный барьер слизистой оболочки кишечника либо отсутствует, либо поврежден, что приводит к выходу белков из интерстициального пространства через энteroцит в просвет кишечника. Альбумины, как главные белки плазмы крови, при этом теряются через стенку кишечника быстрее, чем могут быть синтезированы в печени. Более того, нарушаются всасывание аминокислот, а значит, и сам процесс синтеза альбуминов. Как следствие гипопротеинемии появляются отеки и асцит. Обструкция лимфатических сосудов независимо от повреждения слизистой оболочки способствует потере белков через кишечник за счет повышения гидростатического давления и увеличения интерстициального пространства. Это давление может превысить

устойчивость барьера энteroцитов, вызывая выход лимфы и белков в просвет кишечника.

## Дефицит витаминов

Всасывание жирорастворимых витаминов А, D, Е и К происходит по таким же механизмам, как и жиров пищи. Нарушения образования мицелл, отсутствие щелочной среды в просвете кишечника, нарушение метаболизма в энteroцитах и лимфооттока приводят к нарушению всасывания. Поскольку основное место абсорбции – тощая кишка, то поражение слизистой оболочки именно этой области приводит к нарушению всасывания витаминов. Для всасывания жирорастворимых витаминов наличие панкреатической липазы не является обязательным, поэтому при панкреатической недостаточности редко наблюдается выраженный дефицит витаминов.

Нарушение всасывания фолатов встречается при заболеваниях тощей кишки, так как в ней на апикальной мемbrane энteroцитов имеется фермент конъюгата. Потеря неповрежденных энteroцитов исключает нормальный метаболизм фолатов и образование 5-метилтетрагидрофолиевой кислоты (многие препараты, такие как метотрексат, способны нарушить образование тетрагидрофолиевой кислоты). Это приводит к нарушению всасывания фолатов.

Для всасывания витамина В12 необходимо наличие внутреннего фактора и интактного состояния слизистой оболочки подвздошной кишки. Нарушения образования соединения ВФ–В12 в двенадцатиперстной кишке (панкреатическая недостаточность, низкий pH в просвете кишки, снижение уровня ВФ) или связывания ВФ–В12 в подвздошной кише (резекция или воспаление) приводят к нарушению всасывания витамина В12.

Железо абсорбируется в виде геминового или негеминового железа. Нарушение перевода железа из трехвалентного в двухвалентное, вызванное снижением кислотности желудочного сока или развитием дуоденита, а также быстрым сбросом химуса, может приводить к нарушению всасывания. Поскольку геминовое железо всасывается лучше негеминового, его прием препятствует развитию железодефицита в этих случаях.

## Клинические корреляции

### **Экзокринная панкреатическая недостаточность**

Наиболее частая причина экзокринной панкреатической недостаточности – хронический панкреатит, являющийся, как правило, следствием алкоголизма. Развитие хронического панкреатита обычно постепенное, поэтому ранняя диагностика часто затруднена. Со временем заболевание прогрессирует, возникает серьезное повреждение поджелудочной железы. При потере экзокринной функции поджелудочной железы нарушение всасывания жиров и белков наблюдается в 90 % случаев. Нарушение всасывания белков возникает из-за недостаточной секреции трипсиногена, химотрипсина, прозластизы и прокарбоксипептидаз А и В. Снижение секреции липазы происходит раньше нарушения секреции протеаз, поэтому развивается стеаторея. Нарушение всасывания углеводов наблюдается редко вследствие больших резервных возможностей амилазы; реальный дефицит углеводов возникает при снижении секреции амилазы более чем на 97 %. Нарушение секреции бикарбонатов поджелудочной железой еще больше ограничивает переваривание липидов за счет инактивации липазы и нарушения образования мицелл из-за преципитации желчных кислот. При снижении экскреторной функции поджелудочной железы нарушается также и всасывание витамина В12. Связь R-белок–В12 расщепляется в щелочной среде кишечника, позволяя ВФ связаться с витамином В12. Трипсин гидролизует R-белок и бикарбонаты, секретирующиеся поджелудочной железой, ускоряет связывание ВФ–В12. При снижении секреции бикарбонатов нарушается всасывание витамина В12.

## **Недостаточность желчных кислот**

### **Заболевания печени**

При многих заболеваниях печени повреждаются гепатоциты и нарушается их функция. Поскольку желчь секретируется гепатоцитами, ее образование уменьшается при циррозах печени или хронических гепатитах. Хотя снижение синтеза несколько ограничивает общий пул циркулирующих желчных кислот, стеаторея развивается все-таки редко, чаще наблюдаются более легкие степени нарушения всасывания жиров.

## **Обструкция желчевыводящих путей**

Наличие камней в желчном пузыре или рака головки поджелудочной железы может уменьшить проходимость желчных протоков и выделение желчи в просвет двенадцатиперстной кишки, что сопровождается развитием желтухи. Как и при хронических заболеваниях печени, степень нарушения всасывания жиров обычно легкая и не приводит к стеатореи.

### **Дисбактериоз**

При этом синдроме небольшое количество (до  $10^5$  микробов/мл) нормальной грамположительной аэробной флоры замещается большим количеством грам-отрицательных микроорганизмов (*Escherichia coli*) и анаэробной флоры (*Clostridia* и *Bacteroides*). Чрезмерный рост микроорганизмов наблюдается при снижении моторики кишки (склеродермия, сахарный диабет), частичной обструкции тонкой кишки (постхирургические стриктуры, болезнь Крона), дивертикулах тонкой кишки и уменьшении секреции желудочного сока. При снижении кислотности желудочного сока количество бактерий в тонкой кишке значительно возрастает. При этом синдроме они не повреждают слизистую оболочку, а остаются в просвете кишки. Типичным признаком дисбактериоза является возникновение диареи. Микроорганизмы в просвете кишки деконъюгируют и дегидроксилируют желчные кислоты, что приводит к нарушению образования мицелл, а следовательно, и всасывания жиров. Некоторые анаэробные микроорганизмы непосредственно разрушают дисахариазы микроворсинок, вызывая нарушение всасывания углеводов. В присутствии бактерий снижается активность энтерокиназы, что приводит к недостаточной активации панкреатических протеаз, нарушению начальных этапов переваривания белков. Микроорганизмы в кишечнике конкурентно потребляют витамины и аминокислоты. За счет такого конкурентного всасывания комплекса ВФ– В12 дисбактериоз приводит к дефициту витамина В12, что снижает его абсорбцию в подвздошной кишке. Вследствие нарушения образования мицелл нарушается и всасывание витаминов А, Д, Е, К, хотя дефицит витамина К возникает редко из-за его синтеза микрофлорой кишечника. Железодефицитная анемия развивается скорее вследствие хронических кишечных кровотечений, а не из-за нарушения всасывания. Однако, если причиной дисбактериоза является развитие ахлоргидрии, нарушение всасывания негеминового железа может привести к возникновению дефицита железа.

## **Заболевания / Резекция подвздошной кишки**

Подвздошная кишка очень важна для кишечно-печеночной циркуляции желчных кислот и всасывания витамина В12. Кроме того, в ней продолжают всасываться пита-

тельные вещества и вода. Тяжелое воспаление или структуры подвздошной кишки, типичные, например, для болезни Крона, могут быть причиной резекции участка кишки с целью ликвидации обструкции. Фистулы между петлями тонкой и толстой кишки нередко вызывают трансмуральное воспаление, приводя к сбросу питательных веществ минуя большие сегменты кишечника. При резекции более 50 см подвздошной кишки наблюдается дефицит витамина В12 из-за потери рецепторов к комплексу ВФ-В12. Длина пораженного или резецированного участка подвздошной кишки определяет причину диареи: либо из-за неабсорбированных желчных кислот, либо неабсорбированных жиров. При поражении более 100 см подвздошной кишки мальабсорбция и стеаторея возникают вследствие снижения пула солей желчных кислот. Если степень вовлеченности в патологический процесс подвздошной кишки меньше, то печень может компенсировать потери солей желчных кислот, и это предотвращает нарушение всасывания жиров. Однако наличие желчных кислот в толстой кишке стимулирует секрецию электролитов и воды в ней, что приводит к диарее. Оба нарушения связаны с недостаточностью кишечно-печеночной рециркуляции желчи.

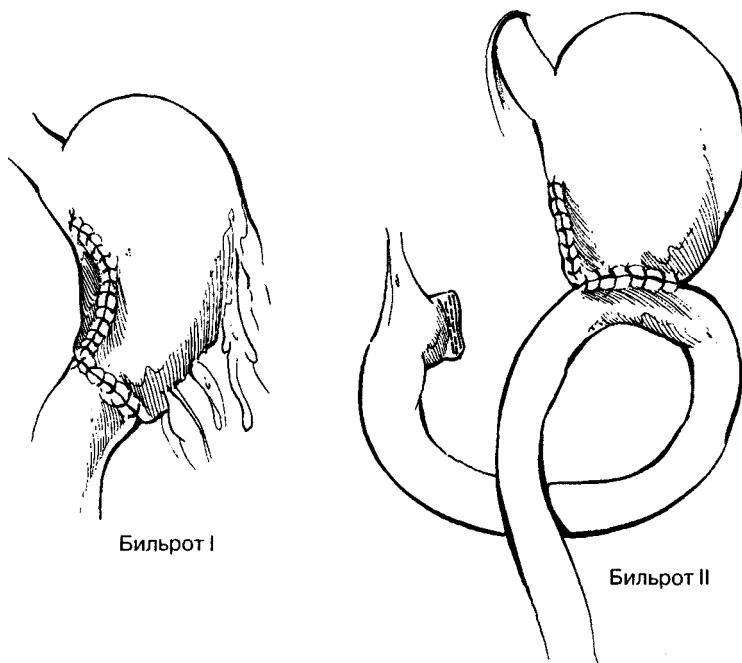
## Нарушения функций желудка

### Постгастрэктомический синдром

Демпинг-синдром и вызванный мальабсорбией дефицит нутриентов являются следствием постгастрэктомических нарушений желудка. Суть гастрэктомии состоит в удалении части желудка (центрального отдела или части тела желудка) с последующим наложением анастомоза с двенадцатиперстной кишкой (операция Бильрот I) или с петлей тощей кишки (операция Бильрот II). Обычно подобная операция выполняется при рефрактерной к терапии язве или раке желудка (рис. 6-22). Появление демпинг-синдрома обусловлено быстрым продвижением гиперосмолярной пищи в тонкую кишку в связи с отсутствием последовательного проведения сократительной волны от центрального отдела желудка к пилорическому отделу и к двенадцатиперстной кишке. Вода пассивно переходит из плазмы в гиперосмолярную среду кишечника, вызывая системную гиповолемию. Увеличение объема жидкости в просвете кишки стимулирует ее моторику и выделение вазоактивных веществ (серотонина и вазоактивного институционального пептида), которые вызывают вазодилатацию. Это может привести к ортостатической гипотензии или к обмороку. Ускоренная абсорбция углеводов приводит к гипергликемии, которая сопровождается гиперинсулинемией. Избыточное количество выделившегося инсулина способствует быстрой утилизации глюкозы плазмы, что приводит к развитию гипогликемии. Поэтому пациенты с демпинг-синдромом жалуются на слабость, потливость, тахикардию.

После гастрэктомии часто наступают мальабсорбция и мальдигестия. Снижение выработки соляной кислоты приводит к нарушению перехода железа  $\text{Fe}^{3+}$  в железо  $\text{Fe}^{2+}$ , что необходимо для нормальной абсорбции. Более того, при операции Бильрот II накладывают анастомоз, полностью обходящий двенадцатиперстную кишку, в которой всасывается наибольшее количество железа, поэтому употребление гемсодержащих продуктов с пищей не корректирует мальабсорбцию. Снижение

**Рис. 6-22. Анастомозы по Бильрот I (слева) и Бильрот II (справа).** (По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Po-well D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995; 2: 1524.)



выработки соляной кислоты в желудке приводит к избыточной колонизации ЖКТ бактериями. При операциях с обходом двенадцатиперстной кишки полностью устраняется растяжение кишечной стенки химусом, вследствие чего происходит снижение выработки холецистокинина и секретина и уменьшается билиарная и панкреатическая секреции. У пациентов с гастроэзоностомой поступление пищи в кишечник предшествует выделению панкреатического секрета и желчи, что приводит к развитию синдрома мальдигестии. Способность вырабатывать внутренний фактор (в норме он вырабатывается париетальными клетками тела и фундального отдела желудка) не теряется, т. к. при хирургической операции обычно удаляются только дистальные отделы желудка. Но у больных после гастрэктомии часто развивается хронический гастрит, атрофия желудочного эпителия, что, в конце концов, ведет к снижению выработки внутреннего фактора и, следовательно, к снижению абсорбции витамина В12.

### Злокачественная анемия/Ахлоргидрия

Злокачественная анемия – это наследственное заболевание, характеризующееся ахлоргидрией, атрофическим гастритом и макроцитарной анемией, вызванной дефицитом витамина В12. Кроме того, данное заболевание сопровождается атрофией фундальных желез с потерей париетальных клеток. Характерным для злокачественной анемии является наличие аутоантител к париетальным клеткам и антител, блокирующих внутренний фактор Кастла, что свидетельствует о склонности таких больных к аутоиммунным заболеваниям. Ахлоргидрия вызывает компенсаторную гиперсекрецию гастрэна в антральном отделе желудка. Таким образом, отсутствие соляной кислоты приводит к железодефицитной анемии, а снижение выработки внутреннего фактора – к В12-дефицитной анемии.

### Ваготомия

Стволовая ваготомия устраняет стимулирующее действие блуждающего нерва на выработку соляной кислоты у пациентов с рефрактерной язвенной болезнью, но не денервирует весь желудок. При этом, несмотря на замедление продвижения твердой пищи, характер прохождения жидкости через желудок не меняется. Учитывая нарушение опорожнения желудка, осуществляют его дренирование. При высокоселективной ваготомии (рис. 6-23) рассекаются только ветви, снабжающие тело и фундальный отдел желудка с сохранением антральных ветвей. Это приводит к снижению секреции кислоты при

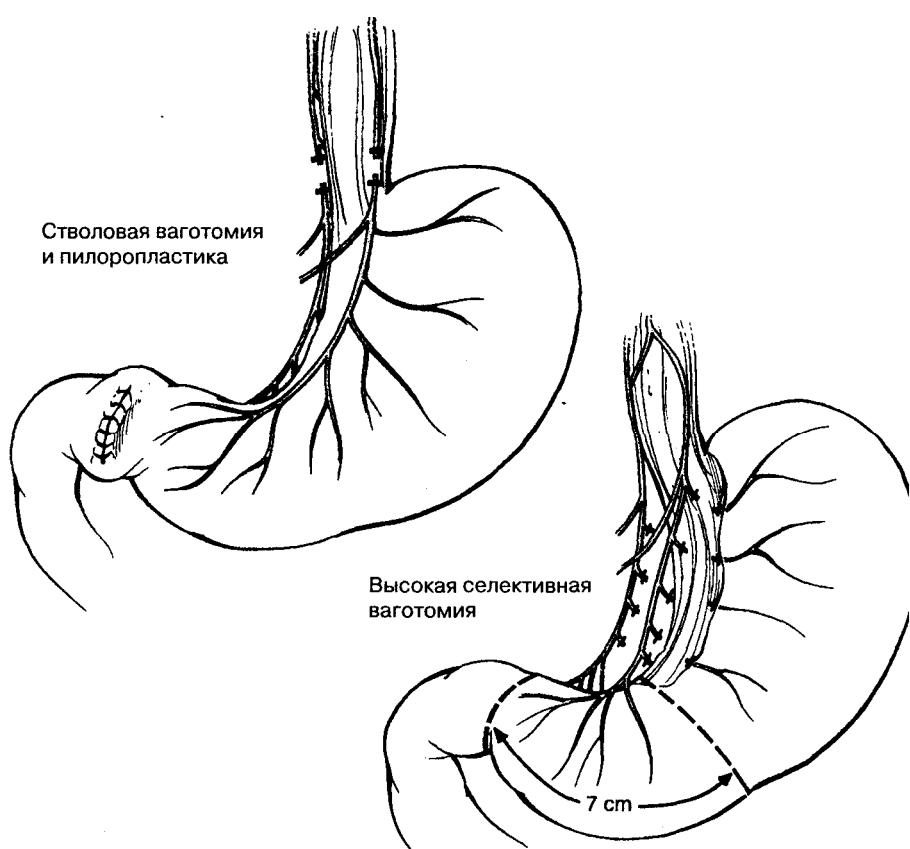
нормальном опорожнении желудка и, следовательно, исключает необходимость дренирования.

Стволовая ваготомия снижает базальную секрецию на 85 % и максимальную секрецию на 50 %. После ваготомии уменьшается чувствительность париетальных клеток к гастрину. Снижение секреции соляной кислоты не приводит к железодефицитной анемии и к избыточному заселению желудка бактериями, т. к. небольшой объем секреции все же сохраняется. Парез желудка на фоне ваготомии в комбинации с дренированием нарушает обработку пищи в антральном отделе желудка и может вызвать появление мальабсорбции, поскольку в кишечник поступает большее, чем в норме, количество пищи.

## Патология слизистой оболочки кишечника

### Целиакия(спру)

Целиакия (глютенчувствительная энтеропатия) – заболевание тонкой кишки, характеризующееся поражением ее слизистой оболочки. Поражение вызывает

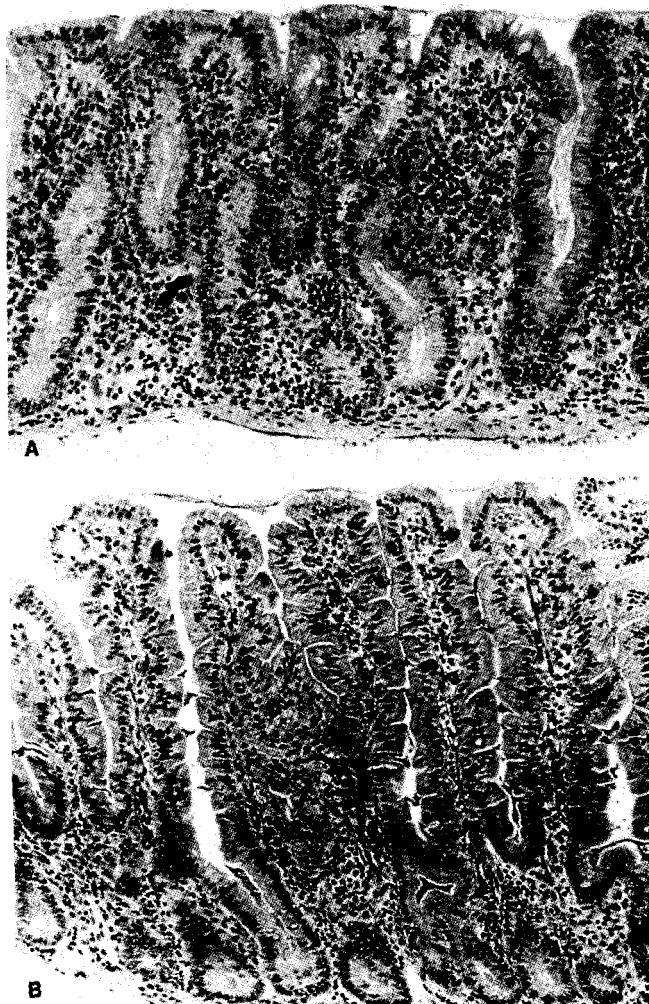


**Рис. 6-23. Типы ваготомии.** (По: Yaniada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein V. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995; 2:1526.)

ся глиадином – компонентом глютена, который содержится в злаковых и бобовых культурах. Заболевание чаще всего проявляется у новорожденных при добавлении каш к молочному питанию. Целиакия может развиваться и у взрослых. В этом случае диагностика заболевания затруднена. Изменения в слизистой оболочке кишки характеризуются потерей ворсинок и наличием большого количества межэпителиальных лимфоцитов (рис. 6-24). Микроскопически энтероциты уплощены, а крипты гиперплазированы. Целиакия начинается в проксимальном отделе кишечника, постепенно распространяясь дистально. Это, по-видимому, связано с тем, что переваривание и абсорбция пищи начинаются в проксимальном отделе. У большинства больных в крови присутствует

вуют антиглиадиновые антитела, титр которых снижается в процессе лечения.

Клиническая картина целиакии идентична проявлениям мальабсорбции, уровень развития которой четко отражает степень поражения слизистой оболочки кишки. При этом больные жалуются на снижение массы тела, метеоризм, вздутие живота и диарею. Диарея при целиакии проявляется по-разному, но чаще – в виде стеатореи. Нарушение усвоения углеводов, белков, жиров связано с разрушением ворсинок. Потеря гидролаз энтероцитами способствует развитию мальабсорбции углеводов, вызывая метеоризм и осмотическую диарею. Вследствие нарушения всасывания жиров происходит гидроксилирование липидов кишечными бактериями,



**Рис. 6-24. Целиакия (спру).**

(А) — характерная слаженная поверхность слизистой оболочки при биопсии: ворсинки атрофичны, крипты удлинены. Собственная пластинка инфильтрирована клетками хронического воспаления, а поверхностный эпителий — лимфоцитами.

(В) — вид слизистой оболочки того же больного после 3-х недель безглютеновой диеты (больной находился на парентеральном питании). Отмечается восстановление ворсинок и уменьшение воспалительной инфильтрации собственной пластинки и поверхностного эпителия. Сравните эти параметры. (По: Yamada T., A1-pers D. H, Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. "1'extbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995; 2: 2863.)

что приводит к гиперсекреции воды клетками кишечника в сочетании со стеатоинфекцией. В тонкой кишке снижается абсорбция воды и электролитов. На этом фоне нарушаются транспорт натрия и секреция хлоридов, что связано с увеличением количества недифференцированных энтероцитов. При целиакии в первую очередь поражаются проксимальные отделы кишки, а это приводит к нарушению абсорбции железа и фолиевой кислоты. Всасывание жирорастворимых витаминов также снижено. Удаление глютена из диеты способствует восстановлению ворсинок и, следовательно, нормализации

зации абсорбции. Отдаленным осложнением целиакии может быть развитие злокачественной лимфомы.

## Тропическая спру

Тропическая спру – спутник многих путешествующих по тропикам. Проявляется диареей, а на поздних стадиях развития – дефицитом общего питания. Этиология заболевания до конца не ясна, но существует мнение, что оно возникает в результате действия токсина, выделяемого в кишечнике аэробной кишечной флорой. Тропическая спру поражает всю тонкую кишку. Микроскопически определяются: удлинение крипта, расширение и укорочение ворсинок, инфильтрация слизистой оболочки клетками, типичными для хронического воспаления. Полное уплощение ворсинок встречается крайне редко.

Поражение слизистой оболочки тонкой кишки нарушает процесс обработки углеводов, жиров и белков энteroцитами, способствуя развитию осмотической диареи и стеатореи. Фолиевый дефицит обусловлен нарушением функции фермента конъюгации, локализованной на микроворсинках, а также мальабсорбией, связанной с патологией микроворсинок и нарушением механизмов продвижения питательных веществ через мембрану энteroцитов. Дефицит витамина В12 возникает значительно позднее, после истощения его запасов. Дефицит фолиевой кислоты и витамина В12 приводит к развитию макроцитарной анемии. Дефицит жирорастворимых витаминов возникает крайне редко, хотя всасывание их снижено. Секреция воды и электролитов нарушена, т. к. поврежден транспортер натрия, а в криптах увеличено число незрелых энteroцитов. При тропической спру диарея, обусловленная желчными кислотами, не развивается, т. к. отсутствуют анаэробные бактерии, способные деконъюгировать желчные соли. Даже при вовлечении в процесс подвздошной кишки печеночно-кишечная циркуляция желчных кислот страдает лишь незначительно. В лечении необходимо использовать фолаты, витамин В12, тетрациклин.

## Ишемическая энтеропатия

Хроническая ишемия брыжейки обычно возникает у больных атеросклерозом из-за закупорки двух из трех главных висцеральных артерий (подвздошной, верхней брыжеечной, нижней брыжеечной). Это заболевание проявляется мигрирующими болями в животе, выраженным похуданием, анорексией, страхом перед едой. Степень мальабсорбции пропорциональна степени повреждения кишечной стенки. Так, при ишемии степень поражения варьирует от повреждения кончиков ворсинок до вовлечения в процесс всей стенки кишки. На первой стадии развития болезни нарушаются проницаемость мембранны и контакты энteroцитов, что приводит к потере белков. В дальнейшем изменяются функция ферментов микроворсинок и механизмы продвижения питательных веществ через мембранны энteroцитов. Лечение заключается в устраниении ишемии и иссечении пораженного участка кишки.

## Лучевая(радиационная)энтеропатия

Радиационная энтеропатия – заболевание, связанное с облучением кишки, например при лечении онкологических заболеваний. Через 2 нед после лучевого поражения возникает острый отек слизистой оболочки, а позднее атрофия ворсинок и утончение слизистой оболочки. Это приводит к появлению диареи, которая прекращается с окончанием курса лучевой терапии. Повреждение стенки кишки усугубляется присутствием желчных кислот и панкреатического секрета. До восстановления энteroцитов (за счет миграции клеток из крипта) может наблюдаться кратковременный дефицит витамина В12, желчных кислот и дисахаридов. Хронические нарушения при лу-

чевой энтеропатии могут проявиться даже через 30 лет. Хроническая лучевая энтеропатия сопровождается мальабсорбией различной степени, но основной проблемой является развитие структур кишечника. Поражение подвздошной кишки, частичное или на большом протяжении, нередко приводит к развитию дефицита витамина В12, нарушению кишечно-печеночного обмена желчных кислот. В связи с этим могут возникнуть стеаторея, либо диарея, вызванная гиперсекрецией воды клетками кишечника. Лечение состоит в проведении симптоматической терапии диареи с восполнением дефицита питательных веществ.

## Другие заболевания

### Непереносимость лактозы

Дефицит лактазы – генетически детерминированное заболевание, проявляющееся снижением активности лактазы в кишечнике с момента рождения и далее в течение жизни. Это заболевание чаще встречается у жителей стран Африки, Азии, Ближнего Востока, а также у чернокожего населения Америки. Недостаточность лактазы наблюдается при многих заболеваниях кишечника. В этом случае нарушается всасывание лактозы, возрастает ее бактериальная ферментация в кишечнике, что вызывает увеличение осмотического давления в просвете кишки и способствует развитию диареи. Исключение лактозы из диеты предотвращает появление диареи.

## Синдром короткой кишки

Синдром короткой кишки возникает после различных операций с резекцией тонкой кишки (травмы, тонкокишечная непроходимость, сосудистые тромбоэмболии, тяжелая форма болезни Крона и др.). Симптомы заболевания зависят от длины сохранившегося участка кишки. Резекция 25 % кишки и более всегда приводит к появлению мальабсорбции. Несмотря на компенсаторные изменения в оставшейся части кишки, возникновение мальабсорбции и специфических дефицитов всасывания нутриентов зависит от локализации места резекции. Возникающая после резекции тонкой кишки гиперсекреция соляной кислоты приводит к повреждению слизистой оболочки кишки, нарушению образования мицелл и функции ферментов поджелудочной железы. Эти эффекты потенцируются гастрином. Резекция проксимального участка тонкой кишки нарушает выделение секретина и холецистокинина в ответ на растяжение кишки, а также желудочную и билиарную секрецию, что вызывает дефицит железа и фолиевой кислоты. Резекция подвздошной кишки вызывает дефицит витамина В12, а в связи с уменьшением площади поверхности слизистой оболочки кишки снижается абсорбция жиров, белков и углеводов. Также возможны выраженная потеря жидкости до 5 л/сут из-за мальабсорбции и нарушения секреции жидкости и развитие дефицита жирорастворимых витаминов. В случае резекции илеоцекального отдела колиформная микрофлора проникает в тонкую кишку и там интенсивно размножается, что усугубляет мальабсорбцию. Но этот избыточный рост бактерий способствует образованию большого количества синтезируемого бактериями витамина K. Нарушение абсорбции в кишечнике связано с более быстрым, чем в норме, пассажем пищи и, следовательно, со снижением продолжительности абсорбции. Поэтому основным проявлением заболевания является диарея, сопровождающаяся дефицитом питательных веществ. Лечение: терапия диареи и заместительная терапия нарушений всасывания.

## Протеинтеряющая энтеропатия

Протеинтеряющая энтеропатия – генерализованное заболевание, проявляющееся выделением белков в кишечник с развитием гипопротеинемии и гипогаммаглобулине-

мии. Выраженность экскреции не зависит от величины молекул белка. Клинически заболевание проявляется отеками тела вследствие выхода альбумина из сосудистого русла. Потеря белка встречается при заболеваниях, развивающихся с обструкцией лимфатических протоков (лимфоангиоэктазия), при которых повышение гидростатического давления вызывает выход лимфы, а следовательно, и белков в просвет кишки. Поражение слизистой оболочки кишки при болезни Крона и спру нарушает целостность эпителиального барьера и позволяет белкам интерстициальной жидкости проходить в просвет кишки. Лечение этих заболеваний обычно устраняет гипопротеинемию.

### **Нарушения моторики**

Избыточное содержание тиреоидного гормона при гипертиреозе уменьшает время прохождения пищи по кишечнику, и следовательно, продолжительность переваривания и абсорбции в нем жиров, что вызывает диарею и стеаторею. Коррекция гипертиреоза восстанавливает моторику.

Считается, что диарея при сахарном диабете носит вторичный характер и связана с диабетической нейропатией. У таких пациентов на фоне нарушения экзо- и эндокринной функций поджелудочной железы развивается стеаторея. Снижение моторики антравального отдела желудка нарушает начальное эмульгирование жиров и также способствует возникновению стеатореи. Нарушение автономной вегетативной регуляции кишечника приводит к кишечному стазу, повышенному размножению бактерий, к деконъюгации желчных кислот, мальабсорбции жиров. В этом случае возможно проведение терапии тетрациклином, но чаще ограничиваются симптоматическим лечением.

Склеродермия (системный склероз) – генерализованное поражение соединительной ткани с дегенеративными и воспалительными изменениями и с исходом в фиброз. Снижение моторики тонкой кишки связано с уменьшением количества гладкомышечных клеток кишечной стенки. Возникает кишечный стаз и повышенное размножение бактерий. В этом случае необходимы коррекция избыточного размножения бактерий и восстановление моторики тонкой кишки.

Амилоидоз – системное заболевание, связанное с отложением внеклеточных депозитов белка амилоида. В процесс вовлекаются многие органы. В ЖКТ амилоид откладывается в гладкомышечной ткани, в сплетениях автономной нервной системы, вызывая нарушение моторики тонкой кишки. Мальабсорбция сочетается со сниженной моторикой кишечника, ишемией, избыточным размножением бактерий. При этом также возникает диарея. В случаях развития вторичного амилоидоза лечение может привести к регрессии заболевания.

### **Клинические тесты**

Данные клинического обследования помогают врачу выявить причину возникновения и степень развития мальабсорбции. У таких больных наблюдается выраженная клиническая картина. Она помогает врачу выбрать эффективные для диагностики методы исследования. Физикальное обследование позволяет выявить нарушения питания: например, хорошо заметны отек и/или истощение. Объем и характер исследований зависит от анамнеза и клинической картины заболевания, данных объективного обследования.

### **Анализы крови**

Альбумин – один из основных белков, продуцируемых печенью, с периодом полураспада в 20 сут. Содержание альбумина в сыворотке крови отражает синтетическую функцию печени при ее заболеваниях, недостаточность поступления питательных веществ, а также потери белка через ЖКТ и мочевыводящие пути. Потеря

белка через ЖКТ может превышать образование белка печенью и приводить к гипоальбуминемии при так называемой белоктеряющей энтеропатии. На уровень содержания альбумина в плазме влияет поступление предшественников синтеза белка, протеинурия, изменения объема циркулирующей крови (с перераспределением белка, например, в брюшную полость при асците). Потеря альбумина из сосудистого русла приводит к снижению внутрисосудистого онкотического давления при сохраненном гидростатическом давлении. Нарушение баланса между онкотическим и гидростатическим давлением способствует развитию отеков. В норме содержание альбумина в сыворотке крови составляет 35–55 г/л.

Преальбумин (транстиретин) представляет собой вырабатываемый печенью гликозилированный белок, используемый для транспорта тиреоидного гормона. Несмотря на название, он не является предшественником альбумина, но имеет сходную с альбумином электрофоретическую активность. Период полувыведения преальбумина составляет 1,9 сут. Его содержание в значительной мере может изменяться при острых болезнях печени, например при интоксикации ацетаминофеном, а также при значительных нарушениях питания. В норме содержание преальбумина в сыворотке крови составляет 160–400 мг/л.

Определение содержания каротина в сыворотке крови удобно для измерения абсорбции витамина А, а также для оценки абсорбции липидов и жирорастворимых витаминов. Однако витамин А отсутствует в печени, и поэтому определение его содержания в крови не дает возможности оценить ее функцию. Уровень каротина в крови 200–800 мкг/л.

Снижение уровня содержания гемоглобина может свидетельствовать об анемии, связанной с мальабсорбией. Средние размеры эритроцитов уменьшаются при железодефицитной анемии и повышаются при В12-дефицитной анемии.

Уровень содержания в крови витамина В12 составляет 200–600 пг/мл. Его снижение отмечается при заболеваниях подвздошной кишки, при повышении кислотности в кишке, при атрофии слизистой оболочки желудка, нарушении активности и содержания фактора Кастла. У больных с болезнью Крона и функциональной недостаточностью поджелудочной железы нет необходимости оценивать уровень содержания в крови витамина В12 при отсутствии макроцитарной анемии.

Снижение уровня содержания в крови фолиевой кислоты свидетельствует о генерализованном поражении слизистой оболочки кишки с последующим развитием мальабсорбции, что может наблюдаться при тропической спру. Уровень содержания фолиевой кислоты в норме составляет 6–15 нг/мл. Определение содержания в крови фолиевой кислоты и витамина В12 имеет большое значение при макроцитарной анемии. Коррекция этой анемии фолатами при дефиците витамина В12 возможна, за исключением пациентов с риском неврологических осложнений. Заместительная терапия должна быть специфичной для каждого вида недостаточности.

Термин "функциональные печеночные пробы" обозначает оценку содержания в крови аспартат- и аланинаминотрансфераз, щелочной фосфатазы и билирубина. Изменения этих показателей свидетельствуют о наличии острого или хронического поражения гепатоцитов либо болезней с билиарной обструкцией. Но изменение уровня содержания в крови сывороточных белков и протромбинового времени лучше оценивает функцию печени. АсАТ и АлАТ являются чувствительными показателями повреждения гепатоцитов при вирусных гепатитах и интоксикациях ацетаминофеном. Нормальный уровень содержания их в крови не превышает 40 МЕ. При хронических заболеваниях печени увеличение АлАТ и АсАТ может быть незначительным, что свидетельствует о небольшом количестве сохранившихся функционирующих гепатоцитов из-за продолжающейся деструкции и гибели клеток. Уровень щелочной фосфатазы в крови повышается при внутри- или внепеченочной обструкции. Паренхиматозные заболевания печени увеличивают активность данных показателей, но оценка уровня щелочной фосфатазы дает возможность дифференцировать гепатоцеллюлярную патологию от обструктивных билиарных заболеваний печени. Билирубин является конечным продуктом деградации гема в гепатоцитах и поступает в кишечник в составе желчи. Наличие билирубина в крови говорит о нарушении обмена из-за повреждения гепатоцитов или обструкции желчных путей.

Пониженный уровень кальция в крови может свидетельствовать о дефиците витамина D, который необходим для абсорбции кальция в кишечнике. Кальций активно всасывается в двенадцатиперстной кишке и пассивно – в остальных отделах тонкой кишки. Генерализованное поражение слизистой оболочки кишечника, а также жирные

кислоты, связывающие ионизированный кальций, препятствуют нормальной его абсорбции и влияют на его уровень в крови.

При мальабсорбции в крови снижается уровень холестерина, несмотря на его внутривеночный синтез. Эфиры холестерина не усваиваются эндоцитами поврежденной слизистой оболочки тонкой кишки и выводятся со стулом.

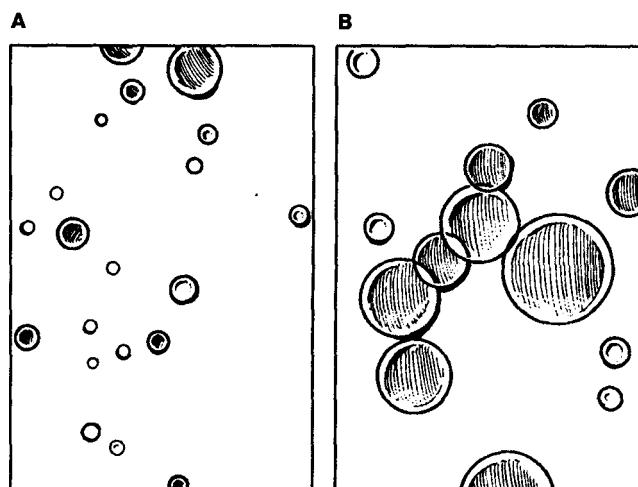
## Выявление жира в стуле

Качественный анализ стула является скрининговым в диагностике мальабсорбции. Перед анализом пациент должен съесть пищу, содержащую не менее 100 г жира. Необходимо также учитывать, что полученный отрицательный результат полностью не исключает наличие мальабсорбции. Свежие каловые массы смешиваются с физиологическим раствором на стекле, затем к полученной суспензии добавляется лимонная кислота. Препарат окрашивается Суданом и нагревается для гидролиза жирных кислот до триглицеридов. У пациентов с мальабсорбцией при проведении световой микроскопии на среднем увеличении определяется множество (более 100) больших жировых капель (рис. 6-25).

При количественном анализе оценивают объем стула и содержание жира в нем. Перед началом процедуры больному также необходимо съесть пищу, содержащую не менее 100 г жира. Стул собирают в течение 72 ч, так как при меньшем времени сбора могут получиться искаженные результаты. В норме содержание жира в стуле составляет 5 г/сут или 6 % от съеденного жира. Это значение увеличивается при мальабсорбции. Объем стула более 1 л в сутки свидетельствует о быстром пассаже пищи по кишечнику, о наличии секреторного компонента или о выраженным поражении слизистой оболочки.

## Водородный дыхательный тест

Определение водорода в выдыхаемом воздухе используется для выявления дисахаридазной недостаточности и избыточного роста числа бактерий. При диагностике лактазной недостаточности принимают 50 г лактозы перорально. Если нарушены ферменты микроворсинок, то лактоза проходит в толстую кишку, где ферментируется бактериями. Водород — один из продуктов ферментации, всасывается в кровь и выделяется при дыхании. Выдыхаемый водород измеряют в течение 3 ч с интервалом в 30 мин. Диагностическим значением является повышение его содержания на 20 ч/млн. Для определения избыточного размножения бактерий используют тест с глюкозой. У таких больных базисный уровень выделяемого водорода превышает норму. Характерным для теста с глюкозой является более раннее



**Рис.** 6-25. Основными показателями положительного результата при исследовании содержания жира в кале являются количество и величина жировых капель. (А) — проба содержит 1 % триглицеридов, что эквивалентно суточной потере жира со стулом 5-6 г/сут. (Б) — проба содержит 5 % триглицеридов, что соответствует потере со стулом 10 г/сут. (По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell U. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1992: 55.)

увеличение выделения водорода, что свидетельствует об усилении процесса ферментации в тонкой кишке. Иногда наблюдается второй пик выделения водорода после поступления остаточного количества глюкозы в толстую кишку.

## D-ксилозный тест

D-ксилозный тест является классическим для оценки абсорбции в тонкой кишке и целостности ее слизистой оболочки. D-ксилоза — это пентоза, абсорбируемая пассивно через неповрежденную слизистую оболочку. Сахар проникает в кровоток и выводится почками. При проведении теста больному дают 25 г ксилозы, растворенной в 500 мл воды, после чего в течение 5 ч собирается моча. Допускается обильное употребление воды. Норма экскреции D-ксилозы через 5 ч составляет 5 г. При заболеваниях почек, когда адекватный сбор мочи невозможен, уровень D-ксилозы в 250 мг/л достигается в течение 1 ч, что свидетельствует о нормальной абсорбции. При мальабсорбции большая часть ксилозы теряется со стулом и не достигает системы кровообращения.

## Рентгенологическое исследование тонкой кишки

Рентгенологическое исследование тонкой кишки с сульфатом бария состоит в получении серии рентгенограмм и используется для ее визуализации. Это динамическое исследование, т. к. снимки производят через одинаковые промежутки времени по мере продвижения бария по кишке. Это может дать информацию о времени прохождения бария по кишечнику, поражении слизистой оболочки, о наличии структуры или опухоли. При подозрении на отклонения от нормы проводится местное рентгенологическое исследование данного участка. Терминальный отдел подвздошной кишки изучают с особым вниманием, т. к. он наиболее часто поражается при болезни Крона.

## Биопсия тонкой кишки

Биопсия тонкой кишки осуществляется при эндоскопическом исследовании специальными щипцами, либо инструментами, вводимыми через рот (капсула Кросби-Кюглера, трубка Рубин-Квентина, капсула Кери). Микроскопия биоптата помогает в диагностике целиакии. При многих других заболеваниях она не показательна. Кроме того, при слепой биопсии трудно бывает локализовать участок поражения, поэтому часто биопсию проводят под эндоскопическим контролем. Несмотря на все трудности, данная методика весьма полезна при диагностике мальабсорбции.

## Тест Шиллинга

Тест Шиллинга используется для оценки всасывания витамина В12. На первом этапе теста перорально вводят витамин В12 с радиоактивной меткой. Через 2 ч парентерально вводят 1000 мг немеченого витамина В12, который замещает введенный ранее меченный витамин В12 и вытесняет его в кровоток, после чего меченный витамин В12 выделяется с мочой. Собирают суточную мочу, в которой измеряют содержание меченого витамина В12 (в норме он выделяется в количестве 10–20 % от введенной дозы). Низкие значения содержания витамина В12 в моче говорят о наличии заболе-

ваний желудка и/или кишечника. Второй этап теста Шиллинга проводят при измененных значениях первого этапа: для этого вводят внутренний фактор Каствла совместно с меченным витамином В12, что способствует оценке абсорбции в терминальном отделе подвздошной кишки или дисфункции поджелудочной железы. Ферменты поджелудочной железы необходимы для расщепления комплекса R-пептид-витамин В12 и для соединения радиоактивного витамина В12 с внутренним фактором. Заболевания почек, неправильный сбор мочи, быстрый бактериальный рост, снижение диуреза нарушают экскрецию витамина В12 и, следовательно, затрудняют интерпретацию теста. В случае отклонений от нормы, полученных во второй фазе теста, при отсутствии заболевания почек проводят антибиотикотерапию, после чего тест повторяют.

## Дыхательный тест для оценки содержания желчных кислот

Этот тест используется для определения дефицита желчных кислот, который может возникать при заболеваниях подвздошной кишки или при повышенном размножении бактерий в кишечнике. В норме 95 % конъюгированных желчных кислот, секретируемых печенью в составе желчи, достигают подвздошной кишки, где происходит их активное всасывание и транспорт для последующей реутилизации печенью. В этом тесте  $^{14}\text{C}$ -гликохолат (конъюгированная с глицином холевая кислота) принимают перорально: в норме только 5 % этого вещества достигает толстой кишки, где происходит деконъюгация гликохолата и метаболизм глицина до  $^{14}\text{CO}_2$ , который и определяется в выдыхаемом воздухе. При избыточном росте кишечной флоры большее количество гликохолата метаболизируется и приводит к повышенному образованию  $^{14}\text{CO}_2$ . Аналогичные процессы происходят при заболеваниях или резекциях кишки, при которых повышается бактериальное расщепление гликохолата до  $^{14}\text{CO}_2$ .

### Бентиромидный тест

С помощью этого теста оценивают экзокринную функцию поджелудочной железы: пациенту перорально назначают 500 мг бентиромида (*N*-бензоил-L-тироэил-парааминонензойная кислота). Химотрипсин поджелудочной железы способствует расщеплению бентиромида и абсорбции парааминонензойной кислоты в тонкой кишке, после чего эта кислота конъюгирует в печени и выводится с мочой. При недостаточности функции поджелудочной железы в течение 6 ч экскретируется с мочой менее 60 % введенной дозы. Заболевания печени, почек, слизистой оболочки кишечника могут быть причиной ложно низких показателей экскреции парааминонензойной кислоты.

## Оценка $\alpha_1$ -антитрипсина в кале

$\alpha_1$ -антитрипсин – это синтезируемый в печени ингибитор сериновой протеазы. При энтеропатиях, сопровождающихся потерей белка, происходит потеря через слизистую оболочку тонкой кишки  $\alpha_1$ -антитрипсина, альбумина и других белков. В отличие от альбумина  $\alpha_1$ -антитрипсин стабилен в присутствии протеолитических ферментов кишечника и поджелудочной железы и выделяется в неизмененном виде с калом. Его используют для измерения потери белка в кишечнике. Кал собирают в течение суток и замораживают до проведения исследования. В норме потеря  $\alpha_1$ -антитрипсина составляет менее 540 мг/л.

## Клинический пример

**Женщина в возрасте 48 лет жалуется на сжимающие боли в области живота, на вздутие живота, жидкий стул, повышенную утомляемость в последние 15 мес. За этот период она похудела на 18 кг. Частота стула у пациентки составляет обычно 3–4 раза в сутки, стул имеет зловонный запах, плохо смывается водой. До заболевания пациентка была здоровым человеком, никогда не госпитализировалась.**

Очевидно, что в настоящее время больная страдает хроническим заболеванием ЖКТ. Вздутие живота, диарея и изменения в стуле свидетельствуют о нарушении всасывания углеводов. Наличие зловонного стула свидетельствует о нарушении всасывания жиров. Похудание также позволяет предположить развитие синдрома мальабсорбции.

**Пациентка выглядит истощенной, пальпация живота – без особенностей, в кале нет скрытой крови. Результаты проведенных тестов не выявили нарушений функции печени, почек; содержание в крови электролитов в пределах нормы. Однако наблюдалось снижение уровня альбумина в крови до 26 г/л, а также снижение содержания гемоглобина до 110 г/л и уменьшение среднего объема эритроцитов; уровень железа в крови снижен, а железосвязывающая способность сыворотки повышенна.**

Уменьшение уровня альбумина в крови может свидетельствовать либо о нарушении функции печени, либо о потере белка через ЖКТ. Так как функция печени не нарушена, следовательно, снижение уровня альбумина связано с наличием мальабсорбции, при которой наблюдается недостаток всасывания аминокислот. Возможна железодефицитная анемия, поскольку низкий уровень железа в крови и снижение уровня гемоглобина свидетельствуют о нарушении всасывания железа в дистальной части тонкой кишки. Кроме того, отсутствие крови в кале позволяет исключить наличие постгеморрагической анемии.

При предполагаемом синдроме мальабсорбции целесообразно провести ксилизовый тест. При его проведении больная в течение 5 ч выделила 2.2 г ксилозы. Кроме того, необходимо провести рентгенологическое исследование тонкой кишки и эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ с биопсией двенадцатиперстной кишки (рис. 6-26 и 6-27).

Результаты D-ксилизового теста подтвердили наличие синдрома мальабсорбции и нарушений слизистой оболочки кишечника. Рентгенологическое исследование выявило уменьшение складчатости слизистой оболочки тонкой кишки, что свидетельствует о ее диффузном вовлечении в патологический процесс. Биопсия выя



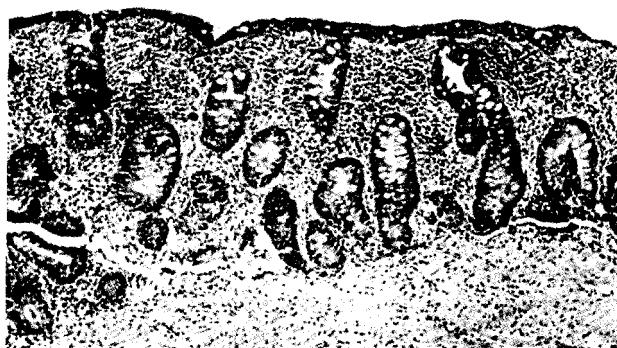
**Рис. 6-26. Рентгенологическое исследование тонкой кишки. (Из:**

Juhl J. H., Crummy A. B., eds. Paul and Juhl's Essentials of Radiologic Imaging, 6th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1993: 611.)

вила атрофию ворсинок, лимфоцитарную инфильтрацию слизистой оболочки, обилие межэпителиальных лимфоцитов, удлинение кишечных крипт. Эти изменения позволяют предполагать спру (целиакию).

Больной была рекомендована безглютеновая диета, в результате соблюдения которой через несколько недель исчезли диарея, вздутие живота и начала увеличиваться масса тела. Но через 2 года больная вновь стала жаловаться на разлитую боль в животе и диарею, несмотря на соблюдение безглютеновой диеты. За 2 мес она опять похудела на 10 кг. Было повторено рентгенологическое исследование тонкой кишки (рис. 6-28).

Если при соблюдении безглютеновой диеты вновь появляются жалобы на боли в животе и наблюдается снижение массы тела, это свидетельствует о начавшемся рецидиве синдрома мальабсорбции, т. е. об осложнении течения целиакии. На рентгенограмме выявляются нарушение структуры кишечника с участками расшире-



**Рис. 6-27.** Биопсия слизистой оболочки тонкой кишки пациентки. (По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. H., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995; 2: 1648.)



**Рис. 6-28.** Рентгенограмма тонкой кишки больной через 2 года после начала заболевания. (Itoi Juhl J. H. and Crummary A. B., cds. Paul and Juhl's Essentials of Radiologic Imaging, 6th ed. Philadelphia: ). В. Lippincott, 1993; 611.)

ния и сужения просвета кишки, нарушение расположения кишечных петель, а также целостности слизистой оболочки, что свидетельствует о ее инфильтрации. Все это похоже на лимфому, которая может развиваться у больных с целиакией.

Для уточнения диагноза были проведены радиологические исследования, диагностическая лапаротомия, и на основании биопсии был поставлен диагноз Т-клеточной лимфомы. Онкологом рекомендована лучевая терапия в комбинации с химиотерапией, а от пациентки получено согласие на это лечение.

## Заключение

Процессы переваривания и всасывания требуют координации деятельности всего желудочно-кишечного тракта, начиная с пережевывания, выделения слюны, секреции соляной кислоты, механической обработки пищи в желудке, выделения секретов поджелудочной железы и печени и кончая нормальной моторикой кишечника и целостностью его слизистой оболочки. Нарушения переваривания и всасывания приводят к мальабсорбции белков, жиров, углеводов и, следовательно, к возникновению диареи, к потере массы тела, витаминной недостаточности. Выявление синдрома мальабсорбции необходимо для своевременного начала проведения поддерживающей терапии. Для ранней диагностики важно внимательно проанализировать анамнез заболевания, провести физикальное обследование пациента и использовать специфичные для выявления синдрома мальабсорбции методы исследований.

## Глава 7. Желтуха и нарушение функции печени

Д. Ким Таржеон, Ричард Х. Моуслей

### Введение

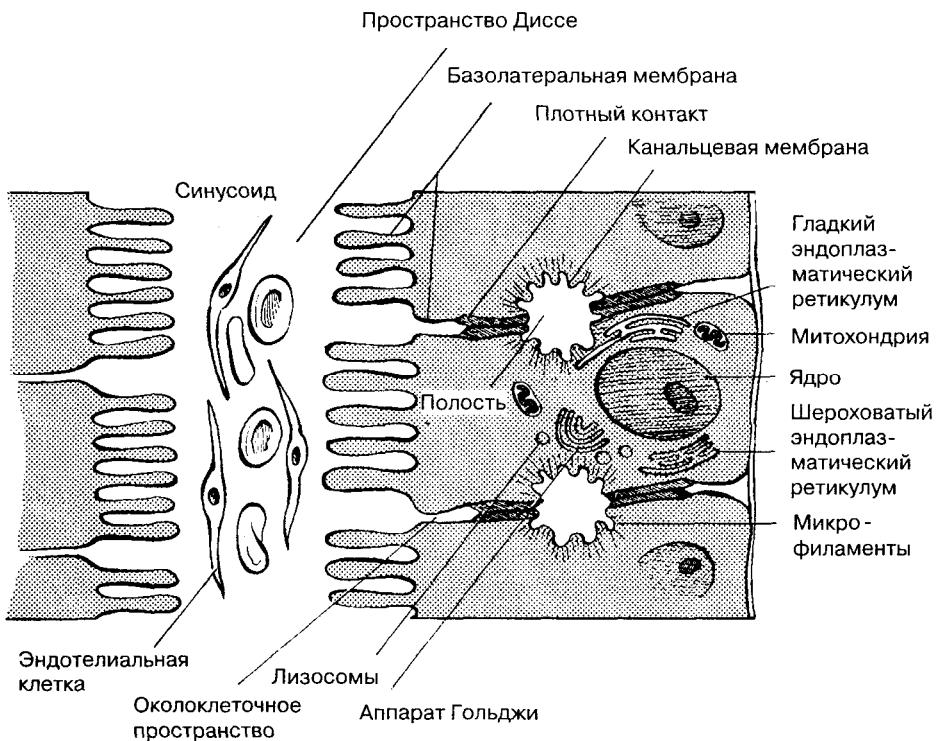
Большинство заболеваний печени начинаются с желтухи и/или с повышения в крови маркеров поражения печени. В этой главе представлена целостная картина механизмов и диагностики заболеваний печени, ассоциированных с желтухой или нарушением функции печени. В первой части представлены основные сведения по нормальной анатомии и физиологии печени. Далее приводятся описания лабораторных тестов, позволяющих судить о различных заболеваниях печени, в соответствии с классификацией этих болезней и выделением их патофизиологических категорий. В конце главы данная клиническая проблема представлена обсуждением случая лабораторного обследования больного с синдромом желтухи.

### Патофизиология

#### *Структура и функция печени*

Для правильного понимания гепатобилиарной патологии необходимо знание анатомии и ультраструктуры билиарного тракта печени (рис. 7-1). Гепатоциты расположены в один ряд, образуя плотную клеточную пластинку. Гепатоциты отделены от желчных капилляров базолатеральной мемброй, а от синусоидов – синусоидальной. Из-за разницы в строении синусоидальной мембранны и мембранны, обращенной к желчному капилляру, гепатоцит является полярной клеткой. Смежные пластинки гепатоцитов отделены друг от друга синусоидами, которые выстланы эндотелиальными клетками. Отростки эндотелиальных клеток образуют поры (фенестры), служащие для прямого контакта плазмы и гепатоцита с синусоидальной мемброй. В отличие от других типов эндотелия, синусоидальный эндотелий не имеет базальной мембранны. Это способствует переносу белковосвязанных веществ (билирубина и желчных кислот) из синусоидов в пространство Диссе и, в дальнейшем, в гепатоцит, а также ускоряет экскрецию

липопротеинов из гепатоцита в синусоиды. В печени алкоголика в синусоидах снижается число фенестр, что приводит к нарушению обмена веществами между гепатоцитом и кровью синусоидов.



**Рис. 7-1.** Особенности структуры желчного секреторного аппарата. (Но: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995; 386.)

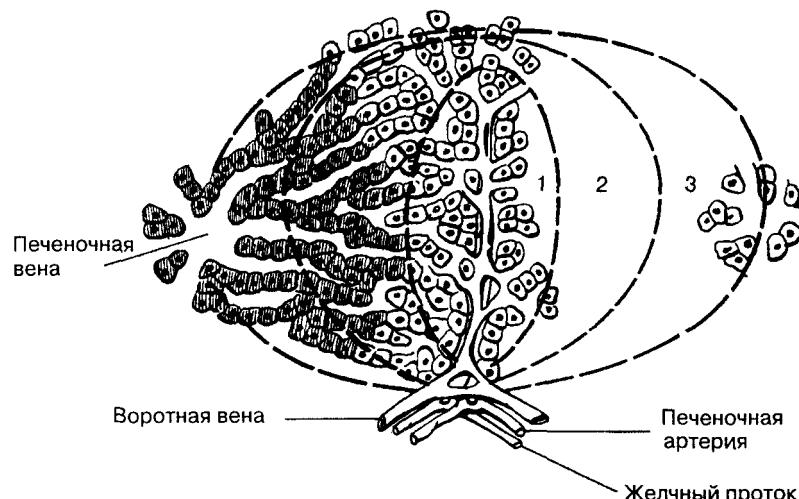
Таким образом, функционально синусоидальная мембрана вовлечена в процесс двухстороннего переноса веществ. Транспортные процессы включают захват аминокислот, глюкозы, органических анионов, таких как желчные и жирные кислоты билирубина, для последующих рецептор-опосредованных внутриклеточных реакций. На синусоидальной мембране гепатоцита находятся специфические транспортеры, в частности Na<sub>+</sub>,K<sub>+</sub>-АТФаза, и происходят процессы выделения альбумина, липопротеидов и факторов свертывания крови. В отличие от нее, основной функцией мембранны, обращенной в желчные капилляры, является секреция желчи, но всасывающая способность этой мембранны ограничена. На этой же части мембранны гепатоцитов расположены специфические ферменты: щелочная фосфатаза, лейцинаминопептидаза, γ-глутамилтранспептидаза.

Из капилляров желчь попадает в терминальные желчные протоки, каналы Ге-ринга, выстланные полигональными клетками "закрытой" связи с расположенными рядом гепатоцитами. Эти короткие протоки постепенно соединяются в более крупные протоки, затем в интраполубулярные протоки, выстланные кубическим эпителием и имеющие диаметр 30–40 мкм. Из них желчь поступает в общий желчный проток и далее в желчный пузырь и двенадцатиперстную кишку.

Основные функции желчного пузыря: (1) концентрация и депонирование желчи между приемами пищи; (2) эвакуация желчи посредством сокращения гладкомышечной стенки желчного пузыря в ответ на стимуляцию холецистокинином; (3) поддержание гидростатического давления в желчных путях. Желчный пузырь обладает способностью десятикратно концентрировать желчь. В результате этого образуется пузырная, изотоничная плазме желчь, но содержащая более высокие концентрации натрия, калия, желчных кислот, кальция и более низкие – хлоридов и бикарбонатов, чем печеночная желчь.

Особенностью архитектоники печени является образование гепатоцитами ацинусов, которые разделены на три функциональные зоны (рис. 7-2). В первой зоне гепатоциты прилежат к портальному тракту, следовательно, соприкасаются с синусоидами и содержат более высокие концентрации кислорода и питательных веществ. Наоборот,

клетки третьей зоны, расположенные в окколоцентральной области вокруг терминальной печеночной вены, содержат меньшее количество кислорода. Как следствие, ишемия может привести к некрозу гепатоцитов, расположенных в центральной зоне. Клетки третьей зоны активно участвуют в метаболизме и выведении лекарств, и, следовательно, гепатотоксичные препараты приводят к некрозу гепатоцитов этой зоны.



**Рис. 7-2. Печеночный ацинус.** Его ось формируется терминальной веточкой воротной вены, печеночной артерии, желчным протоком. Кровь вначале поступает в синусоиды в зону 1, далее — в зону 2, затем — в зону 3, после чего покидает ацинус через печеночную вену. (По: Traber P. G., Chianale J., Gumucio J.J. Physiologic significance and regulation of hepatocellular heterogeneity. Gastroenterology 95: 1131, 1988.)

### **Метаболизм лекарств**

Считается, что примерно 2 % всех случаев желтухи у госпитализированных больных — лекарственного происхождения. Выделяют две фазы метаболизма лекарственных препаратов в печени. Первая представляет собой связанные с цитохромом Р450 окислительно-восстановительные реакции, которые модифицируют лекарства. Вторая фаза включает конъюгацию лекарств водорастворимыми веществами, такими как глюкуроновая кислота, сульфаты и глутатион. Препараты могут метаболизироваться последовательно в фазах 1 и 2 или только в фазе 2. При заболеваниях печени реакции фазы 1 почти целиком вытесняются реакциями фазы 2.

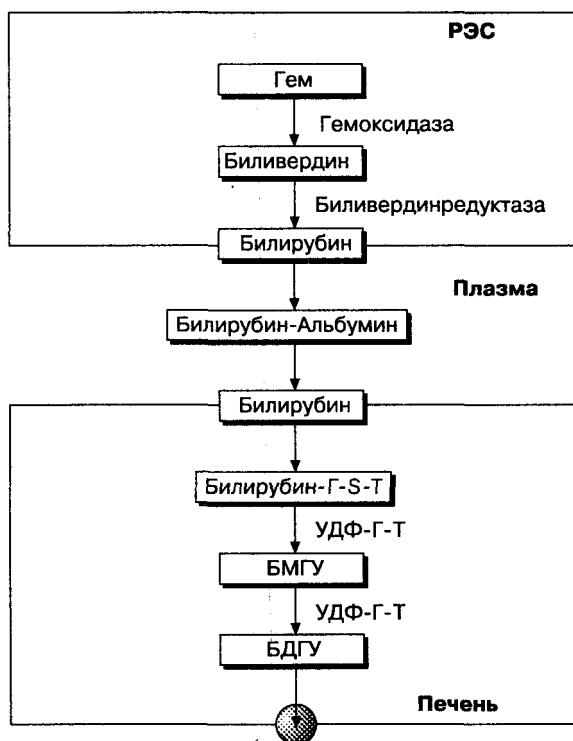
Цитохром Р450 принадлежит к семейству гемопротеинов и локализован в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов в мембранный форме. Несмотря на обычно детоксицирующее действие цитохрома Р450, в процессе метаболизма лекарств в результате микросомального окисления образуются токсические компоненты, такие как свободные радикалы. Если они не подвергаются дальнейшему метаболизму, то могут связываться с клеточными белками, а также стимулировать перекисное окисление липидов мембран. Конъюгация с глутатионом ускоряется ферментами цитоплазмы, глутатион-S-трансферазами, которые играют важную роль в детоксикации электрофильных компонентов, образующихся при участии системы цитохрома Р450. Чаще всего к процессам биотрансформации в печени относятся глюкуронидация и сульфатация при помощи ферментов микросомальной уридинтрифосфатглюкуронилтрансферазы и цитозольной сульфотрансферазы соответственно.

Воздействие лекарственных препаратов на ферменты, участвующие в метаболизме лекарств, стимулирует активность этих ферментов. Такая активация может быть клинически значимой, если в результате реакции ферменты индуцируют образование токсических метаболитов. Например, хроническое воздействие алкоголя приводит к активации цитохрома Р450, который окисляет ацетаминофен до токсических продуктов, чем объясняется повышенная чувствительность алкоголиков к токсическому воздействию ацетаминофена.

## **Метаболизм билирубина**

Желтуха проявляется желтой окраской кожи, слизистых оболочек, мочи и полостных жидкостей при участии билирубина. Для правильной дифференциальной диагностики желтух необходимо знать фундаментальные физиологические основы образования и экскреции билирубина.

Билирубин образуется при разрушении гема (рис. 7-3): примерно 80 % – при разрушении гема эритроцитов, 20 % – при разрушении других гемопротеинов, таких как миоглобин, тканевые цитохромы. Микросомальный фермент – гемоксигеназа – превращает гем в биливердин, который под действием биливердинредуктазы превращается в билирубин. Образовавшийся в результате этих реакций неконъюгированный билирубин транспортируется кровью при помощи альбумина. Вытеснение лекарственными препаратами билирубина из связей с альбумином у новорожденных приводит к диффузии неконъюгированного билирубина через гематоэнцефалический барьер и к билирубиновой энцефалопатии или к истинной желтухе. Неконъюгированный билирубин поступает в печень, где из него образуется конъюгированный водорастворимый билирубиндиглюкуронид. Этот процесс облегчает экскрецию конъюгированного билирубина в желчь и катализируется микросомальным ферментом UDP-глюкуронилтрансферазой.



**Рис. 7-3. Метаболизм билирубина.** Превращение гема в биливердин под действием микросомальных оксидаз происходит преимущественно в ретикулоэндотелиальных клетках селезенки. В дальнейшем биливердин подвергается окислению цитозольной биливердинредуктазой с образованием билирубина. Неконъюгированный билирубин циркулирует в плазме, связанный, в основном, с альбумином. После диссоциации билирубин захватывается печенью, где он связывается с цитозольными белками, глутатион-S-трансферазами. Глюкуронидизация билирубина катализируется микросомальной UDP-глюкуронилтрансферазой, что приводит к образованию моно-(БМГУ) и диглюкуронида билирубина (БДГУ). Конъюгированный билирубин экскретируется в желчь.

**Таблица 7-1. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ЖЕЛТУХ**

### **Повышение содержания несвязанного билирубина**

Повышенная выработка билирубина

Гемолиз

Неэффективный гемопоэз

Нарушенный захват билирубина

Синдром Жильбера  
Лекарства (рифампин, рентгеноконтрастное вещество, флависпидиновая кислота)  
Застойная сердечная недостаточность  
Хирургические или спонтанные портосистемные шунты  
Желтуха новорожденных

Нарушение конъюгации билирубина  
Синдром Жильбера  
Синдром Криглера-Найяра  
Желтуха новорожденных

### **Повышение содержания связанного билирубина**

Нарушенная канальцевая экскреция  
Повреждение гепатоцитов (вирусный и алкогольный гепатит, цирроз печени)  
Внутрипеченочный холестаз (внутрипеченочный холестаз при беременности, ТРН-индуцированная желтуха) Наследственные нарушения транспорта связанных билирубина (синдромы Дабина-Джонсона, Ротора)  
Повреждения внутрипеченочных желчных протоков  
Первичный билиарный цирроз  
Первичный склерозирующий холангит  
Отторжение печеночного транспланта  
Реакция "трансплантат против хозяина"  
Опухоли

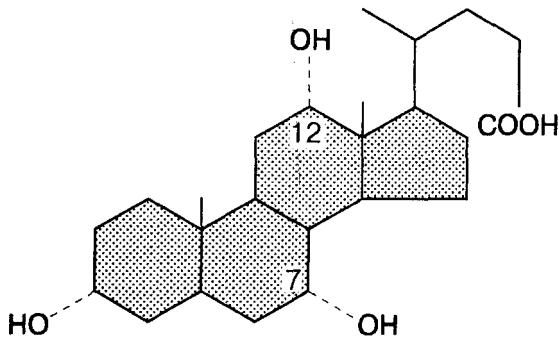
Повреждения внепеченочных желчных протоков  
Холедохолитиаз  
Опухоли  
Первичный склерозирующий холангит  
Структуры желчных протоков

С точки зрения патофизиологии, желтуха классифицируется в зависимости от типа гипербилирубинемии: неконъюгированной или конъюгированной (табл. 7-1). Неконъюгированная гипербилирубинемия обусловлена общим увеличением образования билирубина, нарушением захвата его печенью и нарушением процесса конъюгации. При ускоренном разрушении эритроцитов, при неэффективном эритропоэзе, различных гемолитических состояниях усиливается процесс образования билирубина и происходит увеличение концентрации неконъюгированного билирубина в крови. Нарушение внутрипеченочного кровотока при сердечной недостаточности или при портокавальном шунтировании также нарушает доставку билирубина к гепатоцитам и приводит к небольшой неконъюгированной гипербилирубинемии. Нарушение захвата билирубина гепатоцитами в синусоидах может наблюдаться при синдроме Жильбера и в ответ на прием некоторых препаратов, например рифампицина. Снижение функции UDP-глюкуронилтрансферазы также может быть причиной нарушения конъюгации билирубина у новорожденных при синдроме Жильбера и синдроме Криглера-Найяра I и II типов. Активность UDP-глюкуронилтрансферазы может быть индуцирована фенобарбиталом, эффективно снижающим выраженность желтухи при синдроме Криглера-Найяра II типа.

Не только нарушение захвата билирубина, активность его конъюгации, но и нарушение экскреции в желчь служат важнейшими элементами изменений круговорота билирубина при "больших" заболеваниях печени. Поэтому конъюгированная гипербилирубинемия встречается при многих заболеваниях печени, включая заболевания, протекающие с острым и/или хроническим гепатоцеллюлярным и холестатическим процессом с обструкцией внепеченочных желчных путей; наследственными нарушениями экскреции билирубина при синдромах Дабина-Джонсона, Ротора.

### **Образование желчи и синдром холестаза**

Желчь представляет собой изоосмотическую плазму жидкость, состоящую из воды, электролитов и органических веществ (желчных кислот, фосфолипидов, холестерина, билирубина). Желчные кислоты (или их соли) являются основным органическим компонентом желчи. Желчные кислоты поступают в желчь из двух источников: (1) первичные желчные кислоты (холевая и хенодезоксихолевая), которые синтезируются из холестерина в печени; (2) вторичные желчные кислоты (дезоксихолевая, литохолевая и урсодезоксихолевая) образуются под действием бактерий кишечника из первичных желчных кислот. Самые желчные кислоты состоят из двух важных компонентов, которые определяют их физиологические и физико-химические свойства: (1) стероидного ядра с гидроксильными заместителями; (2) алифатической боковой цепи (рис. 7-4).



**Рис. 7-4.** Структура желчной кислоты. Желчные кислоты состоят из двух компонентов — ядра с гидроксильными окончаниями и алифатической боковой цепочкой. На рисунке холевая кислота показана как пример трехгидроксильной кислоты ( $3\alpha$ -,  $7\alpha$ -,  $12\alpha$ -ОН). Другими примерами являются желчные кислоты, содержащие дезоксихолат ( $3\alpha$ -,  $12\alpha$ -ОН), хенодезоксихолат ( $3\alpha$ ,  $7\beta$ -ОН) и литохолат ( $3\alpha$ -ОН)

У большинства млекопитающих первичные желчные кислоты содержат от трех до семи гидроксильных заместителей, число которых влияет на их водорастворимость (гидрофильность). Вскоре после образования первичные желчные кислоты подвергаются модификации в области терминальной карбоксильной группы. Это происходит во время печеночной фазы кишечно-печеночной циркуляции вторичных желчных кислот и конъюгации их с глицином или таурином. Наличие гидрофильного (гидроксильные компоненты и амидные связи алифатической боковой цепи) и гидрофобного (стериоидное ядро) компонентов позволяет конъюгированным молекулам желчных кислот выступать в роли амфотерного соединения. Это дает им возможность формировать мицеллы (полимолекулярные агрегаты) выше критической мицеллярной концентрации. В свою очередь, молекулы желчных кислот способны растворять другие амфотерные вещества (холестерин, фосфолипиды) с образованием смешанных мицелл. Эта детергентоподобная роль желчных кислот важна для стабилизации физико-химического состояния желчи, переваривания и всасывания жиров.

Синтез желчных кислот из холестерина регулируется по механизму отрицательной обратной связи, хотя природа регуляции на молекулярном и биохимическом уровнях еще до конца не выяснена. Микросомальное  $7\alpha$ -гидроксилирование холестерина является критическим этапом в синтезе желчных кислот. Хенодезоксихолевая кислота, используемая для растворения камней желчного пузыря, подавляет синтез желчных кислот и тем самым способствует повышению уровня холестерина крови. При использовании же урсодезоксихолевой кислоты таких изменений не наблюдается даже при длительном лечении.

Образование желчи проходит как на синусоидальной, так и на канальцевой поверхности мембранны гепатоцитов и является как интрацеллюлярным, так и парациеллюлярным процессом. В отличие от гломерулярной фильтрации в почках, которая протекает пассивно под действием гидростатических сил, в процессе образования желчи происходит активный перенос органических и неорганических компонентов в просвет канальцев и пассивный транспорт воды. Таким образом, процессы секреции желчи сходны с процессами секреции в ацинусах поджелудочной железы, эпителии почечных канальцев. Образование канальцевой желчи можно разделить на два типа (рис. 7-5): (1) желчеобразование, зависимое от секреции желчных кислот, определяемое как отношение количества выделившейся в канальцы желчи к количеству секретируемых солей желчных кислот; (2) желчеобразование, независимое от секреции желчных кислот, которое может быть представлено как активная секреция неорганических электролитов и других веществ и отражено на графике в виде  $y$ -пересечения этой линии. Другими словами, связанное с секрецией кислот желчеобразование представляет собой скорость потока желчи, зависящей от наличия в желчных канальцах осмотически активных желчных солей, а несвязанное с секрецией кислот желчеобразование — при отсутствии солей желчных кислот. Отношение скорости образования желчи и образования солей желчных кислот имеет нелинейный характер при небольших количествах выделяемой желчи и не может соответствовать линейной зависимости, показанной на Рис. 7-5. Поэтому оба вида желчеобразования должны рассматриваться как взаимосвязанные показатели образования желчи.

Нарушение образования желчи называется холестазом. Последовательность возникающих патологических, физиологических и клинических проявлений холестаза зависит от вызвавшей его причины. При морфологическом исследовании материала гепатобиопсий желчь выявляется в канальцах перицентральных гепатоцитов, отмечается дилатация канальцев, а при исследовании ультраструктуры выявляется снижение количества микроворсинок. Холестаз можно определить как функциональный дефект образования желчи на уровне гепатоцита (внутрипеченочный холестаз), а также как органические или механические нарушения секреции и оттока желчи (внепеченочный холестаз). Наиболее частые причины внутри-и внепеченочного холестаза приведены в табл. 7-2. Существует несколько механизмов, играющих важную роль в патогенезе внутрипеченочного холестаза: нарушение и повреждение функции синусоидальной мембраны; нарушение функций внутриклеточных органелл гепатоцитов; повреждение и нарушение функций канальцевой мембранны. Таким образом, не существует единого механизма холестаза в различных клинических ситуациях, а многочисленность механизмов может приводить к различным расстройствам. Клинически холестаз характеризуется повышением в крови уровня многих веществ, включая билирубин, соли желчных кислот, холестерин, которые в норме секретируются в желчь. При биохимическом анализе крови при холестазе наблюдается непропорциональное повышение активности щелочной фосфатазы и концентрации билирубина параллельно с изменениями уровня аминотрансфераз, о которых речь пойдет ниже.



**Рис. 7-5.** Схематичное представление компонентов выделения желчи. Желчеобразование, связанное с секрецией желчных кислот, желчеобразование, независимое от секреции желчных кислот. (По: Moseley R. H., Bile secretion. In: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995: 387.)

**Таблица 7 — 2. Дифференциальная диагностика при холестатическом синдроме**

Внутрипеченочный	Внепеченочный
Острое повреждение печеночных клеток	Холедохолитиаз
Вирусный гепатит	Стриктуры желчных протоков
Алкогольная жировая дистрофия печени/гепатит	Склерозирующий холангит Холангиокарцинома
Лекарства	Карцинома поджелудочной железы
Хронические повреждения печеночных клеток	Панкреатит (острый, хронический) Преампулярная карцинома
Первичный билиарный цирроз	Атрезия желчных протоков
Склерозирующий холангит	Кисты холедоха
Лекарства	Другие нарушения
Парентеральное питание	

Системная инфекция	
Состояние после операции	
Доброкачественные обратимые состояния	
Другие нарушения	

### Образование жёлчных камней

Существует два главных вида желчных камней: холестериновые (в США около 80 % всех случаев) и пигментные (табл. 7-3). Пигментные камни, в свою очередь, подразделяются на два подтипа: черные и коричневые. Черные, или похожие на ягоды шелковицы, камни состоят в основном из билирубината кальция, их обычно находят в желчном пузыре. Коричневые, или землистого оттенка, камни преимущественно образуются в желчном протоке и содержат, помимо билирубината кальция, жирные кислоты, формирующиеся под действием бактериальных фосфолипаз из лецитинов желчи, что отражает их этиологию.

Нарушение состава желчи, образование агрегатов холестерина, дисфункция желчного пузыря служат факторами, способствующими формированию холестериновых камней. Нерастворимый в воде холестерин секретируется в просвет канальцев в виде фосфолипидных микровезикул, которые под действием желчных кислот превращаются в смешанные липидные мицеллы. В желчи, насыщенной холестерином, либо при снижении концентрации в ней желчных кислот происходит агрегация холестерина с образованием крупных многослойных структур, в которых моногидраты холестерина кристаллизуются и образуют ядро. Несмотря на то, что высокое содержание холестерина в желчи предрасполагает к образованию камней, все-таки важную роль играют факторы ингибирования агрегации и нуклеации холестерина. Примером тому могут служить больные с высоким содержанием холестерина, но без холестериновых камней в желчи.

**Таблица 7-3. КЛАССИФИКАЦИЯ ЖЕЛЧНЫХ КАМНЕЙ**

	<b>Холестериновые</b>	<b>Пигментные</b>	
		<b>Черные</b>	<b>Коричневые</b>
Локализация	Желчный пузырь, протоки	Желчный пузырь, протоки	Протоки
Состав	Холестерин	Билирубинат $\text{Ca}^{2+}$ и свободные жирные кислоты	
Этиологические факторы	Возраст	Возраст	Возраст
	Раса	Хронический гепатит	Хроническая билиарная инфекция
	Чаще у женщин		
	Ожирение	Цирроз	
	Быстрое либо длительное похудание		Стаз (застой) желчи
	Заболевание терминальной части подвздошной кишки		
	Лекарства (оральные контрацептивы, клофибрат)		

С возрастом у больных увеличивается фактор риска образования холестериновых камней. Коренные жители Америки (индейцы) более склонны к образованию холестериновых камней, чем жители Кавказа, и в то же время у последних холестериновые камни встречаются чаще, чем у чернокожих и выходцев из Азии. Отношение числа женщин к числу мужчин, у которых обнаружены холестериновые камни, составляет 2:1, причем много рожавшие женщины имеют больший риск этого заболевания, чем нерожавшие. Ожирение сопровождается избыточной секрецией холестерина пече-

нью, что может привести к образованию камней. При болезни Крона и резекции терминальной части подвздошной кишки снижается абсорбция и пул желчных кислот, что также предрасполагает к формированию холестериновых камней. Клофibrат, используемый при лечении гиперхолестеринемии, повышает выделение холестерина в желчь и, тем самым, увеличивает риск образования холестериновых камней. Кроме того, риск образования холестериновых камней повышается при лечебном применении эстрогенов и гормональных контрацептивов.

Существуют некоторые предполагаемые факторы риска образования пигментных камней. К ним относят: гемолитические состояния с образованием большого количества билирубина, поступающего в печень и выделяющегося в желчь; цирроз печени; пожилой возраст больного; паразитарные заболевания желчных путей; аномалии развития желчных путей, сопровождающиеся стазом желчи.

## Лабораторные тесты

Клинические лабораторные тесты включают определение активности: AcAT (аспартатаминотрансферазы); АлАТ (аланинаминотрансферазы);  $\gamma$ -ГТП (гамма-глутамилтранспептидазы); ЛДГ (лактатдегидрогеназы); щелочной фосфатазы.

Результаты этих тестов отражают функциональную способность печени, поэтому могут быть использованы в качестве маркеров повреждения печени.

### Маркеры повреждения гепатоцитов

Ферменты AcAT и АлАТ встречаются в клетках различных тканей, причем наибольшая активность AcAT – в печени, в сердечной и скелетной мускулатуре, в почках. АлАТ находится в основном в цитоплазме клеток печени и, в меньшей степени, в мышечных клетках. Следовательно, содержание этих ферментов в сыворотке может быть повышенено не только при заболеваниях, ассоциированных с повреждением печени, но и при эндокардитах, инфаркте миокарда, мышечно-скелетных травмах. В случаях, когда причиной повышения содержания ферментов в крови являются заболевания печени, степень этого повышения позволяет ограничить круг заболеваний для дифференциальной диагностики. Например, наибольшее повышение содержания ферментов наблюдается при токсическом, лекарственном, вирусном и/или ишемическом гепатите. Степень ферментемии пропорциональна выраженности острого повреждения печени. Увеличение уровня трансамина редко превышает 10 000 МЕ в случаях острого некроза печени при отравлении ацетаминофеном или при ишемическом гепатите. Обычно уровень содержания ферментов колеблется от 500 до 3 000 МЕ, причем преобладание фермента АлАТ над ферментом AcAT свидетельствует в пользу вирусного гепатита. Соотношение AcAT/АлАТ меньше 1.0 типично для вирусного гепатита, как острого, так и хронического, а также для внепеченочного обструкции желчных путей. Напротив, увеличение уровня ферментов до 300 МЕ и соотношение AcAT/АлАТ больше 2.0 свидетельствуют об алкогольном гепатите.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) содержится в сердечной и скелетной мышцах, в печени, в легких и в клетках крови. Несмотря на то, что определение содержания ЛДГ включено в диагностический минимум, этот показатель недостаточно специфичен. Небольшое повышение содержания ЛДГ более типично для гепатоцеллюлярных заболеваний и менее – для холестатических. Изофермент ЛДГ<sub>з</sub> содержится в печени. Инфаркт миокарда, гемолиз являются примерами повышения ЛДГ внепеченочного происхождения.

### Маркеры холестаза

Щелочная фосфатаза содержится в печени, костях, плаценте, кишечнике, лейкоцитах. Более 80 % щелочной фосфатазы сосредоточено в печени и костях. Щелочная фосфатаза печени связана с внешней поверхностью каналикулярной мембранны гепато-

цитов. При повреждении клеток печени может наблюдаться некоторое повышение содержания щелочной фосфатазы, но степень ее увеличения значительно выше, чем повышение трансамина при холестатических состояниях.

Фракционное определение изоферментов щелочной фосфатазы позволяет установить источник повышения ее уровня. Другим способом оценки источника повышения содержания щелочной фосфатазы в случаях заболеваний печени служит определение  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы ( $\gamma$ -ГТП), 5'-нуклеотидазы (5'НТ) и сывороточной лейцинаминопептидазы (ЛАП). Все эти ферменты локализованы на каналикулярной мембране гепатоцита, обращенной в желчный капилляр.  $\gamma$ -ГТП также определяется в почках, в поджелудочной железе, кишечнике и, в меньшей степени, в сердечной мышце. Повышение уровня  $\gamma$ -ГТП индуцируется приемом алкоголя и, следовательно, может служить маркером повреждения печени при хроническом алкоголизме. Но иногда изолированное повышение уровня  $\gamma$ -ГТП может наблюдаться после эпизодического приема алкоголя у пациентов, получающих противосудорожную терапию или варфарин. Иногда причину повышения уровня  $\gamma$ -ГТП не удается установить даже после морфологического исследования печени. Увеличение содержания всех вышеперечисленных ферментов свидетельствует о гепатобилиарном поражении и совпадает с повышением активности щелочной фосфатазы.

### Оценка синтетической функции печени

Гепатоциты отвечают за синтез альбумина, фибриногена, протромбина, факторов V, VII, IX, X и большинства глобулинов (исключение составляет гамма-глобулин). Определение этих белков в сыворотке крови имеет клиническое значение для оценки синтетической функции печени.

Альбумин составляет большую часть белков плазмы; печень синтезирует примерно 12 г альбумина в сутки. Нормальное содержание альбумина в плазме составляет 35–45 г/л и отражает скорость синтеза, скорость разрушения и его распределения в организме. Синтез альбумина регулируется в зависимости от изменений пищевого статуса, осмотического давления, наличия системных воспалительных процессов, приема кортикостероидов. Содержание альбумина в сыворотке не изменяется при острых вирусных гепатитах, лекарственном поражении печени, обструкции желчных путей. Более того, гипоальбуминемия характерна не только для заболеваний печени, так как может наступать при белковом голодании, хронических воспалительных процессах, энтеропатиях, сопровождающихся потерей белка, при нефротическом синдроме. Тем не менее, в оценке патологии печени уровень альбумина, составляющий менее 30 г/л, свидетельствует о хронизации заболевания.

Свертывание крови представляет собой результат каскадного комплекса ферментативных реакций. Печень ответственна за синтез 11 белковых факторов свертывания, включая фибриноген, протромбин, факторы V, VII, IX, лабильный фактор, тромбопластин, факторы X, XII, XIII. Печень также отвечает за частичное поглощение из крови этих факторов. Вследствие болезней печени свертывающая система крови часто нарушается. Она может быть оценена измерением отдельных факторов или определением взаимодействия нескольких факторов. Протромбиновое время – наиболее удобный метод оценки данных аспектов синтетической функции печени. Протромбиновое время отражает скорость превращения протромбина в тромбин, который необходим для полимеризации фибриногена в фибрин. Протромбиновое время связано факторами I, II, V, VII, X, с уровнями фибриногена и протромбина. При их дефиците оно увеличивается. Для синтеза факторов II, VII, IX, X в печени требуется присутствие витамина K. Таким образом, увеличение протромбинового времени может наблюдаться при нарушении функции печени, дефиците витамина K, приеме антагонистов витамина K, врожденном дефиците факторов свертывания, повышенной их утилизации. Гиповитаминоз K и массивные паренхиматозные поражения печени можно дифференцировать, используя внутримышечное введение витамина K. Если протромбиновое время нормализуется или уменьшается на 30 % через 1 сут после одной внутримышечной инъекции витамина K, делается вывод, что синтетическая функция печени не нарушена, а увеличение протромбинового времени связано с гиповитаминозом K. Гиповитаминоз K может развиваться вторично при длительных обструктивных желтухах со стеатореей и дисбактериозе кишечника на фоне антибиотикотерапии. Напротив, отсутствие ответа на парентеральное введение витамина K больным с увеличенным протромбиновым временем

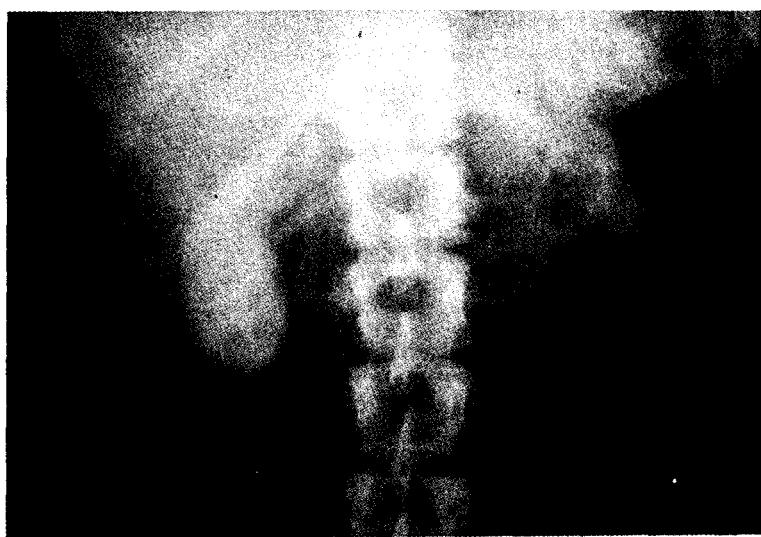
свидетельствует о паренхиматозном поражении печени. Если гипоальбуминемия отражает хронизацию печеночной дисфункции, то увеличение протромбинового времени может служить маркером тяжести острой дисфункции печени. Например, при вирусном гепатите увеличение протромбинового времени на 5–6 с говорит о возможности молниеносного некроза печеночной ткани. Его выявление при острой дисфункции печени по протромбиновому времени возможно благодаря короткому периоду полураспада фактора VII.

### **Рентгенологическое исследование печени**

Несмотря на то, что обзорная рентгенограмма брюшной полости позволяет выявить гепатомегалию или асцит, физикальное обследование более информативно. На обзорной рентгенограмме можно обнаружить в желчных путях камни, содержащие кальций, но необходимо учитывать, что 15 % холестериновых или смешанных камней и 50 % пигментных камней рентгенонегативны.

Пероральная холецистография может быть информативна при выявлении камней в желчном пузыре. За день до исследования пациент принимает иопаноевую кислоту (холевид). Она абсорбируется в кишечнике, секретируется в желчные канальцы, концентрируется в желчном пузыре. На рентгенограмме камни выявляются в виде дефектов заполнения желчного пузыря (рис. 7-6). При этом исследовании побочными эффектами у пациента могут быть тошнота, рвота, диарея, что требует приема второй дозы. Отсутствие визуализации желчного пузыря после приема второй дозы препарата говорит о его плохой способности концентрировать желчь, что может быть при хроническом холецистите.

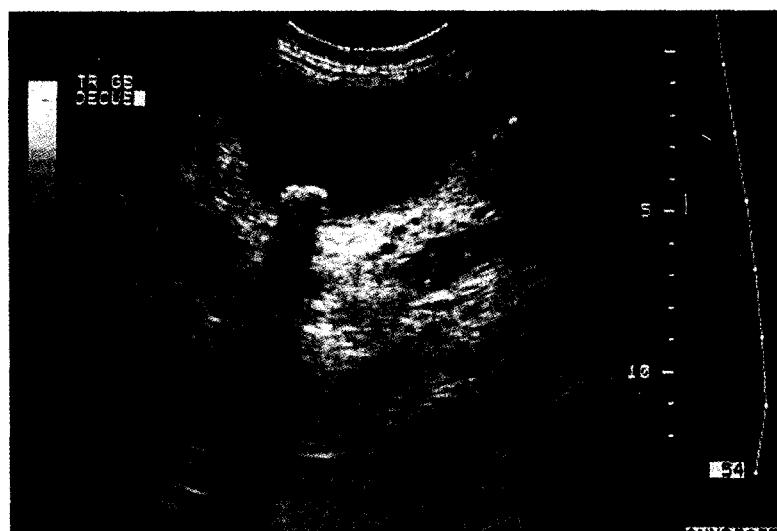
В настоящее время ультразвуковое исследование (УЗИ), как более простой и легко переносимый метод, практически полностью вытеснило холецистографию (рис. 7-7). УЗИ брюшной полости позволяет визуализировать желчные пути (например, расширение общего желчного протока при холедохолитиазе), печень, селезенку, поджелудочную железу, почки. УЗИ частично помогает в дифференциальной диагностике кистозных и объемных образований в печени, более чувствительно в диагностике асцита (выявляет даже 200 мл жидкости), чем физикальное обследование. Использование допплерографии позволяет оценить скорость кровотока в печеночных, портальной и селезеночных венах и применяется для диагностики печеночных порталных или селезеночных тромбозов (синдром Бадда-Киари).



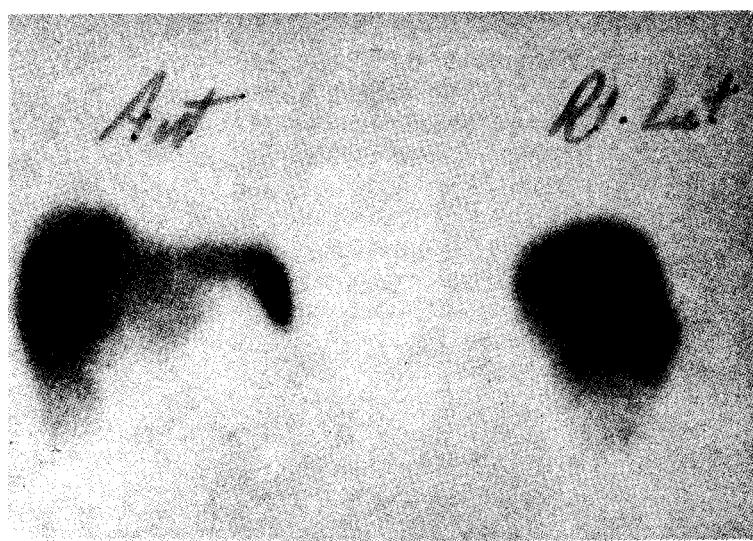
**Рис. 7-6.** Пероральная холецистография. На холецистограмме камни желчного пузыря выглядят в виде дефекта заполнения

Радиоизотопное сканирование печени проводится путем введения специальных изотопов, селективно поглощаемых печенью. При сканировании применяют коллоидную серу, меченную технецием ( $^{99m}\text{Te}$ ), которая захватывается клетками Купфера. Изменения структуры печени в виде метастазов или абсцессов воспринимаются как участки

сниженного захвата — "холодные" очаги (рис. 7-8). При диффузных гепатоцеллюлярных заболеваниях (гепатит, жировой гепатоз или цирроз) отмечается неравномерный захват, так называемый коллоидный сдвиг, при котором мезенхимальное вещество селезенки и костного мозга поглощает меченное изотопом вещество интенсивнее, чем печень. Меченные технецием ( $^{99m}\text{Tc}$ ) эритроциты используются для выявления гемангиом печени. Свойство галлия-67 ( $^{67}\text{Ga}^{3+}$ ) накапливаться в опухолевых и воспалительных клетках печени в больших количествах, чем в нормальных, может быть использовано для диагностики карцином и абсцессов в печени. Для гепатобилиарной сцинтиграфии печени также используют иминодиуксусную кислоту, меченную  $^{99m}\text{Tc}$ , с помощью которой оценивают скорость печеночной и билиарной секреции. Отсутствие визуализации желчного пузыря при проведении замедленного сканирования может помочь в диагностике острого калькулезного и некалькулезного холецистита.

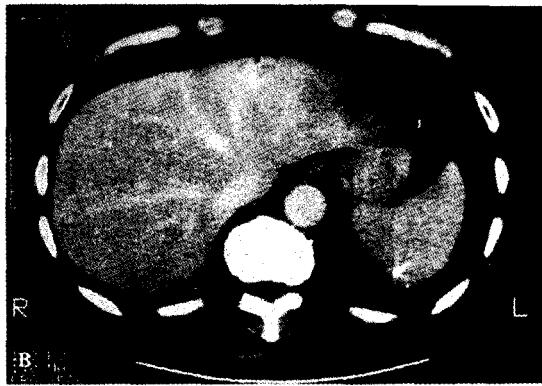
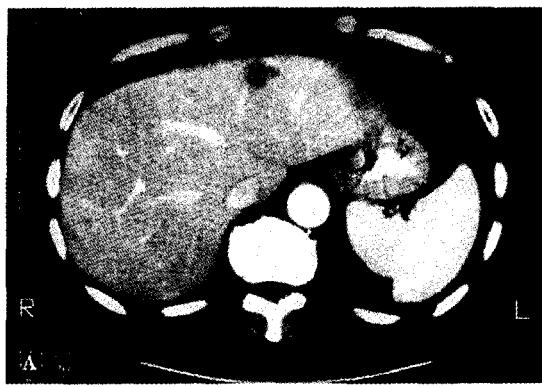


**Рис. 7-7.** Ультрасонография камней желчного пузыря, расположенных пристенночно и дающих "тень" или "дорожку" при сканировании



**Рис. 7-8.** Сканирование печени с помощью изотопа  $^{99m}\text{Tc}$ , при котором в правой доле печени выявляется адено-ма в виде "холодного очага"

Компьютерная томография позволяет визуализировать контуры и структуру внутренних органов на серийных снимках-срезах (рис. 7-9).



**Рис. 7-9.** Компьютерная томография гемангиомы печени. (А) — периферическая локализация тени гемангиомы. (В) — центральное усиление тени на более позднем снимке

Прямое введение контрастных веществ в билиарную систему может быть осуществлено при помощи так называемой эндоваскулярной ретроградной холангиопанкреатографии (РХПГ) (рис. 7-10) или при помощи чрескожной транспеченоочной холангиографии. РХПГ приоритетна в диагностике патологии дистальной части билиарного тракта, особенно перед выполнением операции сфинктеротомии, а также в случаях присутствия признаков асцита или коагулопатии. Чрескожная транспеченоочная холангиография может быть использована в оценке проксимальной локализации патологии билиарной системы или в случаях анатомического нарушения в гастродуоденальном отделе желудочно-кишечного тракта. Оба способа важны в диагностике обструктивной желтухи.



**Рис. 7-10.** При чреспокожной холецистопанкреатографии выявляются камни в желчных протоках и дилатация протоков

#### *Биопсия печени*

Чреспокожная биопсия печени очень важна для предварительного диагноза патологии печени, а также для анализа хронического изменения биохимизма печени (более 6 мес). Эта методика также используется в неясных случаях выявления у больных гепатомегалии, при подозрении на системное заболевание, саркоидоз, туберкулез, при лихорадке неясного происхождения, при подозрении на первичную или метастатическую карциному печени. Серьезными противопоказаниями для проведения чреспокожной биопсии являются нарушения свертывания крови, асцит, подозрение на гемангиому, эхинококкоз печени.

#### **Клинические корреляции**

Болезни печени классифицируются по трем основным группам: гепатоцеллюлярные, инфильтративные, холестатические. Эти заболевания могут быть иммунного и неиммунного генеза. В зависимости от мишени, на которую направлен иммунный ответ, результатом иммунных нарушений может быть повреждение гепатоцитов (чаще первично поражается мембрана гепатоцитов, например при вирусном или аутоиммунном гепатите). Может развиваться картина холестаза, когда в процессе преимущественно вовлекаются желчные протоки, например при первичном билиарном циррозе печени, или инфильтративный вариант патологии, когда преобладает грануломатозное поражение. Определению состояния пациентов с подозрением на патологию печени помогают лабораторные тесты, имеющие различную диагностическую ценность. Обычно при диагностике заболеваний печени определяют следующие лабораторные показатели:

- 1) активность сывороточных аминотрансфераз;
- 2) щелочная фосфатаза;
- 3) общий и прямой билирубин сыворотки;
- 4) общий белок сыворотки с определением альбумина и глобулиновых фракций;
- 5) протромбиновое время.

Примеры наиболее часто встречающихся изменений этих показателей при различной гепатобилиарной патологии печени представлены в табл. 7-4.

**Таблица 7-4. БИОХИМИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ, ВЫПОЛНЯЕМЫЕ ПРИ ГЕПАТОБИЛИАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

Тест	Некроз клеток печени	Холестаз	Ифильтративный процесс
Аминотрансфераза	++ до +++	0 до +	0 до +
Щелочная фосфатаза	0 до +	++ до +++	++ до +++
Общий/прямой билирубин	0 до +++	0 до +++	0 до +
Протромбиновое время	Увеличено	Увеличено, зависит от содержания витамина К	0
Альбумин	Снижен при хронических нарушениях	0	0
Холестерин	0	0 до +++	0
Желчные кислоты	+ до +++	+ до +++	0

0 – норма; + до +++ — степень увеличения

При дальнейшем лабораторном обследовании большинству больных с формированием хронического (длящегося более 6 мес) гепатита проводят (как минимум) следующие тесты:

- 1) электрофорез белков сыворотки;
- 2) уровень ферритина в сыворотке;
- 3) антинуклеарные антитела;
- 4) церулоплазмин сыворотки;
- 5) серологическое исследование маркеров вирусного гепатита В;
- 6) серологическое исследование маркеров вирусного гепатита С.

Эффективность такого скрининга может быть улучшена, если использовать данные табл. 7-5. В следующем разделе освещаются некоторые частные заболевания печени.

**Таблица 7-5. ДИАГНОСТИКА ГЕПАТОБИЛИАРНЫХ НАРУШЕНИЙ**

Тип повреждения печени	Необходимые лабораторные исследования
<i>Гепатоцеллюлярный</i>	
Вирусные гепатиты	Серологические (антитела к вирусам)
Лекарственные гепатиты	Число эозинофилов
Аутоиммунный хронический активный гепатит	Иммуноэлектрофорез Антинуклеарные антитела Антитела к гладкомышечным клеткам
Болезнь Вильсона	Содержание церулоплазмина в сыворотке крови
Гемохроматоз	Содержание железа в сыворотке крови уровень ферритина сыворотки
Дефицит $\alpha_1$ -антитрипсина	Электрофорез белков Содержание $\alpha_1$ -антитрипсина Р <sub>i</sub> -типовирование
Холестатический	
Первичный билиарный цирроз	Антимитохондриальные антитела Иммуноэлектрофорез
<i>Инфильтративный</i>	
Печеночно-клеточная карцинома	$\alpha$ -фетопротеин

## *Заболевания с гепатоцеллюлярными повреждениями*

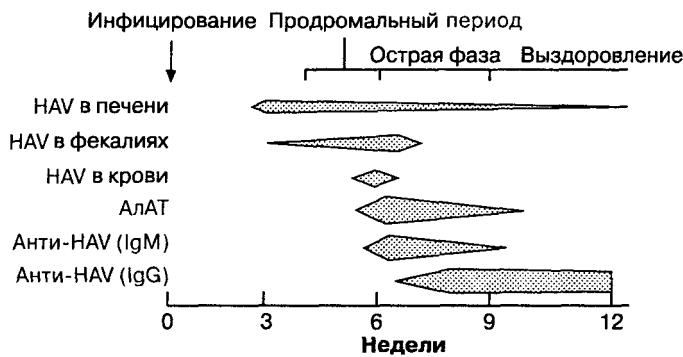
### *Вирусные гепатиты*

Вирусные гепатиты – это общий термин, который имеет отношение к воспалительным процессам в печени, вызванным различными вирусами. Эти вирусы включают вирус гепатита А (HAV), вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV), вирус гепатита дельта (HDV) и вирус гепатита Е (HEV) (табл. 7-6). Клинические проявления вирусного гепатита весьма вариабельны: от асимптомного течения до ярко выраженной печеночной недостаточности (фульминантная форма). В наиболее легкой форме гепатит протекает либо бессимптомно, либо с гриппозоподобными симптомами, а заболевание идентифицируется только оценкой уровня трансаминаз. Желтуха при вирусном гепатите обычно следует за прудромальным периодом, который длится от нескольких дней до нескольких недель, а больные в этом периоде обычно жалуются на слабость, анорексию, тошноту, головные боли, дискомфорт в правом подреберье, субфебрильную температуру. В желтушном периоде пальпируется гладкий, плотный край печени.

Гепатит А – как правило, легко протекающая, самоизлечивающаяся фульминантная форма заболевания, при которой печеночная недостаточность развивается редко, а перехода в хроническую форму не бывает. Передается фекально-оральным путем и имеет инкубационный период до 30 дней. Серологическая идентификация гепатита А включает определение вирус-специфичных антител, представленных IgM (анти-HAV IgM), что способствует диагностике острой или затяжной инфицированности вирусом гепатита А. Больной становится серопозитивным с появлением клинической симптоматики и всегда серопозитивен при наличии желтухи (рис. 7-11). Этот маркер обнаруживается в крови до 120 дней на протяжении всего периода болезни. Вирус-специфичные антитела IgG к гепатиту А не имеют диагностического значения, т. к. появляются на поздних стадиях болезни и определяются в крови в течение нескольких лет после выздоровления.

Гепатит В может быть как острым, так и хроническим заболеванием. Заражение происходит парентеральным путем: при внутривенном введении лекарств, переливании крови, через предметы личной гигиены, а также половым путем. Средний инкубационный период составляет 10 нед. Примерно у 2 % заболевших развивается острая печеночная недостаточность, у 5–10 % заболевание прогрессирует до хронического гепатита. Хронизация гепатита определяется при обнаружении в крови поверхностного антигена (HBsAg) продолжительностью более 6 мес (рис. 7-12). Хронизация гепатита В зависит от возраста больного ко времени инфицирования и состояния его иммунной системы. Хронический гепатит является основным фактором риска для развития гепатоцеллюлярной карциномы. Существует ряд серологических маркеров, помогающих обосновывать диагноз инфицированности вирусом гепатита В, при этом HBsAg сыворотки крови является основным маркером. Появление HBsAg в крови предшествует повышению уровня трансаминаз, а персистенция антигена сохраняется в течение 1–3 мес при острой инфекции гепатита (рис. 7-13), но примерно у 10 % больных вообще не определяется. Антитела к ядерному антигену (HBcAb) появляются через 2–4 нед вслед за появлением HBsAg.

Между исчезновением HBsAg и появлением специфичных антител к HBsAg (HBsAb) проходит от 3 до 5 мес при острой, самостоятельно купирующейся инфекции, но только HBcAb являются серологическими маркерами, доказывающими перенесенную недавнюю острую инфекцию HBV. ДНК вируса гепатита В (HBV-DNA) и антиген вируса HBcAg могут быть обнаружены в сыворотке при остром гепатите В. Однако эти маркеры используются в оценке хронической инфекции, когда требуются сопоставления с течением репликации и активности вируса.

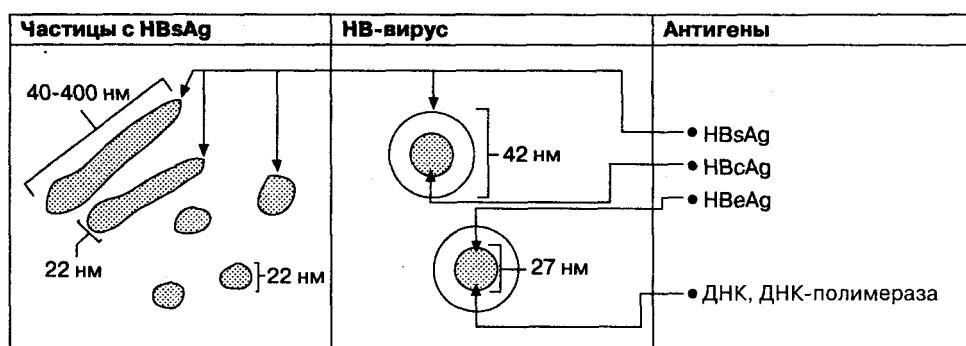


**Рис. 7-11.** Схема наблюдаемых вариантов сероиммунологических показателей в периоды течения типичной вирусной инфекции гепатита А. В ряде случаев антитела анти-HAV класса IgM могут долго персистировать. Выделение с калом HAV может определяться кратковременно. (По: Schift L., Schiff E. R., eds. Diseases of the Liver. 6th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1987:465.)

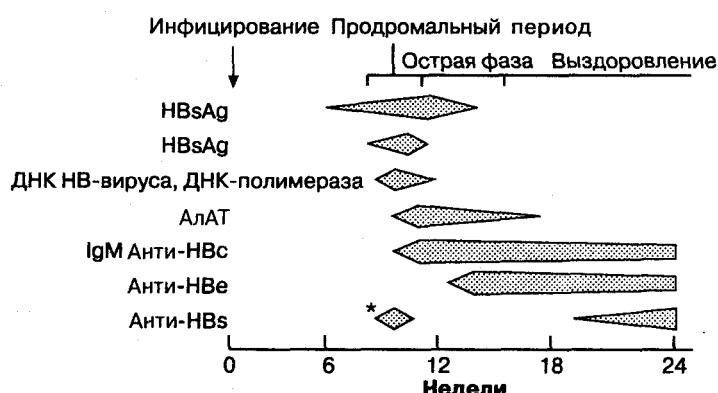
**Таблица 7-6. основы дифференциального диагноза вирусных гепатитов**

Признаки	Гепатит А	Гепатит В	Гепатит С	Гепатит D	Гепатит Ё
<b>Характеристики вирусов</b>					
Размер	28 нм	42 нм	38-50 нм	43 нм	32 нм
Нуклеиновая кислота	РНК	ДНК	РНК	РНК	РНК
<b>Серологические особенности</b>					
Маркеры гепатита А	Да	нет	нет	нет	нет
Маркеры гепатита В	нет	да	нет	да	нет
Маркеры гепатита С	нет	нет	да	нет	нет
Маркеры гепатита D	нет	нет	нет	да	нет
Маркеры гепатита Е	нет	нет	нет	нет	да
РНК вирусная			да	да	да
<b>Инкубационный период</b>					
Средний	30 сут	75 сут	50 сут	75 сут	40 сут
Максимальный	15-45 сут	30-180 сут	15-160 сут	30-180 сут	14-60 сут
<b>Способ передачи</b>					
Фекально-оральный	Да	нет	нет	нет	да
Парентеральный	редко	Да	Да	да	нет
Половой	нет	да	возможно	Да	нет
<b>Клиническая картина</b>					
Пик повышения АлАТ при остром процессе	800-1000	1000-2000	300-800	1000-1500	800-1000
Молниеносная печеночная недостаточность	-0.1 %	-2%	-0.1 %	-5 % при коинфекции -70-90 % при суперинфекции	-2%-20 % при беременности
Хронический гепатит	нет	-5-10% -90 % у новорожденных	-50-80 %	-2-5 % при коинфекции -70-90 % при суперинфекции	нет
Печеночно-клеточная карцинома	нет	Да	Да	да	нет

Частицы дельта (HDV) представляют собой неполноценный, ДНК-содержащий вирус, который для своей репликации требует помощи HBV. Поэтому дельта-гепатит имеет место в каждом случае только как сопутствующий острый (коинфекция) или хронической (суперинфекция) инфицированности HBV. Коинфекция и HBV обычно излечимы. Суперинфекция HDV при хроническом гепатите В ассоциируется с увеличением частоты хронического гепатита D с ускоренным развитием на этом фоне цирроза печени. HDV-инфицированность может быть диагностирована серологическим методом путем выявления антител к вирусу гепатита D (анти-HD) у HBsAg-позитивных больных.



**Рис. 7-12.** Диаграмма, отражающая соотношения трех морфологических форм HBV-частиц и антигенов HBV. Показана локализация ДНК и ДНК-полимеразы в ядре HBV-частицы величиной 42 нм. (По: Koff R. S. In: Sanyard J. P., ed. The Science and Clinical Practice of Medicine, Vol. 8. New York: Grune and Stratton, 1981.)



**Рис. 7-13.** Схема последовательности сероиммунологических изменений, наблюдаемых при типичном гепатите В. \*Антитела анти-HBs могут образовываться в раннем периоде гепатита, но часто не идентифицируются как свободно циркулирующие антитела. (По: Schiff L., Scruff E. R., eds. Diseases of the Liver, 6th ed. Philadelphia: Lippincott, 1987: 472.)

Вирус гепатита С (HCV) ранее описывали как "ни А, ни В"-гепатит, он составляет до 90 % всех посттрансфузионных гепатитов. Факторы риска включают переливание крови и/или компонентов крови, но у значительной части больных факторы риска не выявляются. У большинства больных с HCV развивается хронический гепатит, а примерно у 25 % – цирроз печени. К серологическим тестам для выявления антител к вирусным гепатитам HCV относят иммуносорбентный метод исследования ферментных связей или метод рекомбинантного иммунного пятна. Антитела к HCV могут сохраняться более 6 мес после инфицирования. Наиболее чувствительным методом диагностики гепатита С является определение РНК вируса гепатита С при помощи цепной полимеразной реакции.

Гепатит Е (HEV) ранее называли эпидемическим "ни А, ни В"-гепатитом. Заболеваемость этим гепатитом имеет место только в развивающихся странах. Он редко встречается в США, а отдельные случаи заболевания обычно связаны с посещением эндемических регионов. Передача инфекции происходит фекально-оральным путем (аналогично гепатиту А). Эпидемии гепатита Е характеризуются высоким уровнем

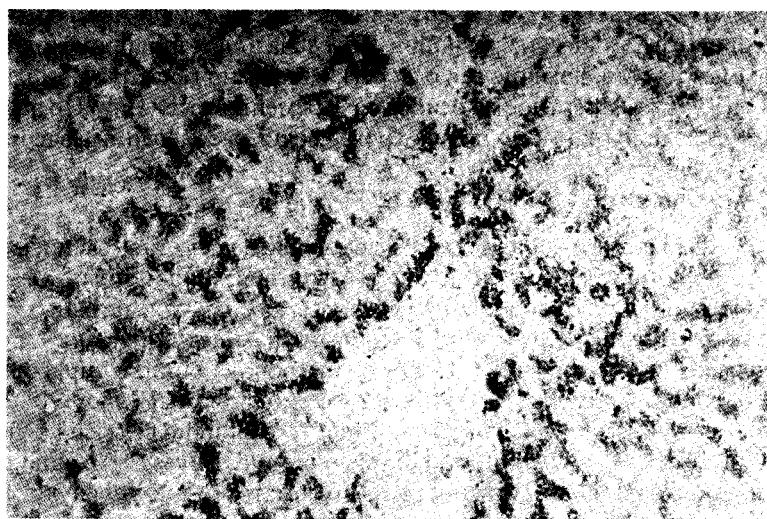
смертности, особенно беременных женщин. Но как и гепатит А, гепатит Е не приводит к развитию хронических заболеваний печени.

## Гемохроматоз

Гемохроматоз представляет собой наследственное заболевание, передаваемое по аутосомно-рецессивному типу, характеризующееся нарушением кишечной абсорбции железа с накоплением его в клетках паренхиматозных органов (табл. 7-7). Так как печень является основным органом депонирования железа в организме, поражение печени, проявляющееся микронодулярным циррозом, является общим и ранним признаком наследственного гемохроматоза (рис. 7-14). Может развиваться застойная сердечная недостаточность, вторично ведущая к дилатационной кардиомиопатии со склонностью к накоплению железа в мышце сердца. Эндокринные признаки наследственного гемохроматоза характеризуются гипогонадизмом, часто в комбинации с частичной дисфункцией переднего гипофиза, первичной тестикулярной недостаточностью, сахарным диабетом. Также характерны артропатии и патологическая пигментация кожи.

**Таблица 7-7. сравнение маркеров при первичном гемохроматозе и алкогольном заболевании печени**

	Нормальный уровень	Алкогольное заболевание печени	Гемохроматоз
Насыщение трансферрина железом (%)	20-50	50-60	>62
Ферритин плазмы (нг/мл)	15-300	300-100	500-6000
Концентрация железа в печени (мкг/г сухого вещества)	300-1800	1800-5000	10000-30000
Индекс железа (мкмоль Fe/ г сухого вещества/возраст)	< 1.1	<1.6	>1.8



**Рис. 7-14.** Биопсия печени при гемохроматозе. Избыточное отложение железа выявляется окраской Пруссидом голубым

Тесты скрининг-диагностики наследственного гемохроматоза включают определение содержания железа в сыворотке, уровня насыщения трансферрина (концентрация железа в сыворотке зависит от общей железосвязывающей способности),

содержание сывороточного ферритина. Наконец, диагноз уточняется путем определения железа в гистологическом препарате биоптата печени.

Вторичный гемохроматоз может быть результатом: (1) накопления в печени железа при некоторых анемиях β-талассемия, сидеробластная анемия; (2) продолженного применения парентеральных препаратов железа или избыточного употребления железа с пищей; (3) болезней печени (алкогольный цирроз, поздняя кожная порфирия, портокавальное шунтирование).

## Болезнь Вильсона

Болезнь Вильсона (гепатолентикулярная дегенерация) — это аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся нарушением связывания меди, что приводит к циррозу печени, дегенерации базальных ганглиев, зеленовато-коричневой пигментации на роговице (кольца Кайзера-Флейшера) (рис. 7-15). У большинства больных симптомы обнаруживаются в возрасте от 5 до 30 лет.

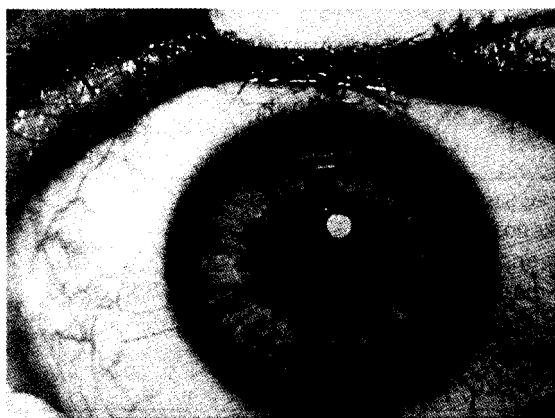


Рис. 7-15. Кольца Кайзера-Флейшера

Поражение печени может проявляться одним из четырех вариантов: острый гепатит, фульминантный (злокачественный) гепатит, хронический активный гепатит или ранний цирроз печени. Быстрое высвобождение меди из печени при злокачественном гепатите вызывает возникновение характерной для данной патологии гемолитической анемии. Двигательные нарушения типичны и характеризуют поражение нервной системы при болезни Вильсона. Напротив, психические нарушения многообразны и проявляются асоциальным поведением, шизофренией, неврозами, деменцией. При проведении лабораторных тестов определяется снижение уровня церулоплазмина в крови, повышение суточной экскреции меди, повышение содержания меди в печени при биопсии (табл. 7-8). Лечение заключается в связывании избытка меди D-пеницилламином, либо триэтилентетраминдигидрохлоридом (триентин). При злокачественном течении заболевания может быть произведена ортоптическая пересадка печени.

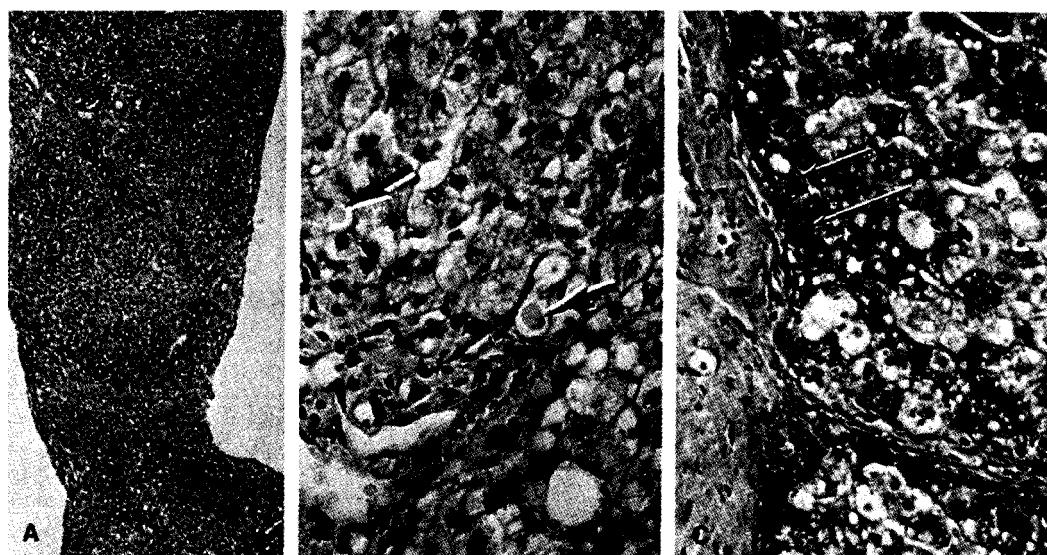
## Дефицит α<sub>1</sub>-антитрипсина

Белок α<sub>1</sub>-антитрипсин синтезируется в печени и, в меньшей степени, макрофагами и моноцитами и действует как ингибитор эластазы лейкоцитов. Этот гликопротеин миграирует с агглютининовой фракцией при электрофорезе белков и составляет 80–90 % этой фракции. У людей, относящихся к гомозиготному генотипу, активность α<sub>1</sub>-антитрипсина мала, они предрасположены к переходу гепатита в хроническую форму на ранней стадии заболевания и развитию криптогенного цирроза печени. Дефицит α<sub>1</sub>-антитрипсина можно предположить у больных с признаками гепато-

лентикулярного поражения, у которых отсутствует пик  $\alpha_1$ -глобулина при электрофорезе. При диагностике используют определение уровня  $\alpha_1$ -антитрипсина и генетический анализ. При биопсии печени выявляют Шифф-положительные гранулы в перипортальных гепатоцитах, свидетельствующие о неспособности последних синтезировать и секретировать Z-белок (рис. 7-16).

### Автоиммунный хронический активный гепатит

Это заболевание обусловлено нарушениями иммунорегуляции и характеризуется высокими титрами антинуклеарных антител у гомозигот с гипергаммаглобулинемией. Особенностью, позволяющей предполагать это заболевание, являются: отсутствие серологических маркеров вирусного гепатита или метаболических расстройств печени, отсутствие в анамнезе воздействия гепатотоксических веществ и алкоголя, наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний и ответной реакции на терапию кортикоидами. В некоторых случаях вместо антинуклеарных антител могут обнаруживаться антитела к микросомам гепатоцитов и почек или антитела к гладкомышечным клеткам.



**Рис.** 7-16. Дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина. (A) — биопсия печени больного в период первого года цирроза печени при малом увеличении светового микроскопа. (B) — округлые эозинофильные гиалиновые тельца, напоминающие эритроциты, но крупнее их и без двояковогнутой формы, встречающейся у перипортальных гепатоцитов с высокой функциональной активностью (отмечено стрелкой). (C) — окраска периодной кислотой по Шиффу выявляет диастазорезистентные глыбки по соседству с соединительной тканью портальных трактов. (По: Schiff L., Schiff E. R., eds. Diseases of the Liver, 7th ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1993: 1117.)

**Таблица 7-8. СОДЕРЖАНИЕ МЕДИ В ОРГАНИЗМЕ БОЛЬНЫХ БОЛЕЗНЮ ВИЛЬСОНА И У ОБСЛЕДУЕМЫХ ИЗ КОНТРОЛЬНЫХ ГРУПП**

Группы	Церуло-плазмин в плазме(мг/л ± SE)	Содержание Cu в плазме(мкг/л)	Выведение Cu с мочой(мкг/сут)	Содержание Cu в печени (мкг/г веса)	Относительное содержание в плазме	0-8 ч(M ± SE)	8-24ч(M ± SE)	24-30ч приема циллами (M±SE)

					$^{64}\text{Cu}^*$			
Болезнь Вильсона								
бессимптомное течение	63 ± 10	<600	>50	>50	<0,4	0,92 ± 0,12	0,17 ± 0,04	0,84 ± 0,
манифестная форма	63 ± 10	<600	>50	>50	<0,4	1,22 ± 0,21	0,70 ± 0,16	3,45 ± 0,
гетерозиготы	254 ± 11	>600	<50	<50	>0,4	0,10 ± 0,01	0,05 ± 0,01	1,20 ± 0,
Болезнь печени**	380 ± 29	>1000	<50	<50	>0,6	0,20	0,17	1,94
Контроль, мужчины	333 ± 7	>800	<30	<10	>0,8	0,14 ± 0,02	0,07 ± 0,01	2,36 ± 0,
Контроль, женщины	366 ± 10	>800	<30	<10	>0,8	0,14 ± 0,02	0,07 ± 0,01	2,36 ± 0,

\* Отношение концентрации в плазме радиоактивной меди ( $^{64}\text{Cu}$ ) через 24 ч к концентрации в плазме радиоактивной меди через 2 ч после внутривенного введения препарата ( $^{64}\text{Cu}$ ).

\*\*Исключая данные пациентов с первичным билиарным циррозом, у которых содержание меди в печени и моче может быть таким же, как и при болезни Вильсона. (Из: Gibbs K., et al. The urinary excretion of radiocopper in presymptomatic and symptomatic Wilson's disease, heterozygotes and controls: Its significance in diagnosis and management. Q.J. Med. 47:349, 1978; Gibbs K., Walshe J. M. A study of ceruloplasmin concentration found in 75 patients with Wilson's disease, their kinships and various control groups. Q. J. Med. 48: 447, 1979; Schiff L., Schiff E. R., eds. Diseases of the Liver, 6th ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1987: 146.)

## Алкогольный гепатит

Основными симптомами алкогольного гепатита являются анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, желтуха, лихорадка. Причем, течение заболевания может варьировать от безжелтушного и бессимптомного до тяжелого с асцитом и печеночной энцефалопатией. Таким образом, симптоматика алкогольного гепатита часто похожа на проявления других гепатобилиарных заболеваний. При этом необходимо учитывать, что алкоголики могут страдать и другими болезнями печени. Уровень АСАТ повышается непропорционально больше, чем уровень АлАТ, хотя если они менее 300 МЕ, то это считается нормой. Гистологически определяются гепатоцеллюлярный некроз в периферических зонах с отложением алкогольного гиалина (тельца Маллори) и инфильтрация полиморфоядерными лейкоцитами (рис. 7-17).

## Повреждение печени лекарственными препаратами

Повреждение печени лекарственными препаратами может проявляться в виде гепатоцеллюлярных некрозов, холестатического синдрома или иметь сочетанный характер. Токсическое действие лекарств на гепатоциты клинически напоминает повреждения при ишемическом и вирусном гепатите и значительно варьирует по тяжести течения. Это заболевание можно предполагать при наличии данных о приеме потенциально гепатотоксических препаратов в последние три месяца. Поэтому необходим тщательный сбор анамнеза, в котором помимо лекарственной терапии важно учитывать наличие профессиональной вредности. Определение у больного эозинофилии, сыпи, лихорадки также может свидетельствовать о наличии гепатотоксического действия лекарственных препаратов, но эти симптомы часто неспецифичны или отсутствуют.

Наиболее часто встречается повреждение печени ацетаминофеном. Оно связано с действием его метаболита – N-ацетил-*p*-бензохинонимина, взаимодействующего с макромолекулами гепатоцита и приводящего к гибели клетки (рис. 7-18). Прием ацетаминофена в дозе от 10–15 г может стать причиной некроза гепатоцитов. Хроническое употребление алкоголя усиливает токсическое действие ацетаминофена, поскольку алкоголь индуцирует цитохром Р450. При этом прием даже 3–4 г лекарства в сутки может вызвать значительный гепатотоксический эффект.

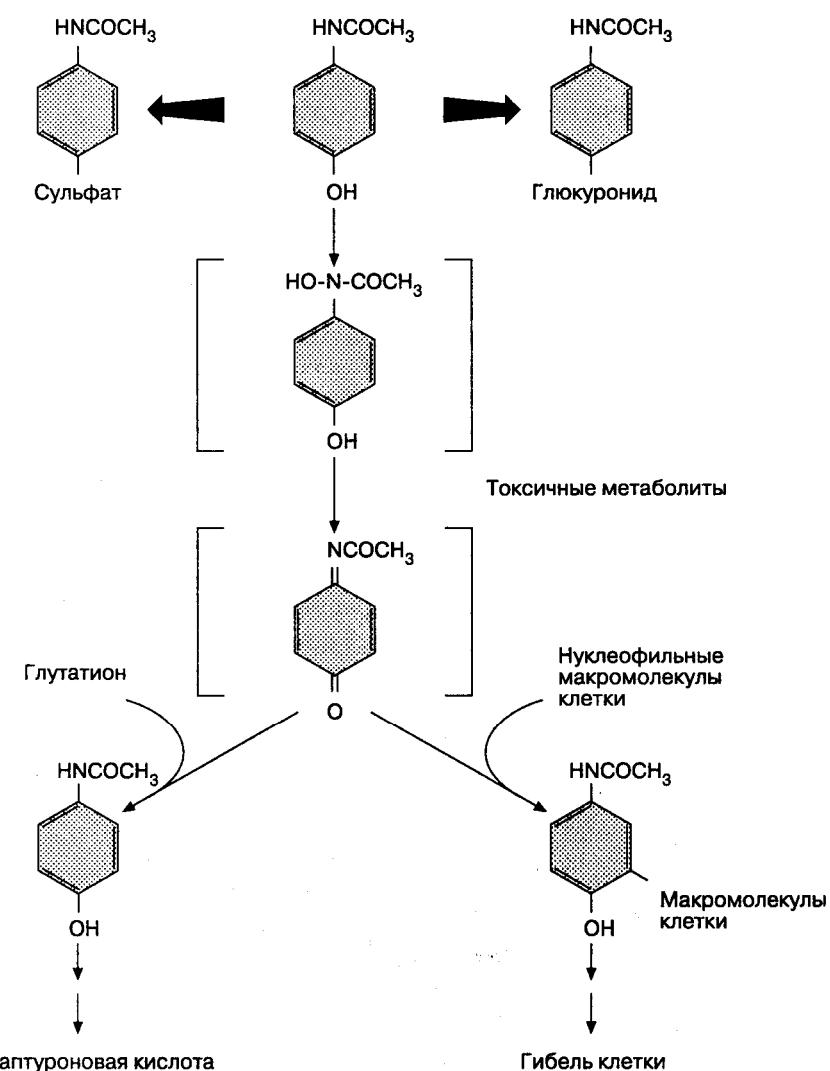


**Рис. 7-17.** Биопсия печени при алкогольном гепатите. В центре рисунка представлены перинуклеарные тельца Маллори внутри гепатоцитов

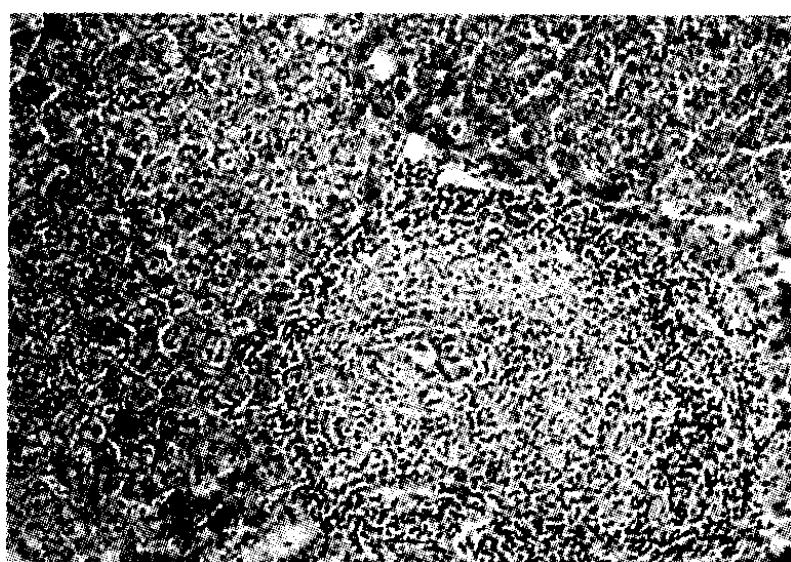
### **Холестатические синдромы**

#### **Первичный билиарный цирроз**

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) – холестатическое заболевание печени неизвестной этиологии, которым чаще страдают женщины обычно в возрасте 40– 60 лет. Симптомы заболевания нарастают постепенно, проявляясь кожным зудом с желтухой или без нее. При ПБЦ мелкие внутривеночные желчные протоки вовлекаются в гранулематозные реакции с постепенной их облитерацией и исхо-



**Рис. 7-18.** Схема метаболизма ацетаминофена. Увеличение его дозы и концентрации в крови приводит к увеличению образования активных метаболитов препарата. Повышение активности оксидаз смешанного действия способствует повышению количества активных метаболитов. Истощение запасов глутатиона ведет к увеличению концентрации активных метаболитов, которые могут связываться с цитоплазматическими белками и вызывать гибель клетки. (По: Zimmerman P. J., Hepatotoxicity: New York: Appleton-Century-Crofts, 1978.)



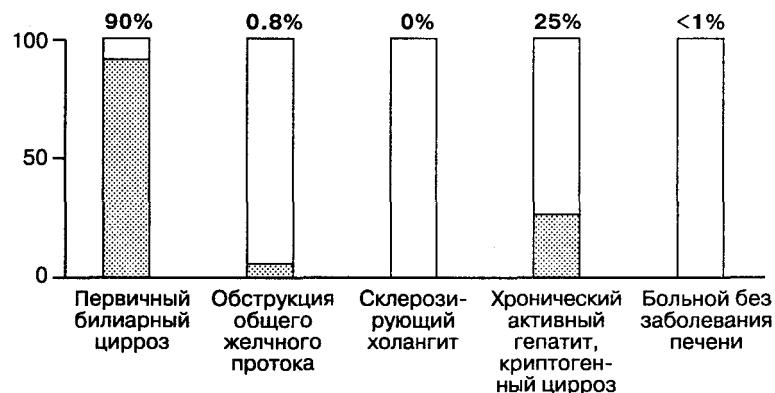
**Рис.** 7-19. Начальная стадия первичного билиарного цирроза. В портальной зоне определяются пораженный билиарный проток, окруженный лимфоцитами, и гранулематозная реакция. (По:

Schiff L, Schiff E. R, eds. Diseases of the Liver, 6th ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1987: 980.)

дом в цирроз (рис. 7-19). Антимитохондриальные антитела выявляются у 90 % больных ПБЦ и у 25 % больных хроническим активным гепатитом и лекарственно индуцированным поражением печени (рис. 7-20). Поэтому титр антимитохондриальных антител более, чем 1 : 40 даже при отсутствии повышения щелочной фосфатазы и других характерных симптомов, подтверждает диагноз ПБЦ. Диспропорциональное увеличение IgM дополнительно дает возможность дифференцировать ПБЦ от других заболеваний печени, протекающих со значительной гипергаммаглобулинемией, особенно от аутоиммунного хронического активного гепатита.

## Первичный склерозирующий холангит

Еще одно хроническое холестатическое заболевание неизвестной этиологии – это первичный склерозирующий холангит, характеризующийся фиброзным воспалением билиарного тракта и часто сочетающийся с неспецифическим язвенным колитом. В отличие от первичного билиарного цирроза, первичный склерозирующий холангит встречается чаще у молодых мужчин и проявляется повышенной утомляемостью, зудом, желтухой. Лабораторные исследования позволяют выявить маркеры холестаза, но маркеры аутоиммунного происхождения не показательны. Для диагностики необходима визуализация билиарного тракта – холангиография, при которой выявляются многочисленные стриктуры и вовлеченность в процесс интра- и экстрапеченочных билиарных протоков, часто с генерализованным пора-



**Рис.** 7-20. Содержание антимитохондриальных антител при первичном билиарном циррозе и других заболеваниях. (По: Schiff L., Schiff E. R., eds. Diseases of the Liver, 6th ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1987: 980.)

жением и появлением так называемого симптома "бус" (рис. 7-21). При первичном склерозирующем холангите увеличивается риск развития холелитиаза, холедохолитиаза и холангiocарциномы.

## Инфильтративные процессы

Изолированное повышение уровня щелочной фосфатазы в сыворотке или одновременное – с лецитинаминотрансферазой, 5'-нуклеотидазой или  $\gamma$ -глутаминаминотранспептидазой дает основание предполагать наличие инфильтративного процесса. Этот процесс может быть локализован в печени (например, при ПБЦ) или является проявлением системных гранулематозных заболеваний (саркоидоз, милярный туберкулез, системный микоз, реакции на лекарства), а также может быть первичным признаком рака печени. Более чем трехкратное повышение содержания щелочной фосфатазы в сыворотке крови у больных циррозом печени дает возможность

предполагать развитие гепатоцеллюлярной карциномы. Как уже отмечалось ранее, триада симптомов (увеличение содержания щелочной фосфатазы, появление высокого титра антимитохондриальных антител, увеличение IgM у женщин среднего возраста) является критерием диагностики ПБЦ. Напротив, у больных с онкологическим анамнезом, например с раком молочной железы или толстой кишки, увеличение уровня щелочной фосфатазы дает возможность предполагать метастазы в печени. В случаях, если компьютерная томография брюшной полости, УЗИ, радиоизотопное исследование с коллоидной серой, меченной  $^{99m}\text{Tc}$ , и инвазивные методы, такие как ретроградная холангиопанкреатография, неинформативны, показана чрескожная и/или лапароскопическая биопсия печени.

У взрослых для диагностики первичного гепатоцеллюлярного рака печени используется радиоиммунологический анализ с определением содержания а-фетопротеина. Более чем у 75 % больных с этой патологией отмечается его повышение. Значительное увеличение уровня а-фетопротеина наблюдается также при других злокачественных заболеваниях ЖКТ, при герминативноклеточных опухолях и при незлокачественных заболеваниях печени, таких как хронический активный гепатит, вирусный гепатит, алкогольный гепатит и ПБЦ. Но чаще всего высо-

**Рис. 7-21.** Ретроградная эндоскопическая холангиография при первичном склерозирующем холангите



кий уровень а-фетопротеина все же встречается при гепатоцеллюлярной карциноме. Специфичность этого теста дает возможность диагностики гепатоцеллюлярной карциномы, когда уровень а-фетопротеина превышает 400 нг/мл.

## Клинический пример

Женщина в возрасте 47 лет жалуется на кожный зуд в течение последних 2 нед. Других жалоб нет, у нее нормальный аппетит, уменьшения массы тела не отмечается. Больная отрицает наличие эпизодических болей в животе, тошноты и рвоты. В возрасте 14 лет она перенесла аппендэктомию. За 2 мес до появления данных жалоб приняла курс триметопrima-сульфаметоксазола по поводу инфекции мочевыводящего тракта. В семейном анамнезе отсутствуют указания на болезни печени. Пациентка не болела гепатитом, ей не вводились внутривенно лекарства, не проводили гемотрансфузии, не делались акупунктура и татуировки. Но больная длительное время была донором и последний раз сдавала кровь примерно 6 мес назад.

Теперь подробнее рассмотрим жалобы больной. Генерализованный зуд – это симптом, который может встречаться при различных заболеваниях, включая сахарный

диабет, холестатические болезни печени, заболевания щитовидной железы, уремию, истинную полицитемию, лимфому Ходжкина. Зуд при холестазе очень раздражает больных. Его природа до конца неизвестна, и он плохо поддается симптоматической терапии. Принимая во внимание то, что зуд при холестазе вторичен, необходимо искать причину данного явления. Отсутствие болей в животе, тошноты, рвоты делает диагноз холедохолитиаза маловероятным, а отсутствие снижения массы тела, анорексии уменьшает возможность того, что причиной холестаза является обструкция желчных путей в результате экстрапеченочного неопластического процесса. В анамнезе нет указаний на хирургические манипуляции на билиарной системе, которые могли бы способствовать билиарным стриктурам. Холестаз, индуцированный на фоне приема триметоприм-сульфаметаксозола – хорошо известное явление, но в данном случае нет временной связи между приемом препарата и появлением симптомов заболевания. Отсутствие наследственной предрасположенности к заболеваниям печени является важной деталью для пациентов, имеющих клинико-лабораторные симптомы поражения печени. То, что больная не контактировала с больными гепатитом и являлась донором, делает диагноз хронического гепатита маловероятным.

**При объективном обследовании выявляются небольшая иктеричность склер, расчесы на ногах, руках, спине и груди. Лимфатические узлы не увеличены. Аускультативная картина легких без патологических изменений. Тоны сердца не изменены, шумов нет. При пальпации живота печень выступает из-под края правой реберной дуги на 8 см, край мягкий. Пальпируется нижний полюс селезенки в левой латеральной позиции. Живот мягкий, безболезненный. При ректальном исследовании патологии не выявлено. Реакция Грегерсена слегка положительна. Периферические отеки отсутствуют.**

Объективное исследование позволяет выявить некоторые стигматы, характерные для хронической патологии печени (ангиомы типа "паучков", пальмарная эритема, увеличение парашитовидных желез, контрактура Дюпюитрена, у мужчин – тестикулярная атрофия, гинекомастия), гепатосplenомегалию, увеличение объема желчного пузыря, напряженность живота. Степень гепатомегалии может сильно варьировать при любых формах гепатобилиарной патологии, а увеличение печени более чем на 15 см часто ассоциируется с сердечной недостаточностью или с возможными неопластическими инфильтративными процессами (амилоидоз, миелопролиферативные заболевания, стеатоз печени, болезни накопления с нарушением обмена гликогена или липидов). Сplenомегалия у больного с поражением печени может быть обусловлена проявлениями портальной гипертензии. Желтуха с характерной желтой пигментацией кожи, слизистых оболочек и склер обычно развивается при повышении уровня билирубина более 30 мг/л. Для выявления желтухи больного лучше осматривать при дневном свете.

**Данные лабораторного обследования больной: общий белок – 85 г/л; альбумин – 37 г/л; AcAT – 212 МЕ/л; АлАТ – 184 МЕ/л; ЛДГ – 199 МЕ/л; щелочная фосфатаза – 833 МЕ/л; общий билирубин – 38 мг/л; холестерин – 2.6 г/л; лейкоциты крови –  $3.2 \cdot 10^3$   $\text{мм}^3$ ; гемоглобин – 121 г/л; гематокрит – 35.2%; тромбоциты –  $128 \cdot 10^3$   $\text{мм}^3$ ; протромбиновое время – 12.8 с.**

Диспропорциональное увеличение щелочной фосфатазы по сравнению с увеличением уровня трансамина свидетельствует о холестатическом поражении печени. Повышение содержания холестерина и незначительное увеличение протромбинового времени может возникать вторично при холестаз-индуцированием нарушении выделения холестерина в желчь и нарушении всасывания жирорастворимого витамина К. Небольшая панцитопения может быть отражением гиперспленизма.

**Абдоминальная ультрасонография не вывела изменений размеров печени и внутри- или внепеченочных дилатации желчных путей. Общий желчный проток в диаметре 0.5 см, в желчном пузыре определяются конкременты. Обнаружена небольшая спленомегалия. Поджелудочная железа и почки в норме.**

В случае подозрения на внепеченочную обструкцию желчных путей УЗИ должно быть первостепенным диагностическим тестом для большинства больных с признаками холестатической желтухи. Отсутствие расширения желчных путей уменьшает вероятность обструкции, но часто перемежающаяся или частичная обструкция общего желчного протока конкрементами не дает яркой картины дилатации протоков. Даже высокая степень обструкции часто не приводит к дилатации протоков, особенно при острой форме обструкции.

**Ночью больная проснулась в 2 ч от сильной боли в правом подреберье и тошноты. Боль была настолько сильной, что больная приняла вынужденную позу. Данные**

**объективного обследования:** у больной незначительно повышена температура ( $37.8^{\circ}\text{C}$ ), живот сильно напряжен в правом подреберье, положительный симптом Мерфи. Данные лабораторного обследования: АсАТ – 350 МЕ/л, АлАТ – 265 МЕ/л, щелочная фосфатаза – 1033 МЕ/л, билирубин – 54 г/л, лейкоциты –  $12.5 \cdot 10^3 \text{ мм}^3$ , Нв – 128 г/л, гематокрит – 37.1 %. В связи с подозрением на холестаз выполнено УЗИ, при котором определен диаметр общего желчного протока (1.5 см). Дистальный проток и головка поджелудочной железы не визуализированы из-за скопления в кишечнике газов.

Больные с желчной коликой склонны принимать вынужденную позу. Положительный симптом Мерфи, ограничение дыхательных движений при глубокой пальпации правого верхнего квадранта живота дают основание подозревать у больной острый холецистит. При острой билиарной обструкции уровень трансамина может достигать высоких значений, характерных для острого гепатоцеллюлярного повреждения. Даже при отсутствии газов в кишечнике ультрасонография позволяет выявить камни в общем желчном протоке только в одной трети случаев.

Больной назначена антибиотикотерапия препаратами широкого спектра для коррекции предполагаемого восходящего холангита, после чего была выполнена экстренная ретроградная холецистопанкреатография, в результате которой были выявлены в общем желчном протоке два камня размерами 0.8 и 1 см и расширение протока до 1.8 см. Была проведена сфинктеротомия с извлечением из протока камней, и в этот же день выполнена лапароскопическая холецистэктомия. В процессе операции обнаружено, что печень небольших размеров, темно-зеленоватого цвета, с многочисленными узелками. Была выполнена биопсия печени, которая выявила инфильтрацию портальных трактов лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами, гистиоцитами, поражение желчных капилляров и диффузно рассеянными гранулемами. Выявлен выраженный фиброз портальных трактов, свойственный цирротическим изменениям.

**Таким образом, у больной с острой билиарной обструкцией на фоне холедохолитиаза диагностирована хроническая патология печени, в частности первичный билиарный цирроз. Лабораторное подтверждение этого диагноза завершилось определением титра антимитохондриальных антител, который составил 1 :240.**

## Заключение

Таким образом, при обследовании пациентов с желтухой и отклонениями биохимических показателей функции печени нельзя придерживаться жесткого алгоритма. Необходимо глубокое понимание физиологии и патофизиологии печени и желчеотделения, а также характера изменений сывороточных маркеров при различной патологии печени.

## Глава 8. Панкреатиты

Джозеф М. Хендерсон

Эта глава познакомит читателя с основами нормальной физиологии и патофизиологии поджелудочной железы. Данные нормальной физиологии и анатомии необходимы для понимания и правильного определения патологических состояний поджелудочной железы. Приведенные типичные клинические ситуации использованы для иллюстрации важнейших патофизиологических концепций, наиболее часто встречающихся в клинической практике.

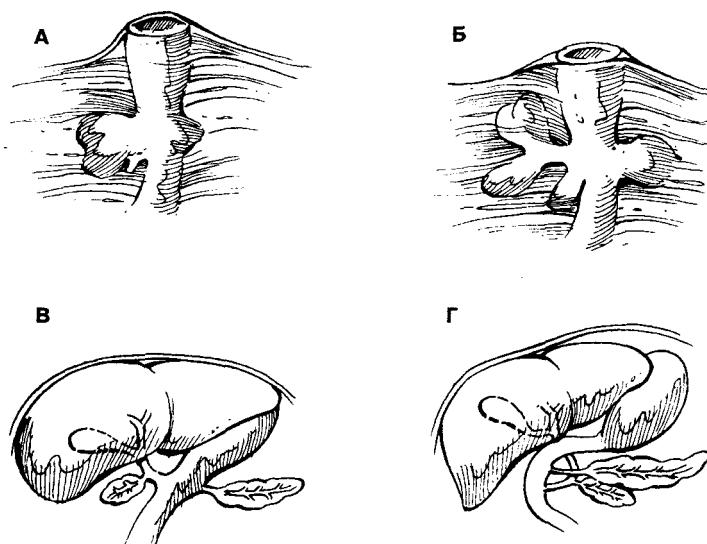
# Анатомия

## Эмбриология

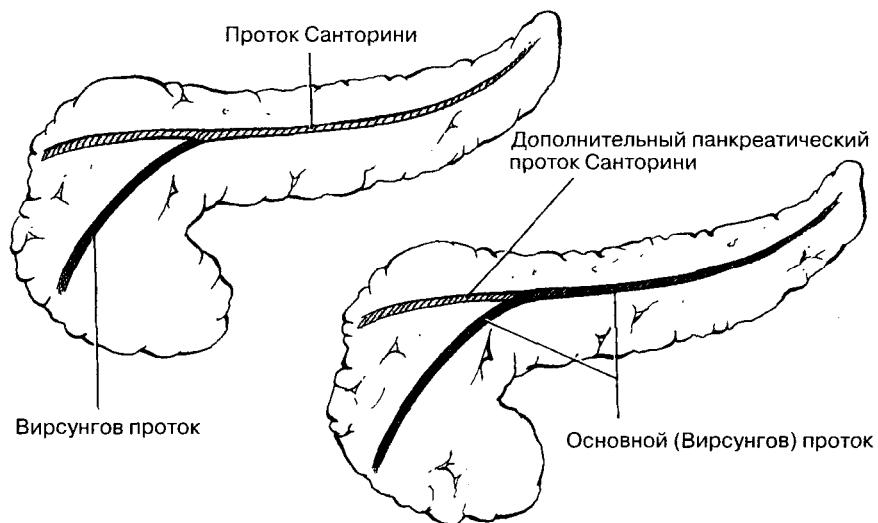
Развитие поджелудочной железы начинается на четвертой неделе беременности при формировании брюшного (центрального) и заднего (дорсального) зачатков двенадцатиперстной кишки. Центральный зачаток образуется из зародышевого желчного протока. По мере роста он поворачивается вместе с желчным протоком вдоль оси двенадцатиперстной кишки, и на шестой неделе беременности оказывается чуть ниже заднего зачатка поджелудочной железы. На восьмой неделе происходит соединение центральной и дорсальной частей будущей поджелудочной железы. Хвост, тело и часть головки железы развиваются из дорсального зачатка, а из центрального — остальная часть головки и крюковидный отросток железы (рис. 8-1).

Оба зачатка (дорсальный и центральный) имеют центральные протоки, открывающиеся самостоятельно в двенадцатиперстную кишку. Слияние этих протоков на уровне головки поджелудочной железы дает начало общему протоку железы — Вирсунгову протоку. Общий проток поджелудочной железы дренирует тело, хвост и часть головки железы, открываясь в двенадцатиперстную кишку через главный дуоденальный сосок (фатеров сосок). Расположенная в головке часть заднего протока поджелудочной железы, формирует дополнительный проток Санторини, который дренирует отдельные долики головки железы непосредственно в двенадцатиперстную кишку через малый (дополнительный) сосок (рис. 8-2). Вначале протоки Санторини и Вирсунга связаны малой соединительной ветвью. Поскольку передняя часть поджелудочной железы и, следовательно, передний проток железы развиваются из первичного желчного пузыря, то часто общий желчный проток и общий проток поджелудочной железы сливаются около фатерова соска и образуют общую ампулу в стенке двенадцатиперстной кишки (рис. 8-3). Иногда этого слияния не происходит, и оба протока имеют собственные выходы в двенадцатиперстную кишку.

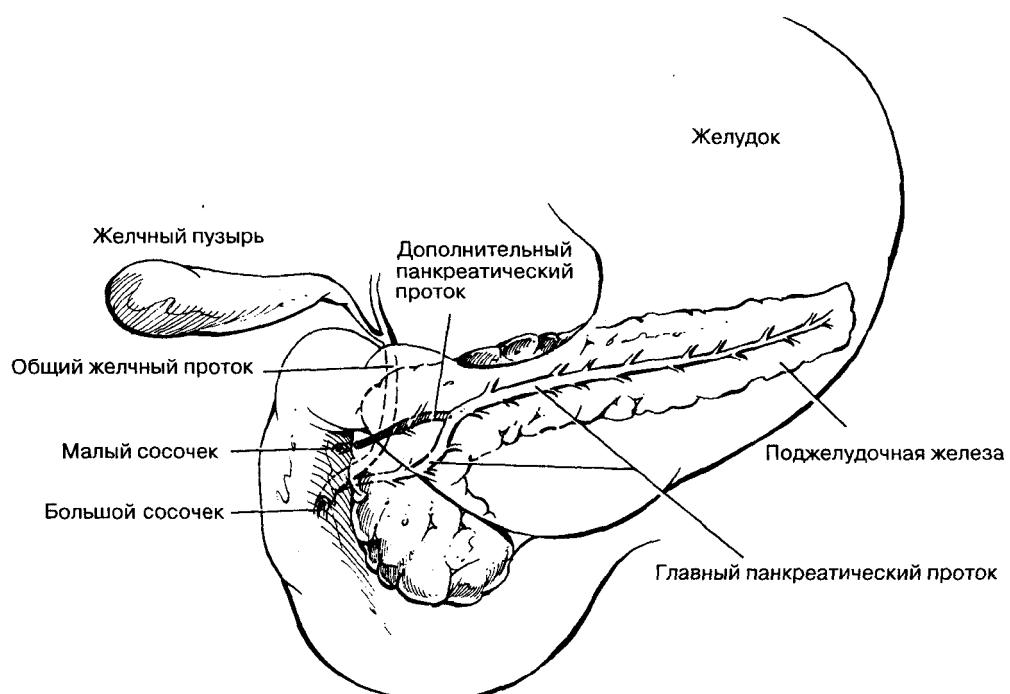
Ацинусы экзокринной части поджелудочной железы образуются между третьей и четвертой неделями беременности как разветвление начальных участков переднего и заднего протоков. Эндокринные участки железы (островки) развива-



**Рис. 8-1.** Эмбриональное развитие поджелудочной железы. На четвертой неделе беременности на средней кишке эмбриона появляются дорсальный и центральный зачатки. Центральный зачаток в свою очередь подразделяется на каудальную и краиальную части. Из каудальной в дальнейшем развивается общий желчный проток (А, Б). На шестой неделе развития центральная часть поджелудочной железы поворачивается вокруг оси двенадцатиперстной кишки. При этом центральная часть железы достигает дорсальной ее части, подтягивая за собой общий желчный проток (В, Г). На восьмой неделе происходит сращение дорсальной и центральной частей железы, а далее начинается сращение дорсального и центрального участков протока. (По: Yamada T., Alpers D. P., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1992; 2: 2181.)



**Рис.** 8-2. Протоки поджелудочной железы. Терминология часто противоречива. До слияния протоков задний проток (проток Санторини) дренирует большую часть железы. Но в действительности проток Санторини является маленьким дополнительным протоком. Расположенный в передней части железы Вирсунгов проток после слияния протоков оказывается функционально основным. По нему происходит дренирование железы через большой сосочек двенадцатиперстной кишки. (По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995; 2: 2058.)

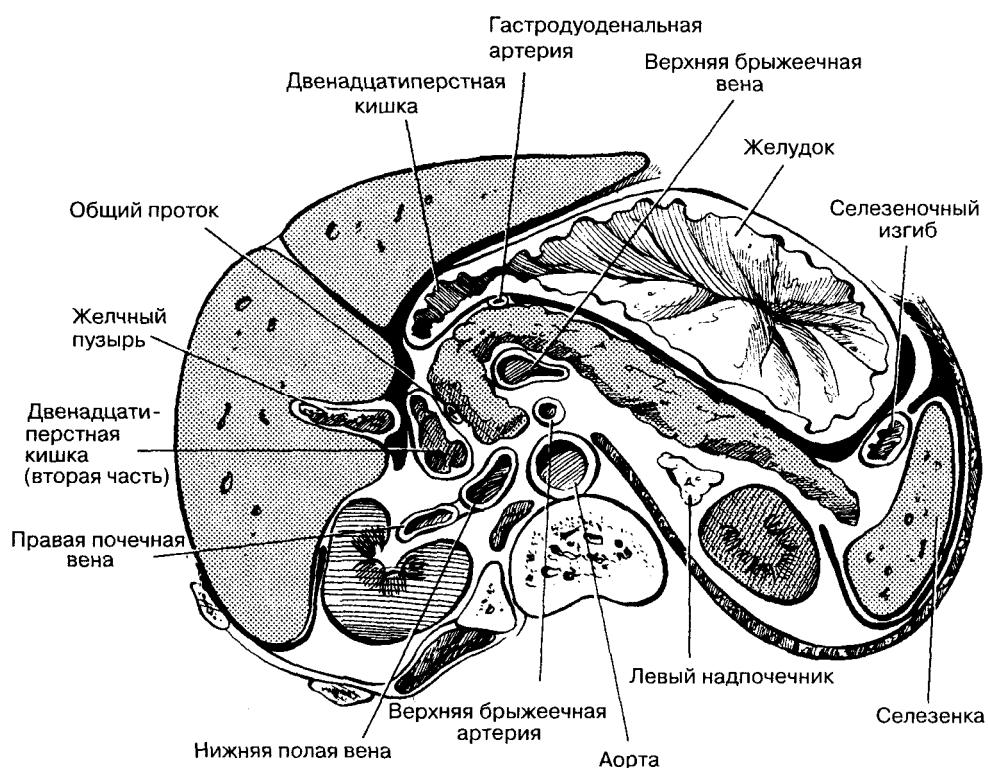


**Рис.** 8-3. Анатомическая взаимосвязь общего желчного протока и протоков поджелудочной железы

ются как зачатки из этих же протоков между 10–14-й неделями гестации. После 16-й недели эндокринная часть железы отделяется от протоков, приобретает собственное кровоснабжение и становится независимой от системы протоков железы.

## **Анатомическое строение и расположение поджелудочной железы**

Поджелудочная железа взрослого человека имеет длину примерно 15 см, массу 90 г и располагается за париетальной брюшиной на задней брюшной стенке. Железа ориентирована косо вверх от головки к хвосту, при этом головка плотно прилегает к С-образной петле двенадцатиперстной кишки, а хвост проецируется на ворота селезенки (рис. 8-4). Передняя поверхность поджелудочной железы покрыта париетальной брюшиной, антравальным отделом желудка, печенью, поперечной частью ободочной кишки, дистальной частью двенадцатиперстной кишки. Условно железу делят на головку, перешеек, тело и хвост; а головка имеет нижний придаток, происходящий из центральной части поджелудочной железы и называемый крючковидным отростком. Из-за слияния центральной и дорсальной частей железы общий желчный проток проходит сквозь выемку внутри паренхимы головки железы и перед впадением в фатеров сосок соединяется с центральным протоком поджелудочной железы. Самая узкая часть железы представлена шейкой, которая ориентирована вперед, вверх и влево и связывает головку и тело железы. Далее следует дугообразно изогнутое тело железы, заканчивающееся в виде хвоста у ворот селезенки.



**Рис. 8-4.** Схематичное изображение поперечного среза верхних отделов брюшной полости. Показано анатомическое взаимоотношение поджелудочной железы с другими органами. (По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1995; 2: 2053.)

## **Анатомия экзокринной части поджелудочной железы**

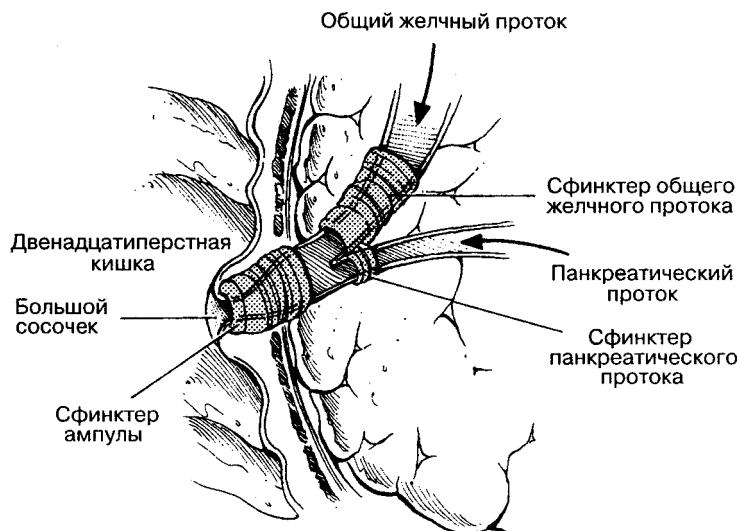
При описании панкреатических или билиарных протоков для точной характеристики их локализации обычно используют термины "дистальный" и "проксимальный". По мнению большинства клиницистов, при характеристике билиарных и панкреатических протоков под дистальным понимается наиболее удаленный от источника секреции, а под проксимальным — наиболее близкий к источнику секреции. Следовательно, проксимальный панкреатический проток — это часть протока железы, берущего начало из хвоста поджелудочной железы, а дистальный — это часть протока, входящая в состав фатерова соска (либо малого соска, когда речь идет о протоке Сан-

торини). Дистальная часть общего желчного протока — это часть общего желчного протока внутри фатерова соска. В других учебных пособиях, в особенности в учебниках по анатомии, понятия "дистальный" и "проксимальный" используются в противоположном значении.

Протоки передней и задней частей поджелудочной железы срастаются в 90 % случаев и образуют главный панкреатический проток, через который осуществляется дренаж экзокринного панкреатического секрета. Главный проток постепенно увеличивается в диаметре от хвоста к головке железы, и на всем протяжении собирает веточки мелких протоков, отходящих от долек поджелудочной железы. Обычно Вирсунгов проток и общий желчный проток объединены общей ампулой, имеющей различную величину. Ампула окружена сфинктерной мышцей — сфинктером Одди. Эта мышца — составная часть панкреатического и желчного протоков, но общим сфинктером для обоих протоков не является (рис. 8-5). Теоретически, отдельные части сфинктера предотвращают рефлюкс содержимого двенадцатиперстной кишки в билиарный или панкреатический протоки, рефлюкс билиарного секрета в проток поджелудочной железы, рефлюкс панкреатического секрета в билиарную систему. Измерение давления (манометрия) с помощью микроканюляции протоков свидетельствует о более высоком давлении в протоке поджелудочной железы по сравнению с общим желчным протоком. Имеет ли эта разница давлений какое-нибудь физиологическое значение, до сих пор неясно.

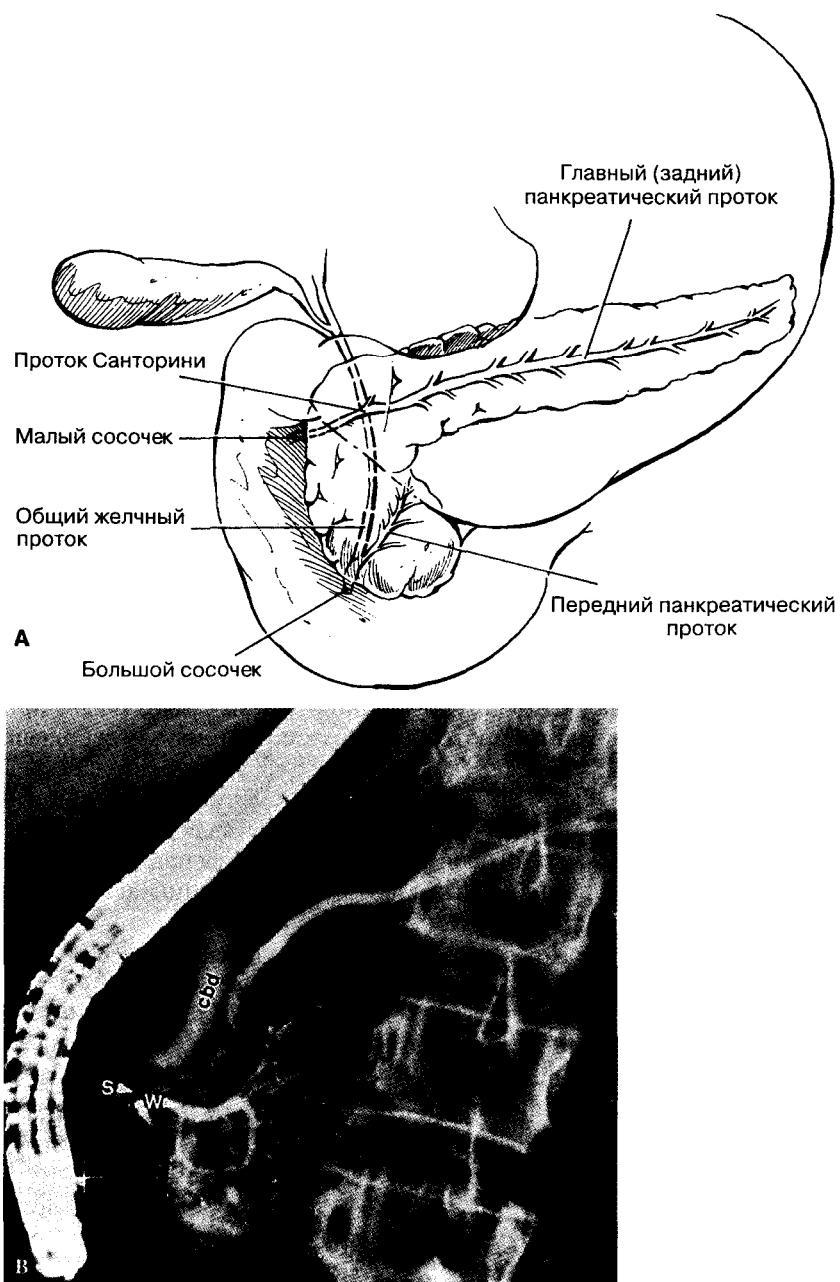
Проток Санторини дренирует часть головки поджелудочной железы через дополнительный малый сосочек, расположенный на 2 см проксимальнее и чуть впереди от большого фатерова соска. У большинства людей основная часть секрета поджелудочной железы выделяется через Вирсунгов проток и большой сосочек. Но примерно у 10 % людей главный панкреатический и Вирсунговы протоки не сообщаются, при этом главный проток железы может дренироваться через проток Санторини и малый сосочек. Такое состояние, известное как разделенная поджелудочная железа (*pancreas divisum*), может быть причиной рецидивирующих панкреатитов у пациентов, у которых не выявлены другие причины заболевания (рис. 8-6). Однако передняя часть поджелудочной железы (нижняя часть головки и крючковидный отросток) в норме в любом случае дренируются Вирсунговым протоком, потому что эти структуры имеют общее эмбриональное происхождение. Билиарный дренаж обычно не нарушается, поскольку желчный проток и вентральная часть поджелудочной железы имеют общее происхождение, и поэтому общий желчный проток дренируется в норме через большой дуоденальный сосок.

Поджелудочная железа состоит преимущественно из экзокринной ткани. Ацинусы являются основным элементом экзокринной части железы, они вместе с разветвленной сетью протоков составляют более 80 % массы железы. Ацинусы представляют собой субъединицы долек поджелудочной железы (рис. 8-7) и состоят из пирамидальных клеток, которые апикальной частью обращены к секреторному



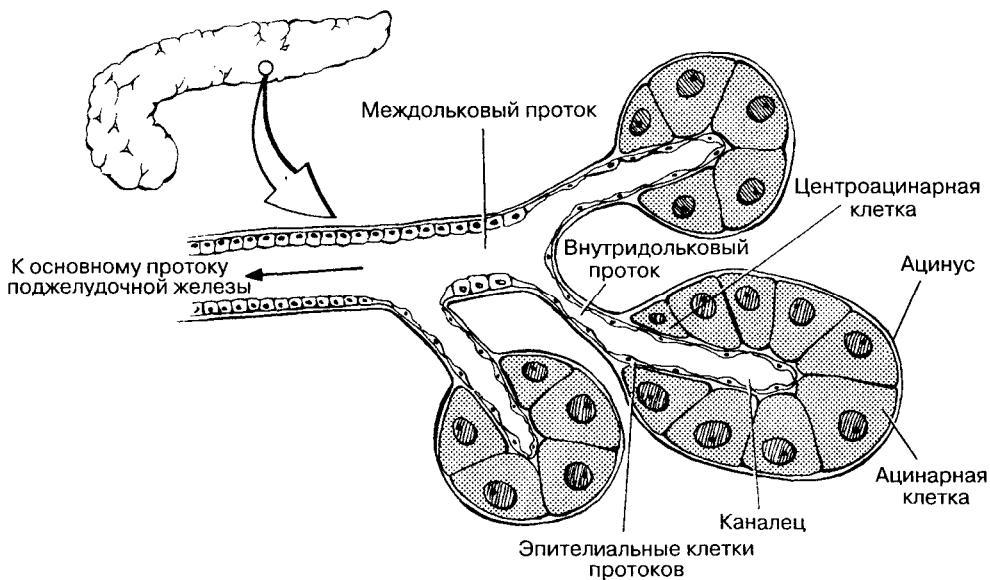
**Рис. 8-5.** Сфинктер Одди. Этот сфинктер функционирует так, что он не только отделяет проток поджелудочной железы и общий желчный проток от полости кишечника, но и на небольшом протяжении разделяет эти протоки

друг от друга. (По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995; 2: 2182.)



**Рис. 8-6.** (A) Строение поджелудочной железы. Схематично отражена возможность нарушения слияния отдельных протоков железы. Общий желчный проток и проток вентральной части железы (нижняя часть головки железы) функционируют нормально. Задняя часть железы дренируется через малый проток Санторини и далее через малый сосочек. (B) При проведении ретроградной холепистопанкреатографии визуализируются проток Санторини, Вирсунгов и общий желчный проток. (По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia). B. Lippincott, 1995; 2: 2596.)

канальцу. Эти канальцы сливаются с соседними и образуют внутридольковые протоки, которые формируют междольковые протоки, впадающие затем в главный проток железы. Ацинарные клетки секретируют ферменты поджелудочной железы в неактивной форме (в виде проферментов). Центроацинарные клетки выстилают секреторные канальцы в пределах ацинуса, а дальше от этой зоны протоки выстилают невысокие столбчатые клетки эпителия. Центроацинарные клетки и



**Рис. 8-7.** Строение экзокринной части поджелудочной железы: панкреатическая долька, система протоков, ацинусы

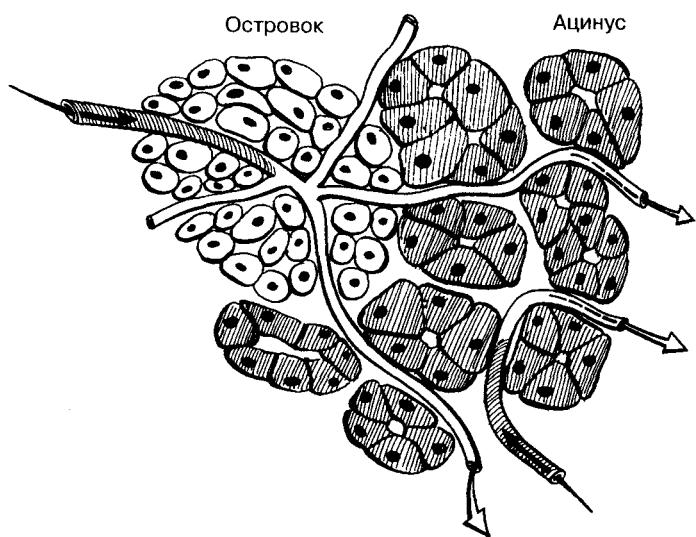
клетки протоков поджелудочной железы ответственны за секрецию воды и электролитов, необходимых для доставки проферментов в двенадцатерстную кишку для последующей активации.

#### **Анатомия эндокринной части поджелудочной железы**

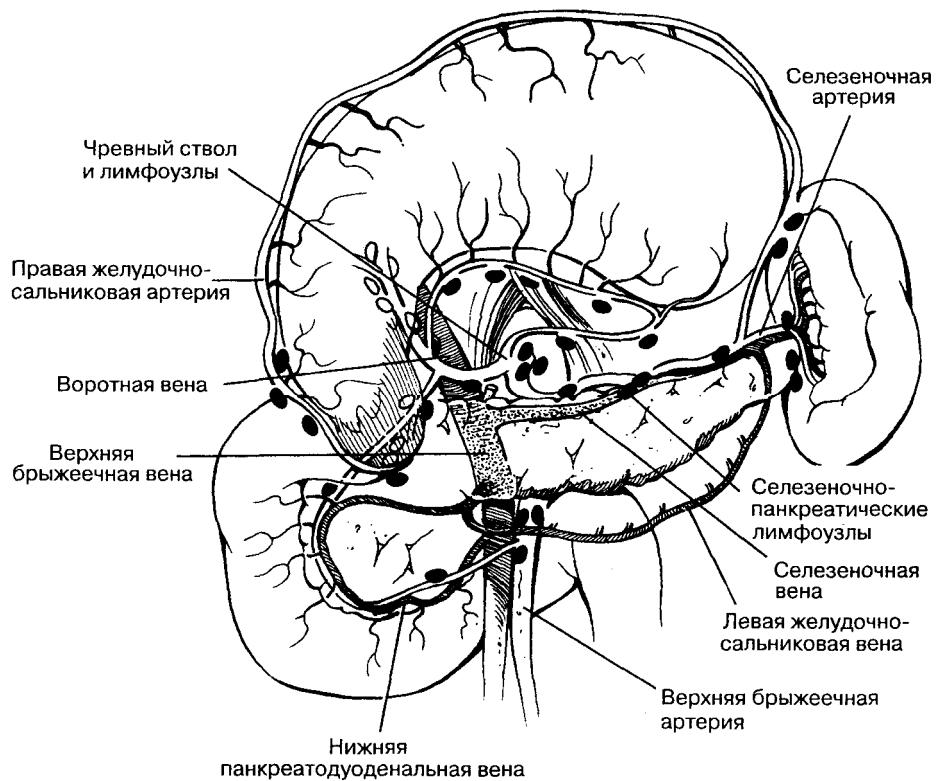
Эндокринная часть поджелудочной железы состоит из небольших островков клеток, известных как островки Лангерганса. Они отделены от ацинусов экзокринной части железы прослойками соединительной ткани. Эти островки окружены и пронизаны богатой капиллярной сетью, которая доставляет кровь от островков к ацинарным клеткам. Приносящая артериола входит в островок, образует в нем капиллярный клубочек, выходит из островка в виде выносящей артериолы, а затем попадает в соседнюю экзокринную ткань поджелудочной железы. Таким образом, несмотря на то, что ацинусы имеют свою собственную систему кровоснабжения, инсулоацинарная портальная система позволяет эндокринной паренхиме железы локально влиять на экзокринную функцию железы (рис. 8-8).

#### **Иннервация, кровоснабжение и лимфоотток**

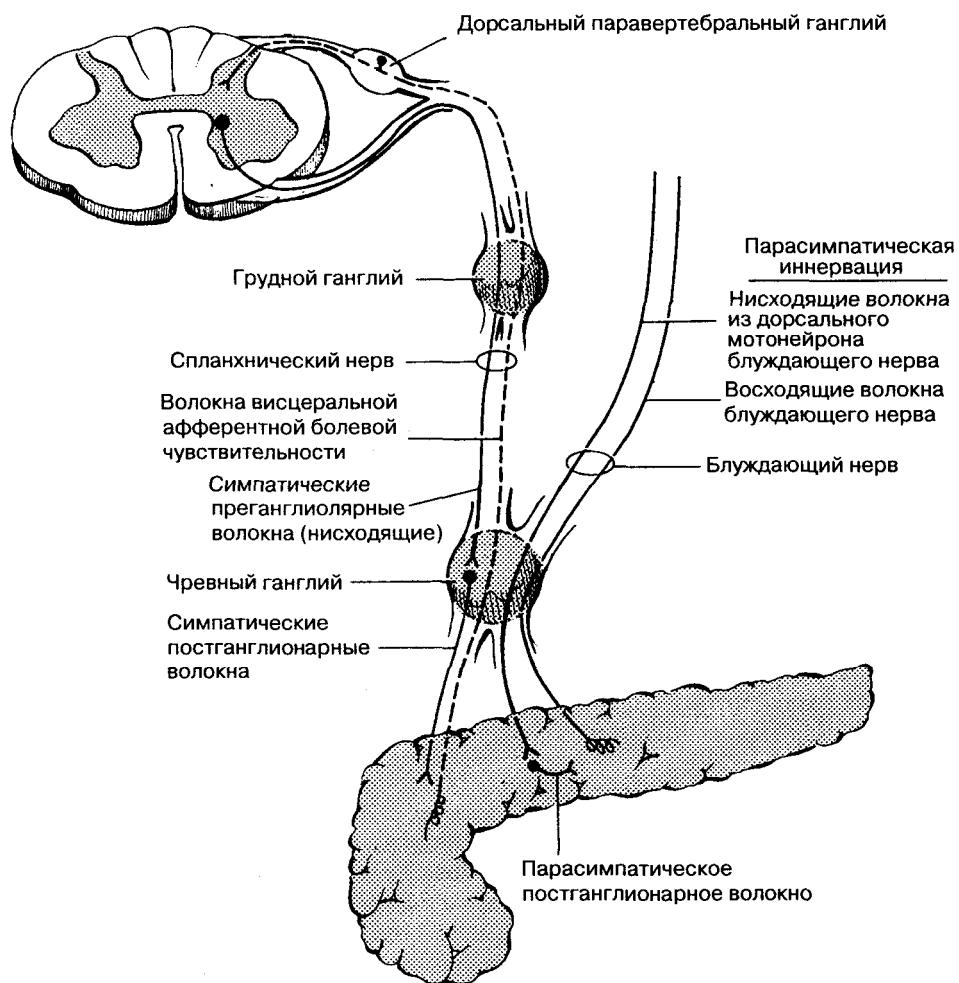
Кровоснабжение поджелудочной железы осуществляется ветвями чревной, верхней брыжеечной и селезеночной артерий. Венозный отток происходит через панкреатодуodenальные вены, селезеночную вену, верхнюю брыжеечную вену и, в конечном итоге, через воротную вену печени. Лимфатические узлы расположены по ходу сосудов и в большинстве своем заканчиваются в панкреатоселезеночных лимфатических узлах. Часть лимфы также поступает в панкреатодуоденальные и периаортальные лимфатические узлы возле устья верхней брыжеечной артерии (рис. 8-9). Иннервация осуществляется симпатической и парасимпатической нервными системами через чревное сплетение и, в меньшей степени, через печеночное



**Рис.** 8-8. Инсулоацинарная портальная система поджелудочной железы, соотношение экзокринной и эндокринной частей. (По: Gold-fine I. D., Williams J. A. Receptors for insulin and CCK in the acinar pancreas: Relations for normon action. Int. Rev. Cytol. 55:1, 1983.)



**Рис.** 8-9. Сосудистое и лимфатическое снабжение поджелудочной железы. Для лучшего обзора желудок "сдвинут" вперед и вверх. (По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. H., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1995; 2: 2057.)



**Рис.** 8-10. Вегетативная иннервация поджелудочной железы. (По: Greenfield L.J., ed. Surgery. Scientific Principles and Practice. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1993: 780.)

и верхнее брыжеечное сплетения (рис. 8-10). Эфферентные парасимпатические волокна блуждающего нерва проходят через эти сплетения без образования синапсов и заканчиваются парасимпатическими ганглиями внутри фиброзных перегородок, разделяющих долики поджелудочной железы. Постганглионарные волокна снабжают ацинусы, протоки, островки Лангерганса. Эфферентные симпатические волокна берут свое начало в латеральном сером веществе торакального и лумбального отделов спинного мозга, затем образуют синапсы с нейронами ганглиев чревного и верхнего брыжеечного сплетений. Постганглионарные симпатические волокна иннервируют кровеносные сосуды. Афферентная часть иннервации до конца не изучена, но, возможно, эти волокна проходят вместе с блуждающим нервом через чревное сплетение и затем к симпатической цепочке через крупные спланхнические нервы. В целом же все нервы, идущие к поджелудочной железе и от нее, проходят через чревное сплетение.

## ФИЗИОЛОГИЯ

### Эндокринная функция

Выделяют четыре типа эндокринных клеток. В-клетки (P) наиболее многочисленны в островках Лангерганса, они секретируют инсулин и локализуются в центре островков. Другие эндокринные клетки расположены по периферии островков вокруг В-клеток: А-клетки (a), секретирующие глюкагон; D-клетки, секретирующие соматостатин; F-клетки (PP), производящие панкреатический полипептид. Соотношение А-, D- и F-клеток, расположенных по периферии, неодинаково в каждом ацинусе. В пе-

редней части железы больше встречается F-клеток, тогда как в задней части железы содержится больше A-клеток. Физиологическое значение такой региональной вариации до конца не изучено, но наличие клеток разных типов необходимо для паракринной регуляции функции островков с помощью одного гормона, соматостатина, отвечающего за высвобождение других "гормонов островков" – инсулина и глюкагона.

## Экзокринная функция

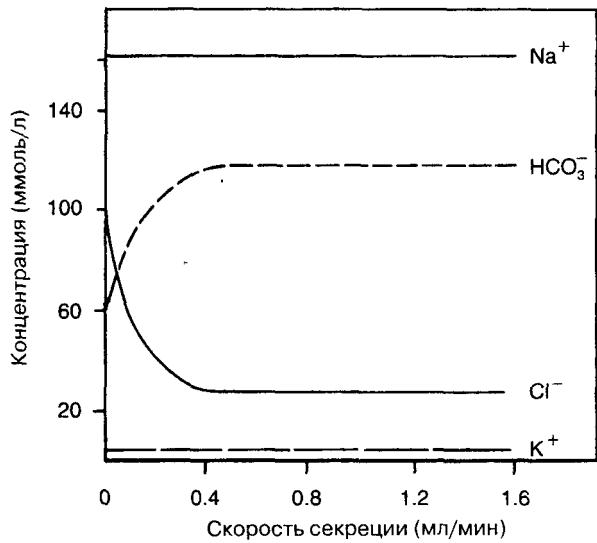
Экзокринная секреция поджелудочной железы состоит в выделении пищеварительных ферментов и жидкости, богатой электролитами. Как уже упоминалось, ацинарные клетки отвечают за синтез и секрецию пищеварительных ферментов, а центроацинарные клетки и эпителиальные клетки протоков – за секрецию жидкости, которая транспортирует ферменты в двенадцатиперстную кишку, где они активируются. Каждый из этих процессов подробно обсуждается далее.

## Секреция жидкости и электролитов

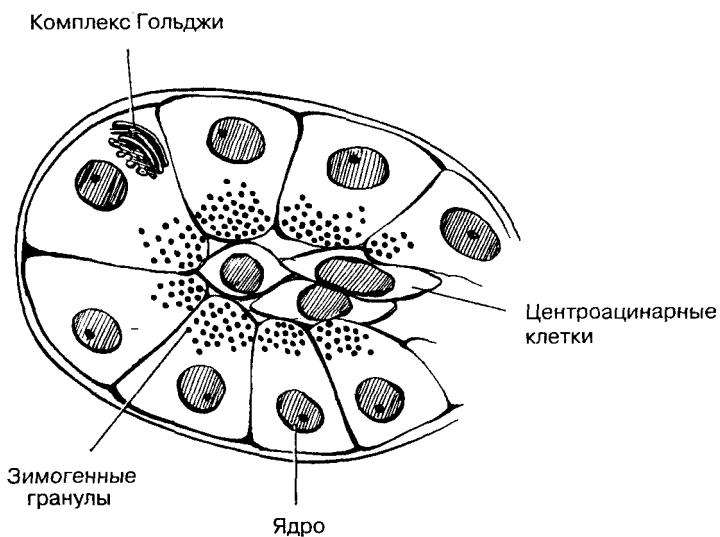
Гастроинтестинальный гормон секретин стимулирует секрецию воды, бикарбонатов, натрия, калия и хлоридов эпителием протоков посредством активации аденилатциклизы. Последующее образование циклического аденоzinмонофосфата (ЦАМФ) стимулирует хлорные каналы на луминальной стороне эпителиальных клеток, после чего хлориды высвобождаются из цитоплазмы в просвет протоков. Механизм хлоридно-бикарбонатного обмена способствует обмену хлоридов на внутриклеточные бикарбонаты, и, таким образом, продуцируется богатая бикарбонатами жидкость, необходимая для транспорта пищеварительных ферментов. Холинергическая стимуляция может вызывать сходный эффект, независимо от действия секретина. Поэтому при холинергической стимуляции секрет железы богат бикарбонатами и беден хлоридами, а в состоянии покоя возникает противоположная ситуация. В покое жидкость протоков секreтируется со скоростью около 0.2 мл/мин, тогда как в процессе стимуляции приближается к 4 мл/мин (рис. 8-11). Всего поджелудочная железа секreтирует в двенадцатиперстную кишку около 2.5 л жидкости каждые сутки.

## Синтез и секреция ферментов

Ферменты поджелудочной железы образуются и хранятся в ацинарных клетках. В базальной части клетки расположены ядро и шероховатый эндоплазматический ретикулум, в котором происходит синтез белка. Ферменты из шероховатого эндоплазматического ретикулума поступают в комплекс Гольджи, находящийся между ядром и апикальной частью клетки, где они упаковываются в зимогенные гранулы и хранятся (рис. 8-12) до момента стимуляции клетки. После стимуляции, например пищей, отмечается уменьшение гранул в размерах и их числа в клетках. Соответственно, результатом этого является увеличение секреции ферментов поджелудочной железы. Каждая зимогенная гранула содержит в различном соотношении все ферменты поджелудочной железы. Ферменты в гранулах обычно находятся в "уплотненном" состоянии и растворяются после их экскреции из клетки в щелочной секрет поджелудочной железы. Однако растворение ферментов происходит в неактивной (проферментной) форме, а переход в активную форму осуществляется не ранее, чем они попадут в двенадцатиперстную кишку. В этом заключается механизм защиты поджелудочной железы от самопреваривания. Кроме того, зона плотного соединение межклеточных контактов апикальных частей клеток поджелудочной железы препятствует рефлюксу пищеварительных ферментов из просвета протоков в межклеточное пространство и служит еще одним механизмом защиты поджелудочной железы. При попадании в двенадцатиперстную кишку кислоточувствительные ферменты поджелудочной железы защищены от кислотного расщепления секретом железы, имеющим щелочную среду, в котором они были транспортированы. Эти предшественники ферментов активируются посредством ферментативного гидролиза, о котором будет рассказано ниже.



**Рис. 8-11.** Отношение содержания электролитов в секрете поджелудочной железы к скорости секреции. (По: Yamada T., Alpers D. P., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1992; 1:362.)



**Рис. 8-12.** Строение ацинуса поджелудочной железы. Показано расположение зимогенных гранул по отношению к просвету протока. (По: Bloom W., Fawcett D. W. Л Textbook of Histology, 11th cd. Philadelphia: W. B. Saunders, 1986.)

Поджелудочная железа секретирует большое количество пищеварительных ферментов (табл. 8-1). Большинство из них предназначены для переваривания белков, жиров, углеводов, потребляемых с пищей. Для того, чтобы ферменты начали функционировать, они должны быть активированы в двенадцатиперстной кишке. Профермент трипсиноген подвергается ферментативному гидролизу с N-терминального фрагмента благодаря активности пептидазы (энтерокиназы), располагающейся на щеточной кайме энтероцитов тонкой кишки. Щеточная каемка тонкой кишки состоит из ворсинок, микроворсинок и крипты. В дополнение к механизмам, обеспечивающим абсорбцию питательных веществ, клетки щеточного барьера кишки выделяют различные вещества,

способствующие пищеварению до момента абсорбции. Энтерокиназа является одним из таких веществ. Активированный трипсин, в свою очередь, катализирует активацию других проферментов, секретируемых поджелудочной железой. Поджелудочная железа также секретирует ингибитор трипсина. Этот пептид инактивирует трипсин, соединяясь с ним около его каталитического центра, и также является механизмом защиты поджелудочной железы. Механизм обратной связи регуляции процессов пищеварения с участием двенадцатиперстной кишки будет рассмотрен ниже.

## Амилаза

Амилаза секретируется не только поджелудочной железой, но и слюнными железами. Несмотря на то, что две изоформы фермента имеют одинаковую энзиматическую активность, они могут быть разделены по своей электрофоретической подвижности. Амилаза участвует в расщеплении крахмала (углевод растительного происхождения) и гликогена (углевод животного происхождения). Амилаза слюнных желез начинает этот процесс и может фактически совершить переваривание значительной части крахмала до поступления его в тонкую кишку и контакта с панкреатической амилазой. Амилаза гидролизует а<sub>1,4</sub> гликозидные связи крахмала и гликогена, но не способна расщеплять а<sub>1,6</sub> связи. Продуктами переваривания амилазой крахмала являются полисахариды – α-декстрины с а<sub>1,6</sub> связями, а<sub>1,6</sub> связи гидролизуются другими кишечными ферментами после разрыва а<sub>1,4</sub> связей. Таким образом, в процессе действия амилазы образуются вещества с а<sub>1,4</sub> связями – мальтоза и мальтотриоза. Эти сахара разрушаются ферментами интестинальной щеточной каемки и обеспечивают вход глюкозы в эпителиальные клетки тонкой кишки.

**Таблица 8-1. ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЕ ФЕРМЕНТЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Фермент	Мишень
Амилаза	а <sub>1,4</sub> гликозидные связи крахмала, гликогена
Липаза	Триглицериды (образование 2-моноглицеридов и жирных кислот)
Фосфолипаза А <sub>2</sub>	Фосфатидилхолин (образование лизофосфатидилхоли-на и жирных кислот)
Карбоксилэстераза	Эфиры холестерина, эфиры жирорастворимых витаминов; три-, ди-, моноглицериды
Трипсин*	Внутренние связи белка (основные аминокислоты)
Химотрипсин*	Внутренние связи белка (ароматические аминокислоты, лейцин, глутамин, метионин)
Эластаза*	Внутренние связи белков (нейтральные аминокислоты)
Карбоксипептидаза А и В*	Наружные связи белков, включая ароматические и нейтральные алифатические аминокислоты (А) и основные аминокислоты (В) с карбоксильного конца

\*Эти ферменты секретируются поджелудочной железой в неактивной форме (проферменты). Они активируются в двенадцатиперстной кишке

## Липаза

Панкреатическая липаза катализирует расщепление триглицеридов пищи до двух жирных кислот и моноглицерида. Хотя липаза имеет некоторую самостоятельную активность, основное свое действие она осуществляет вместе с желчными кислотами,

секретируемыми панкреатическим соком, и колипазой поджелудочной железы, которая требуется для проявления полной активности липазы.

Желчные кислоты действуют как эмульгатор, формируя мелкие частицы жира и создавая условия для лучшего доступа липазы. Колипаза, липаза и соли желчных кислот формируют комплекс, с помощью которого увеличивается площадь поверхности действия липазы. Поджелудочная железа секreteирует две формы липазы: фосфолипазу *Af*, расщепляющую фосфатидилхолин до лизофосфатидилхолина и свободной жирной кислоты, и карбоксилэстеразу, действующую на различные субстраты, включая эфиры холестерина, три-, ди-, и моноглицериды и эфиры жирорастворимых витаминов.

## Протеазы

Поджелудочная железа секreteирует различные протеазы в виде форм-предшественников, которые активируются в двенадцатиперстной кишке. Трипсин, химотрипсин и эластаза являются эндопептидазами, которые расщепляют белки в местах соединения специфических аминокислот. Карбоксипептидазы расщепляют связи пептидов на карбокси-терминальных окончаниях белков. В результате комбинированной активности этих эндопептидаз и карбоксипептидаз образуются олигопептиды и некоторые свободные аминокислоты, а олигопептиды в дальнейшем расщепляются ферментами щеточной каемки или поступают в клетки слизистой оболочки тонкой кишки.

### ***Регуляция секреции***

Большинство регуляторов секреции ферментов поджелудочной железы действуют на рецепторы мембранны ацинарных клеток, располагающиеся на базолатеральной поверхности этих клеток. Выделяют рецепторы для холецистокинина, бомбезина, ацетилхолина, субстанции Р, вазоактивного интестинального пептида (ВИП), секретина. Некоторые из этих веществ оказывают стимулирующее действие, другие – ингибирующее.

## Стимуляторы панкреатической секреции

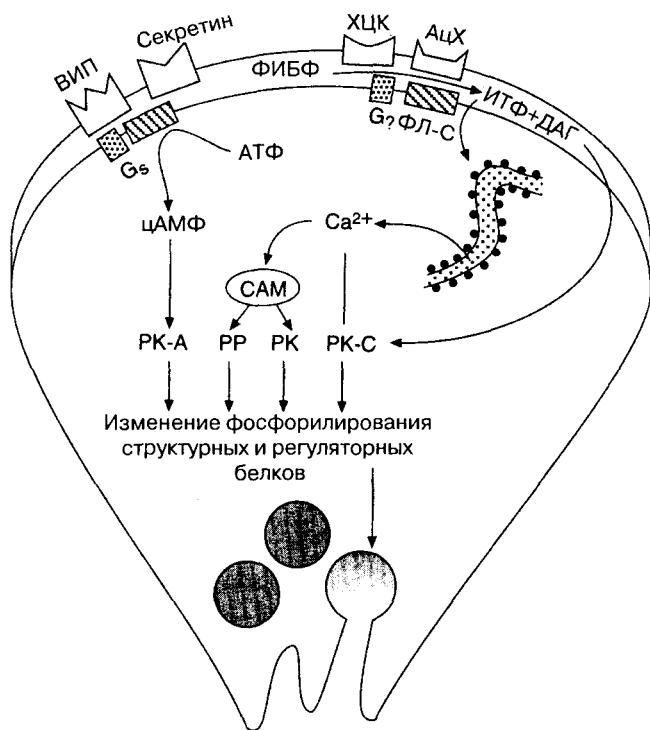
ВИП и секретин стимулируют панкреатическую секрецию, активируя аденилатциклазу. Как и в других типах клеток, аденилатциклаза способствует образованию цАМФ, в результате чего активируется протеинкиназа А, которая усиливает секрецию панкреатического сока, богатого бикарбонатами.

Другие агонисты (холецистокинин, ацетилхолин, гастрин-рилизинг пептид, субстанция Р) действуют через специфические рецепторы, в которых альтернативные "вторичные мессенджеры" задействованы в большей степени, чем цАМФ. Эти вещества повышают внутриклеточное содержание цГМФ, что приводит к увеличению внутриклеточного содержания инозитолтрифосфата, диацилглицерола, арахидоновой кислоты и кальция (рис. 8-13). Эти промежуточные вещества-посредники активируют различные протеинкиназы, результатом чего является повышение секреции ферментов. Данные, полученные в опытах на животных, свидетельствуют, что действие комбинации агонистов на различные мембранные рецепторы в некоторых ситуациях может вызывать синергический, но не суммарный (аддитивный) эффект. Например, холецистокинин усиливает секрецию бикарбонатов, стимулированную секретином, но секретин не повышает секреторный ответ на действие холецистокинина.

## Фазы пищеварения

Секрецию поджелудочной железы можно разделить на межпищеварительную и пищеварительную фазы. Межпищеварительная фаза заканчивается вскоре после периода интестинальной моторной активности, которую обозначают как мигрирующий миоэлект-

трический комплекс (ММК). ММК подразделяют на фазу I, характеризующуюся отсутствием двигательной активности, и на фазы II, III с прогрессивно усиливающейся двигательной активностью. В течение фазы I секреция ферментов и бикарбонатов поджелудочной железой, как и выделение желчи из печени и желчного пузыря, находится на самом низком уровне. В фазах II и III происходит постепенное усиление панкреатической и билиарной секреции с частичным сокращением желчного пузыря, совпадающим с повышением миоэлектричес-



**Рис. 8-13.** Схема стимуляции секреции белков клетками ацинуса поджелудочной железы. Сокращения: ВИП — вазоактивный интестинальный пептид; ФЛ-С — фосфолипаза С;

ФИБФ — фосфатидилинозитолбифосфат; АцХ — ацетилхолин; ХЦК — холецистокинин;

ИТФ — инозитолтрифосфат;

GS — белок, стимулирующий присоединение гуанина;

PK-A — протеинкиназа A;

PK-C — протеинкиназа C;

PP, PK — кальмодулинзависимый белок; ДАГ — диацилглицерол, САМ — кальмодулин. (По: Williams J. A., Burnham D. B., Hootman D. B., Cellular Regulation of pancreatic secretion. In: Forte J., ed. Handbook of Physiology. The Gastrointestinal system, 3 Bethesda, M. D., American Physiologic Society, 1989, 419.)

кой активности. Мотилин, пищеварительный гормон, вырабатываемый в верхних отделах тонкой кишки в межпищеварительную фазу, имеет важное значение для ММК. У собак он участвует в усилении секреции поджелудочной железы в фазе III, но его роль в организме человека до конца не ясна.

Пищеварительная фаза секреции поджелудочной железы сложнее и разделяется на три части. Первая часть, называемая цефалической фазой (сложнорефлекторной), реализуется посредством блуждающего нерва. Эта фаза начинается с сенсорного восприятия пищи (зрительная, осязательная, обонятельная и вкусовая оценка продуктов питания). Она необходима для значительного повышения секреции ферментов и бикарбонатов. Изучение физиологии этой фазы проводилось в опытах с мнимым кормлением. В этих опытах сохранялось зрительное, обонятельное и вкусовое восприятие пищи, но пища не проглатывалась. Выявлено, что повышение панкреатической секреции при этом может быть вызвано прямым холинергическим воздействием блуждающего нерва на ацинарные клетки, а также ацидификацией содержимого (секрета) двенадцатипер-

стной кишки, обусловленной повышением секреции желудочной кислоты, которое сопровождает мимое кормление. Дуоденальная ацидификация приводит к высвобождению из слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки секретина, который стимулирует секрецию бикарбонатов, играющих роль буфера в полости кишки. Механизм обратной связи регуляторного процесса реализуется посредством забуферивания содержимого двенадцатиперстной кишки, что тормозит выделение секретина, так как ингибируется кислотная стимуляция активности секретина. Именно таким образом угнетается секреция поджелудочной железы. В поджелудочной железе находятся пептидсодержащие (пептидергические) нейроны. Есть данные, что вагусная стимуляция также может приводить к высвобождению пептидов, подобных вазоактивному интестинальному полипептиду, гастрин-лизинг пептиду, холецистокинину и энкефалинам. Наиболее вероятно, что выделяются вазоактивный интестинальный полипептид и гастрин-рилизинг пептид. Так известно, что ВИП стимулирует и ацинарные клетки (выделение ферментов), и эпителиальные клетки протоков (выделение воды, бикарбонатов).

Вторая (желудочная) фаза начинается тогда, когда пища поступает в желудок. В течение этой фазы усиливается секреция ферментов поджелудочной железой, тогда как существенного увеличения секреции воды и бикарбонатов не происходит по сравнению с таковой в сложнорефлекторную фазу. Секреция в эту фазу стимулируется афферентными волокнами блуждающего нерва, реагирующими на растяжение желудка (функционального и антрального отделов). Содержание секретина и холецистокинина в плазме увеличивается в первые 10 мин после проглатывания пищи. Эти процессы составляют так называемый ваго-вагальный холинергический рефлекс.

Заключительная фаза пищеварения, именуемая интестинальной (тонкокишечной), завершается после поступления химуса в двенадцатиперстную кишку. Химус образуется в результате перемалывания, смешивания и сепарации проглоченной пищи. В этой фазе нейрогуморальные медиаторы способствуют более интенсивной секреции ферментов, чем во все другие фазы пищеварения. Секреция воды и бикарбонатов в этой фазе обеспечивается ацидификацией двенадцатиперстной кишки, чему также способствуют желчные и жирные кислоты. Секретин, по-видимому, является основным медиатором реакции на дуоденальную ацидификацию, но в этом процессе также имеют значение холецистокинин и холинергические влияния. Секреция ферментов в процессе интестинальной фазы стимулируется присутствием в двенадцатиперстной кишке жирных кислот, имеющих, по крайней мере, 8 атомов углерода, моноглицеридов, белков, аминокислот, кальция. Продукты переваривания углеводов играют в этом процессе небольшую роль. Помимо жирных кислот, белков, аминокислот, важное значение для полноценного, стимулированного пищей выделения ферментов имеет ваго-вагальный рефлекс. Ваготомия и введение атропина сопровождаются понижением секреции ферментов в ответ на небольшую нагрузку аминокислотами и жирными кислотами. Напротив, значительная нагрузка этими веществами потенцирует стимулы для секреции ферментов, несмотря на разрыв ваго-вагального рефлекса, и реализуется через стимуляцию выделения холецистокинина в верхних отделах тонкой кишки.

Холецистокинин-рилизинг пептид (ХРП) секreтируется энтероцитами, которые неактивны в базальном, или межпищеварительном, периоде. Он необходим для стимуляции секреции холецистокинина. В межпищеварительном периоде этот пептид инактивируется под действием трипсина, содержащегося в полости кишечника. После приема пищи основное количество трипсина направлено на белки, поступающие в двенадцатиперстную кишку, поэтому ХРП в меньшей степени разрушается и в большей степени стимулирует высвобождение холецистокинина энтероцитами, а значит, и последующую стимуляцию ферментов поджелудочной железы. Таким образом, ХРП "отслеживает" готовность двенадцатиперстной кишки к перевариванию белков, способствует увеличению панкреатической секреции и улучшению управления процессом переваривания пищи. Подобный пептид имеется в соке поджелудочной железы, но в нем может также быть секретин-рилизинг пептид, высвобождаемый энтероцитами с аналогичной функцией.

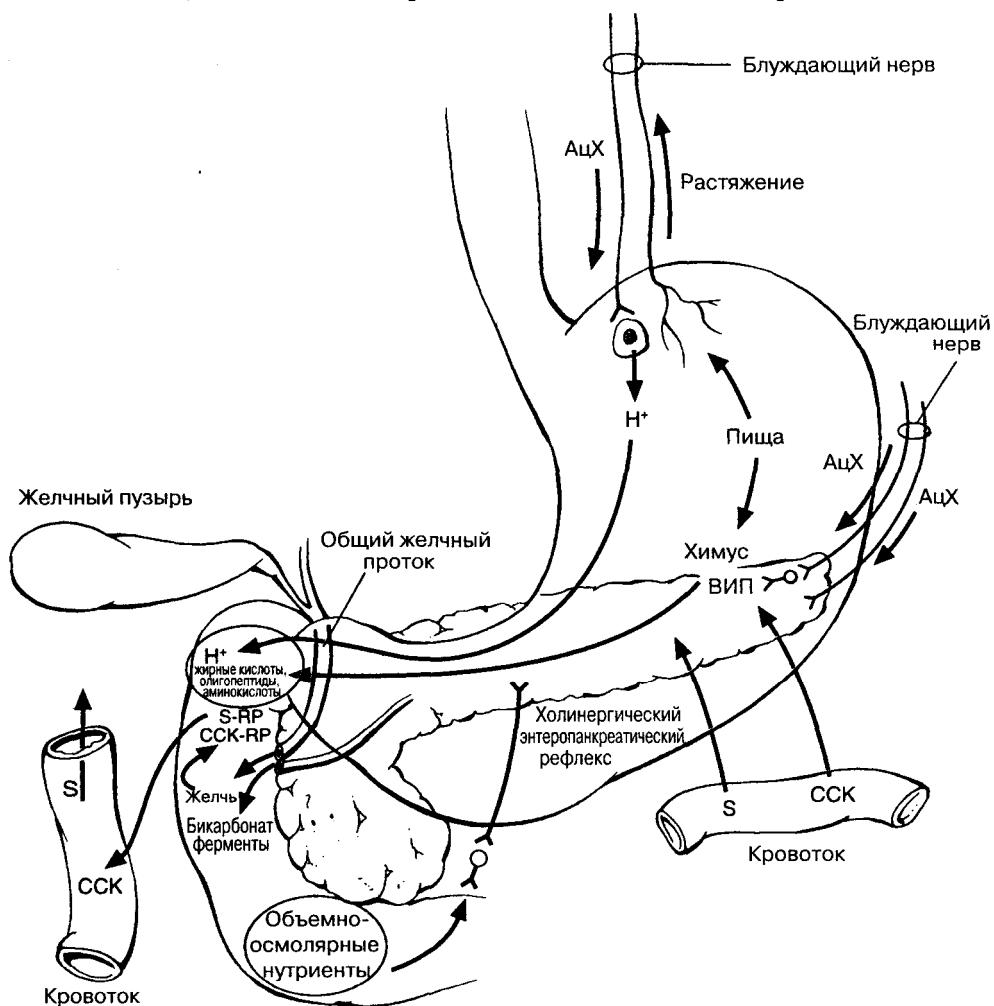
Таким образом, ацидификация двенадцатиперстной кишки во всех фазах пищеварения и панкреатической секреции стимулирует выделение секретина, и этот процесс усиливается в двенадцатиперстной кишке в присутствии желчи, продуктов переваривания белков и жиров. Секретин способствует выделению бикарбонатов и воды. Холецистокинин, высвобождающийся в ответ на появление продуктов переваривания белков и жиров в двенадцатиперстной кишке, стимулирует секрецию ферментов поджелудочной железы. Выделение холецистокинина происходит, главным образом, в желудочную и интестинальную фазы пищеварительного периода. Ваго-вагальный рефлекс и пептидергические реакции имеют большое значение во всех трех фазах пищеварения (рис. 8-

## Ингибиторы секреции поджелудочной железы

Различные вещества, ответственные за ингибирование панкреатической секреции, действуют по принципу обратной связи в процессе и после приема пищи.

Панкреатический полипептид представляет собой пептидный гормон, образующийся в островках Лангерганса и ингибирующий панкреатическую секрецию воды, бикарбонатов и ферментов. Концентрация этого пептида в плазме возрастает после мнимого кормления, либо после приема пищи, либо после экспериментальной ацидификации двенадцатиперстной кишки. Кроме того, секреция полипептида поджелудочной железой увеличивается при стимуляции блуждающего нерва, при действии холецистокинина, секретина, ВИП и, возможно, гастрина и гастрин-рилизиг пептида. Панкреатический полипептид может выступать как антагонист ацетилхолиновых рецепторов и способен ингибировать выделение ацетилхолина из постганглионарных нейронов поджелудочной железы; его конечный эффект проявляется на уровне ацинарных клеток.

Пептид YY высвобождается в дистальной части подвздошной кишки и в толстой кишке в ответ на пищу смешанного характера, но жиры, находящиеся в просвете кишки, в большей степени способны стимулировать его секрецию. Этот пептид уменьшает чувствительность поджелудочной железы к действию секретина и холецистокинина, возможно, за счет уменьшения секреции ацетилхолина и нор-



**Рис. 8-14.** Суммарные пищеварительные эффекты панкреатического секрета. Представлены цефалическая, желудочная и кишечная фазы пищеварения. АцХ — ацетилхолин, Н<sup>+</sup> — соляная кислота, S-RP — секретин-стимулирующий пептид, CCK-RP — стимулятор выделения холецистокинина, ВИП — вазоактивный интестинальный пептид. (По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995; 1: 376.)

адреналина и ингибиования выделения холецистокинина слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки.

Соматостатин ингибирует секрецию секретина дуоденальной слизистой оболочкой, а также чувствительность к секретину рецепторных полей. Его единственный эффект – снижение секреции ферментов и бикарбонатов поджелудочной железой. Соматостатин секретируется клетками слизистой оболочки желудка и кишечника, а также D-клетками островков Лангерганса. Однако только соматостатин, продуцируемый слизистой оболочкой тонкой кишки, оказывает ингибирующее действие на секрецию поджелудочной железы. Выделение соматостатина происходит при участии автономной нервной системы в ответ на поступление жиров и аминокислот с пищей.

Другие ингибиторы, входящие в состав гормонов эндокринных клеток островков Лангерганса, включают панкреатический глюкагон и панкрастатин, а также нейропептиды: кальцитонин-информационный пептид и энкефалины. Панкреатический глюкагон ингибирует секрецию поджелудочной железы, стимулированную холецистокинином, секретином или пищей. Частично в этом участвует холецистокинин. Глюкагон угнетает секрецию бикарбонатов, воды и ферментов. Панкрастатин ингибирует панкреатическую секрецию, тормозя высвобождение ацетилхолина эфферентными окончаниями блуждающего нерва. Кальцитонин-информационный пептид может проявлять свою активность через стимуляцию выделения соматостатина. Энкефалины и подобные им опиоиды снижают высвобождение секретина слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки и могут также ингибировать высвобождение ацетилхолина.

## Клинические корреляции

### Острый панкреатит

#### Клиническая картина

Почти все пациенты, страдающие острым панкреатитом, жалуются на боли в животе, в том числе при пальпации. Боль обычно локализована в эпигастрии или в верхнем квадранте живота и иногда иррадиирует или "пенетрирует" спину. Она достигает максимальной интенсивности через несколько часов после начала заболевания и усиливается при наклоне вперед, либо при подтягивании колен к животу. В отличие от больных с перфорацией внутренних органов, стремящихся лежать неподвижно, больные с острым панкреатитом беспокойны и все время пытаются найти удобную позу. У большинства больных появляются тошнота, рвота, часто отмечается небольшое повышение температуры.

При обследовании пациента с тяжелым течением острого панкреатита могут наблюдаться проявления артериальной гипотензии, шока, гипоксии, респираторного дистресс-синдрома, нарушение сознания, отек легких, ригидность мышц живота (защитный рефлекс), а также симптомы забрюшинного кровотечения, например симптомы Каллена и Грея Тернера. Эти симптомокомплексы возникают при проникновении крови из ретроперitoneального пространства в периумбикальную область (симптом Каллена) либо в боковые части брюшной полости (симптом Грея Тернера) и проявляются цианозом этих областей.

Лабораторно выявляется повышение гематокрита в связи с гемоконцентрацией, и изредка наблюдается изменение показаний маркеров поражения печени (АсАТ, АлАТ, билирубин, щелочная фосфатаза), значительное увеличение которых может свидетельствовать о камнях желчного пузыря как причины возникновения панкреатита. Содержание амилазы и липазы в сыворотке крови увеличено более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы, но содержание амилазы быстро снижается и уже через несколько дней после начала заболевания не может служить критерием диагностики. Уровень липазы остается повышенным дольше. Необходима осторожность в оценке случаев изолированного повышения уровня амилазы. Необходимо учитывать анамнез бо-

лезни, данные обследования, а также другие факторы, которые могут обусловить повышение уровня амилазы в сыворотке крови.

У большинства больных панкреатитом легкой и средней степени тяжести улучшение наступает в течение нескольких дней, а полное выздоровление – через неделю при консервативном лечении, включающем восполнение объема циркулирующей жидкости, дефицит которой возникает в связи с воспалением забрюшинного пространства. Больному необходимо исключить употребление жидкости и пищи через рот и назначить превентивную аналгезию. Это важно потому, что ограничение в питании помогает обеспечить "покой" поджелудочной железе и способствует поддержанию ее в базальном (нестимулированном) состоянии. Некоторые клиницисты проводят назогастральную аспирацию желудочного сока с целью полного угнетения стимуляции поджелудочной железы, но такая процедура мало эффективна у больных, не страдающих рвотой.

## Этиология и патофизиология

Более 30 % случаев острого панкреатита связаны с наличием камней желчного пузыря (холедохолитиаз) или употреблением алкоголя. У городского населения потребление алкоголя является наиболее значимой причиной панкреатита, тогда как у сельского населения основная причина – желчнокаменная болезнь. Кроме того, причиной острого панкреатита могут быть опухоли поджелудочной железы, травма живота (проникающая, тупая), прием лекарственных препаратов, инфекции, гиперлипидемия, хирургические операции (на желчных путях, желудке, сердце), идиопатические причины, а также ятрогенные – в результате эндоскопических манипуляций на фатеровом соске при ретроградной холангиографии.

Первые упоминания о заболеваниях билиарного тракта, как причине острого панкреатита, встречаются в работах Opie, относящихся к 1901 г. После того, как Opie обнаружил камень в фатеровом соске у пациента, умершего от острого панкреатита, он выдвинул так называемую "теорию общего протока", объясняющую влияние желчных камней на возникновение острого панкреатита. Камни могут нарушать отток панкреатического сока и способствовать рефлюксу желчи в панкреатический проток, что, в свою очередь, приводит к повреждению поджелудочной железы детергентами, содержащимися в желчи. Opie предположил, что наличие длинного общего протока позволяет желчным камням проходить место соединения общего желчного и панкреатического протоков. "Теория общего протока" была воспринята неоднозначно. Во-первых, у большинства людей общий желчный проток короткий, поэтому камень будет блокировать оба протока. Во-вторых, давление в панкреатическом протоке выше, чем в желчном. В обоих случаях рефлюкс не должен происходить. Наиболее вероятно, что камни желчного пузыря блокируют панкреатический проток, что приводит к ауто-воспалению поджелудочной железы. Таким образом, затруднение оттока может быть обусловлено подвижным камнем, аналогично случаю, описанному Opie; провоцированием периампулярного воспаления и отека; спазмом сфинктера. Эти нарушения возникают в процессе прохождения камня через большой дуоденальный сосочек. Такой пассаж камней в двенадцатиперстную кишку предположительно может быть в большинстве случаев панкреатитов, обусловленных желчными камнями, и значительно чаще, чем при наличии постоянно сохраняющихся в пузыре камней. У большинства пациентов, ранее перенесших острый панкреатит, обнаружены в фекалиях желчные камни, при этом другие явные признаки панкреатита у них отсутствовали, а желчный пузырь был интактным. Напротив, у немногих пациентов с камнями желчного пузыря в анамнезе отмечались случаи панкреатита.

Вследствие обструкции протока или ампулы дуоденального сосочка развивается гипертензия в панкреатическом протоке с последующим разрывом мелких панкреатических протоков. Это приводит к выделению сока в паренхиму железы, к активации ферментов и, в конечном итоге, к самопревариванию железы. Обструкция протока может практически полностью исключить отток сока железы. Механизмы, активирующие ферменты в клетках ацинусов при обструкции, до сих пор не известны.

Алкоголь рассматривается в качестве причины острого панкреатита, когда у пациентов в анамнезе установлено эпизодическое или хроническое употребление алкоголя и когда нет других очевидных причин. Большинство случаев заболевания после приема алкоголя происходит у больных, поджелудочная железа которых ранее уже была повреждена алкоголем, даже при отсутствии клинически выраженных эпизодов

панкреатита. При отсутствии в анамнезе эпизодов острого панкреатита, стеатореи, кальцификатов железы диагноз хронического панкреатита можно поставить только на основании результатов инвазивных методов исследования. Механизм возникновения острого панкреатита после приема алкоголя до конца не изучен. Существует мнение, что прием алкоголя стимулирует выработку сокрета поджелудочной железы и одновременно вызывает сокращение сфинктера Одди. Из-за чего может повышаться давление в панкреатическом протоке. В опытах *in vitro* показано, что алкоголь стимулирует секрецию активированных ферментов, по-видимому, за счет нарушения баланса между протеазами и их ингибиторами в соке поджелудочной железы, но не известно, происходит ли это *in vivo*.

Опухоли поджелудочной железы, либо фатерова соска чаще всего являются злокачественными и приводят к возникновению острого панкреатита за счет обструкции протока. Причиной острого панкреатита могут быть паразиты типа *Clonorchis sinensis* и *Ascaris lumbricoides*. Вирусы и *Mycoplasma pneumoniae* обладают прямым цитопатическим действием на клетки ацинусов поджелудочной железы.

Механизмы развития лекарственно индуцированных панкреатитов многообразны. К лекарственным препаратам, после приема которых может развиться острый панкреатит, относят: мочегонные средства группы тиазидов, фуросемид, эстрогены, 6-меркаптопурин, азатиоприн, L-аспарагиназу, ос-метилдопу, тетрациклин, пентамидин, прокайнамид, дидеоксинозин и сульфаниламиды.

**Гиперлипидемия**, особенно гипертриглицеридемия, может способствовать развитию панкреатита чаще, чем другие факторы. Конкретные механизмы, по которым гипертриглицеридемия становится причиной острого панкреатита, до конца не изучены. Предполагается, что в возникающих очагах ишемии в микроциркуляторном русле поджелудочной железы повышается высвобождение свободных жирных кислот в местную циркуляцию. Это происходит за счет действия липазы на триглицериды с последующим незначительным повреждением сосудов.

Послеоперационные острые панкреатиты наиболее часто являются результатом оперативного вмешательства на поджелудочной железе или на близлежащих органах, например при исследовании общего желчного протока, сфинктеропластике, эндоскопической сфинктеротомии, дистальной гастрэктомии, ретроградной холангиопанкреографии. Кардиопульмонарное шунтирование и трансплантация сердца часто осложняются острым панкреатитом, но механизмы его возникновения не изучены. Существуют две теории. Согласно первой, панкреатит возникает как следствие гипоперфузии поджелудочной железы во время хирургического вмешательства или в результате атеросклеротического поражения сосудов железы. Вторая теория, более современная, в качестве этиологического фактора рассматривает гиперкальциемию, которая часто имеет место при оперативных вмешательствах, вследствие введения высоких доз кальция, например при кардиопульмонарном шунтировании.

**Травма поджелудочной железы** при проникающих или тупых повреждениях живота может включать разрыв панкреатического протока, а при остром или затяжном панкреатите после повреждения – образование псевдокист.

Другие причины менее значимы или более спорны при обсуждении природы острого панкреатита. Мнения о раздельной структуре поджелудочной железы вследствие аномалий развития при недостаточности соединения дорзального и вентрального протоков в процессе развития как причины панкреатита довольно спорны. Но следствием аномалии развития поджелудочной железы может быть дренирование значительной части поджелудочного сокрета через относительно маленький дополнительный сосочек, что теоретически ведет к повышению давления в протоках. Беременность, как таковая, может относиться к причинам развития панкреатита, но более вероятно, что причиной являются желчные камни. Сосудистые инсульты, связанные со снижением кровотока (гипотензией) и случаями сосудистых артериальных эмболий, нередко ассоциируются с панкреатитами. Системные аутоиммune заболевания, например системная красная волчанка, способствуют развитию острого или хронического панкреатита. В этом случае панкреатит является результатом аутоиммунного воздействия на поджелудочную железу и выраженного васкулита.

Несмотря на различия возможных повреждающих факторов, основные патофизиологические механизмы развития острого панкреатита весьма близки. Наиболее вероятно, что активированные панкреатические ферменты получают доступ к паренхиме поджелудочной железы и повреждают ее. Клинически это проявляется острым или хроническим панкреатитом. Точные механизмы, посредством которых эти ферменты ак-

тивируются, неизвестны. В норме неактивные проферменты активируются при участии трипсина в двенадцатиперстной кишке. Предполагается, что рефлюкс дуоденального содергимого обеспечивает вход активированных ферментов в протоковую систему поджелудочной железы, а также то, что рефлюкс трипсина может сопровождаться активацией проферментов внутри панкреатических протоков. Рефлюкс желчи в проток поджелудочной железы способствует проникновению активированных ферментов в паренхиму железы. Альтернативная теория предполагает, что активация проферментов происходит в самих ацинарных клетках при участии лизосомальных гидролаз и зимогенных гранул, т. е. физиологических интрацеллюлярных компонентов. Напомним, что зимогенные гранулы в норме не контактируют с цитоплазмой ацинарных клеток. Они формируются в эндоплазматическом ретикулуме и комплексе Гольджи и выделяются по механизму экзоцитоза в протоки при стимуляции железы. Наконец, есть предположения, что содержание ингибиторов протеаз, секретируемых в норме ацинарными клетками и транспортируемых вместе с гранулами ферментов, может снижаться, что способствует активации панкреатических ферментов.

## **Хронический панкреатит**

### **Клиника**

Хронический панкреатит представляет собой хроническое воспаление ткани поджелудочной железы, приводящее к фиброзу, потере экзокринной ткани и, следовательно, к дисфункции железы. Марсельско-римская классификация хронического панкреатита включает три типа:

1. Хронический колъфицирующийся панкреатит, составляющий 80 % всех случаев хронического панкреатита и возникающий на фоне хронического алкоголизма. Он характеризуется образованием белковых пробок или камней в протоках железы. Также могут наблюдаться стеноз и атрофия панкреатических протоков.
2. Хронический обструктивный панкреатит – второй по частоте тип хронического панкреатита, возникающий на фоне обструкции протока либо фатерова соска опухолью или при их стриктуре.
3. Хронический воспалительный панкреатит – наиболее редко встречающаяся форма панкреатита, этиология которого до конца еще не ясна.

Клиническое течение хронического панкреатита обычно имеет следующий характер. Первый приступ болей у пациента развивается в третьем или четвертом десятилетии жизни, а в последующие два года приступы болей повторяются. Частота приступов возрастает, особенно, если больной продолжает употреблять алкоголь. Наконец, формируется хронический болевой синдром, синдром мальабсорбции, диарея, а в ткани железы образуются кальцификаты, которые могут быть выявлены при обзорной рентгенографии брюшной полости.

### **Этиология и патофизиология**

Во всем мире алкоголизм является главной причиной развития хронического панкреатита. При аутопсии в поджелудочной железе более чем у 45 % алкоголиков, не имевших признаков хронического панкреатита, выявляются характерные для данного заболевания морфологические изменения, редко встречающиеся у непьющих. Более чем у 50 % страдающих алкоголизмом наблюдаются нарушения экзокринной функции поджелудочной железы либо нарушение теста стимуляции поджелудочной железы. Несмотря на то, что алкоголь считается основной причиной развития хронического панкреатита, механизм его патологического действия неизвестен. Не установлено пороговое количество алкоголя, превышение которого приводит к функциональным и структурным изменениям поджелудочной железы. Как и при алкогольном поражении печени, все зависит от индивидуальной чувствительности. Недоедание, а также тип алкогольного напитка не оказывают существенного влияния на заболеваемость хроническим панкреатитом.

Исследования, в которых собирали сок поджелудочной железы после стимуляции секретином и холецистокininом через катетер, расположенный в протоке поджелудочной железы, показали, что при злоупотреблении алкоголем в секрете происходит увеличение содержания белков и снижение содержания бикарбонатов. Указанные изменения наблюдались даже, если клинические проявления алкогольного панкреатита отсутствовали. В других исследованиях установлено, что в секрете поджелудочной железы людей, злоупотребляющих алкоголем, повышенено отношение трипсиногена к ингибиторам трипсина, что предрасполагает к внутрипротоковой активации ферментов. Было также выявлено снижение в секрете концентрации белка, способного тормозить образование нерастворимых солей кальция (камней). Дефицит этого белка может приводить к образованию камней в поджелудочной железе, что служит признаком хронического алкогольного панкреатита. Более того, цитраты (которые связывают кальций) секretируются в меньшем количестве у больных, страдающих алкоголизмом. Уменьшение секреции цитратов также способствует образованию в протоках белковых пробок и камней. Повреждение протоковой системы железы обычно начинается поражением самых маленьких ветвей, и постепенным вовлечением в процесс более крупных протоков. Однако механизм развития всех этих изменений до сих пор не выяснен.

Наследственный панкреатит является редкой формой заболевания, проявляющегося приступами острого панкреатита с исходом, в конечном итоге, в хронический панкреатит часто с кальцификацией железы, напоминающей таковую при алкогольном панкреатите. Заболевание наследуется по аутосомно-домinantному типу и одинаково часто встречается у мужчин и женщин. Чаще всего им страдают молодые люди, при этом первый приступ панкреатита возникает в возрасте до 20 лет (более 80%).

Кистозный фиброз (поликистоз) является заболеванием поджелудочной железы с разнообразными клиническими проявлениями и частым сочетанием с болезнями легких. Эта патология наследуется по аутосомно-рецессивному типу и проявляется нарушением секреции хлоридов в связи с дефектом гена, кодирующего белок хлорных каналов (регулятора трансмембранныго переноса). Нарушение функционирования этого белка значительно снижает секрецию хлоридов и бикарбонатов в поджелудочной железе, кишечнике и других органах. Это приводит к обструкции протоков поджелудочной железы секретом и погибшими клетками и, в конце концов, к недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы. Однако у большинства больных кистозным фиброзом эндокринная функция железы сохранена. Некроз клеток протоков и центроацинарных клеток постепенно распространяется по ацинусу, приводя к образованию кист поджелудочной железы. При поликистозе снижена концентрация ферментов и бикарбонатов в секрете железы, и, следовательно, развивается недостаточность экзокринной функции, стеаторея.

До сих пор не ясна причина возникновения боли при хроническом панкреатите. Афферентные нервные волокна проводят импульсы от железы к чревному сплетению, откуда правый и левый спланхнические нервы проводят импульсы к соответствующим паравертебральным симпатическим ганглиям. Одним из механизмов боли может быть повышение внутрипротокового давления. В ряде случаев боль уменьшается после его снижения хирургическими методами либо после установки в месте стриктуры стента (пластиковой трубки, помещаемой в основной панкреатический проток для улучшения дренажа). В основе другого механизма возникновения боли лежит воспалительное повреждение оболочки нерва поджелудочной железы с разрывом ее ткани либо без него. Боль при хроническом панкреатите обычно тупая, ноющая. Она иррадиирует в спину и длится, как правило, от нескольких дней до нескольких недель.

Симптомы мальабсорбции наблюдаются при снижении экзокринной функции железы более чем на 90 %. Мальабсорбция жира и стеаторея предшествуют нарушению всасывания белков и креатореи. Нарушение всасывания углеводов редко является клинической проблемой, так как возникает только при практически полном угнетении секреции ферментов поджелудочной железой.

В отличие от больных синдромом мальабсорбции вследствие патологии тонкой кишки, пациенты с мальабсорбией, обусловленной хронической панкреатической недостаточностью, имеют небольшой объем стула, так как абсорбция воды и электролитов обычно сохраняется. Мальабсорбция углеводов отсутствует или незначительно выражена, редко развивается дефицит витаминов, железа и кальция. Однако при хроническом панкреатите может возникнуть дефицит витамина *B*12, поскольку для расщепления комплекса витамина *B*12 и R-белка требуются протеазы поджелудочной железы. Только после этого витамин *B*12 связывается с фактором Кастла и может быть абсорбирован.

## **Клинические тесты**

### **Тесты со стимуляцией**

Секретин или его комбинация с холецистокинином используется для оценки функциональных резервов поджелудочной железы. Под рентгенологическим контролем через зонд из двенадцатиперстной кишки аспирируют жидкое содержимое. Затем внутривенно вводят секретин и/или холецистокинин. Бикарбонаты поджелудочной железы оценивают по их содержанию в аспирате из двенадцатиперстной кишки после стимуляции секретином. Секрецию ферментов – после введения холецистокинина. Для того, чтобы избежать смешивания желудочного сока с секретом поджелудочной железы, один зонд вводят в двенадцатиперстную кишку, а другой – в желудок для аспирации желудочного содержимого. Зонд, вводимый в двенадцатиперстную кишку, должен быть двухканальным. Первый канал открывается в проксимальной части кишки, а второй – в дистальной, вблизи связки Трейтца. Через проксимальный канал зонда в двенадцатиперстную кишку вводят неабсорбируемое вещество – полиэтиленгликоль, а из дистальной части кишки аспирируют ее содержимое в смеси с полиэтиленгликолем после стимуляции секретином. Этот тест редко используется в клинической практике по причине высокой трудоемкости и стоимости. У больных с заболеваниями слизистой оболочки тонкой кишки, например при целиакии и после резекции желудка по Вильрот II, могут наблюдаться ложноположительные результаты теста.

### **Бентирамидный тест**

Больной принимает внутрь раствор N-бензоил-L-тирозил-р-парааминонензойной кислоты (N-БТ-ПАБК) и затем измеряют экскрецию парааминонензойной кислоты (ПАБК) с мочой. Тест позволяет оценить секрецию химотрипсина, который необходим для расщепления связей в N-БТ-ПАБК. Образовавшаяся ПАБК абсорбируется, конъюгируется в печени и выводится с мочой. При тяжелом хроническом панкреатите чувствительность теста составляет около 80 %, но надежность его значительно снижается при отсутствии прогрессирования заболевания с присоединением стеатоза. Ложные результаты наблюдаются при заболеваниях тонкой кишки, при которых возникает дефицит секреции холецистокинина и секретина энтероцитами, при нарушении всасывания ПАБК в случае заболевания почек с нарушением клиренса ПАБК, а также при заболеваниях печени (нарушение конъюгации) и диабете.

### **Двойной тест Шиллинга**

Больной принимает внутрь смесь, состоящую из  $[^{57}\text{Co}]$  витамин B12-внутренний фактор Кастла и комплекса  $[^{58}\text{Co}]$  витамин B12-R-белок. В моче, собранной за сутки, оценивают содержание  $^{57}\text{Co}$  и  $^{58}\text{Co}$ . При патологии поджелудочной железы в основном абсорбируется  $^{57}\text{Co}$ , так как имеет место недостаток содержания протеаз, необходимых для разрыва связи витамин B12-R-белок. Поэтому отношение  $^{58}\text{Co}$ :

$^{57}\text{Co}$  очень мало. Этот тест более чувствителен, чем бентирамидный. На его результаты не влияют заболевания печени и почек, они лучше коррелируют с результатами панкреатографии и дают наиболее достоверную оценку функции (секреции) поджелудочной железы.

### **Определение содержания жира в стуле**

Этот тест проводится по той же схеме, что и при малъабсорбции (см. гл. 6). При хроническом панкреатите содержание жира в стуле, как правило, увеличено, но объем стула меньше, чем при заболеваниях слизистой оболочки кишечника. Но высо-

кое содержание жира в стуле не помогает при дифференциальной диагностике хронического панкреатита и заболеваний кишечника. Для этого необходимо проведение иных тестов.

### **Рентгенологическое исследование**

На обзорной рентгенограмме брюшной полости можно выявить кальцификаты в поджелудочной железе примерно у 30 % больных хроническим панкреатитом. Использование компьютерной томографии, проведение УЗИ позволяют выявить псевдокисты, кальцификаты, расширение протоков поджелудочной железы. Радиологические методы исследования очень важны при дифференциальной диагностике хронического панкреатита и объемных изменений поджелудочной железы.

### **Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография**

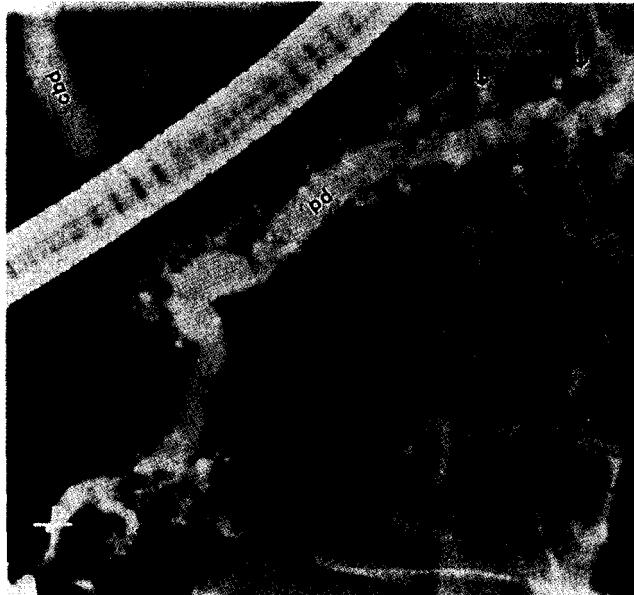
При этой процедуре в двенадцатиперстную кишку вводят эндоскоп к фатерову соску и через канал эндоскопа вводят катетер в проток поджелудочной железы, через который нагнетают контрастное вещество, а затем выполняют серию рентгеновских снимков для оценки протоковой системы железы. При этом исследовании хорошо выявляются изменения, типичные для хронического панкреатита, что позволяет проводить дифференциальный диагноз между хроническим панкреатитом и раком железы (рис. 8-15).

### **Оценка содержания ферментов в крови**

Для подтверждения или исключения диагноза острого панкреатита обычно определяют уровень содержания в крови амилазы и липазы. Эти ферменты при остром воспалении железы в большом количестве высвобождаются в кровь.

Уровень амилазы быстро снижается на фоне уменьшения остроты процесса, и через несколько дней после начала заболевания (появление болей) содержание амилазы либо достигает нормы, либо лишь несколько повышается. Увеличенный уровень липазы в крови сохраняется значительно дольше. Амилаза крови может возрастать и при других заболеваниях (табл. 8-2). Для выявления причины повышения уровня амилазы полезно определить ее фракции, но исследование крайне редко проводится в клинической практике.

**Рис. 8-15.** На панкреатограмме показано характерное для хронического панкреатита расширение основного протока поджелудочной железы и его ветвей. Также виден общий желчный проток. (По: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C, Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995; 2:2597.)



**Таблица 8-2. ПРИЧИНЫ ГИПЕРАМИЛАЗЕМИИ**

Связанные с поджелудочной железой:

Панкреатит, псевдокисты, асцит, абсцесс

Рак железы

Травма

Закупорка панкреатического протока

Избыточная стимуляция секреции

Эндоскопическая ретроградная холангипанкреатография

Не связанные с поджелудочной железой:

Перфорация полых органов Инфаркт брыжейки Непроходимость кишки Холангит, холецистит Аппендицит

Эктопическая беременность Опухоли и кисты яичников Почечная недостаточность

Не связанные с брюшной полостью:

Травма слюнных желез, опухоли, закупорка протока, инфекция

Пневмония

Опухоль легкого

Диабетический ацидоз

Черепно-мозговая травма

Ожоги

Макроамилаземия в своей основе имеет непанкреатическую причину увеличения содержания в крови амилазы. При данной патологии амилаза образует крупные комплексы с белками плазмы, которые не фильтруются почками. В состав комплекса входят иммуноглобулины, гликопротеины. Почечный клиренс амилазы или снижен, или нормален, а содержание липазы в крови – в норме. Несмотря на то, что наличие в крови липазы более специфично для заболевания поджелудочной железы, у пациента с хроническим панкреатитом, сопровождающимся болями в животе, содержание этих двух ферментов может быть в пределах нормы. Этому существует два возможных объяснения: либо поджелудочная железа практически атрофировалась и не содержит достаточного количества экзокринной ткани для повышения уровня ферментов, либо фиброзные изменения железы предотвращают проникновение ферментов в кровь.

## Клинический пример

Больной в возрасте 56 лет жалуется на потерю массы тела (14.5 кг за 8 мес), кашицеобразный стул. На момент осмотра болей в животе нет, но из анамнеза известно, что два месяца назад больной отмечал боли в животе, иррадиирующие в спину. Такие боли продолжительностью примерно семь дней последние пять лет бывали у него регулярно два раза в год. Стул обычно кашицеобразный, иногда жирный. У пациента не наблюдались в период болей кишечное кровотечение, лихорадка и озноб. У больного хороший аппетит, диеты не придерживается. Известно, что несколько лет назад у него было диагностировано нарушение толерантности к глюкозе. Аллергологический анамнез спокойный. Постоянно лекарства не принимает. Женат, работает в собственной фирме, выкуривает по одной пачке сигарет в день в течение последних 20 лет. Обычно он выпивает стакан вина ежедневно за обедом и шесть банок пива в выходные дни. Наследственный анамнез: у отца было заболевание сердца.

Потеря массы тела может быть симптомом различных заболеваний. Масса тела зависит от соотношения между потреблением и выделением. Количество выделяемой и потребляемой энергии зависит от метаболизма, физической активности, а также от потери организмом воды и других веществ (с потом, при рвоте, диарее, мальабсорбции, мочеиспускании, дыхании). Против рака кишечника свидетельствует отсутствие кровотечения и хороший аппетит. Причиной потери массы тела может быть выделение большого количества кашицеобразного кала. Серьезное беспокойство должно вызывать повышение базального уровня метаболизма (встречается редко) и наличие диареи и мальабсорбции, что является частой причиной потери массы тела. Такой характер стула, как правило, встречается при содержании в нем непереваренного жира. Мальдигестия и мальабсорбция могут возникать при заболеваниях слизистой оболочки кишечника, либо при панкреатите.

Больной несколько гипотрофичен, отмечается уменьшение жира и объема мышц в височных областях, что является характерным признаком снижения массы тела. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Обследование сердца и легких изменений не выявило. При пальпации живот мягкий, не вздут. Печень слегка увеличена, край гладкий, что исключает опухоль и цирроз. Селезенка не пальпируется. Ректальное обследование без патологии. Тест на скрытую кровь отрицательный.

К сожалению, объективное обследование мало помогло в определении причины похудания больного. Оно подтвердило значительное снижение массы тела и выявило незначительное увеличение печени, которое может быть обусловлено инфильтрацией ее опухолевой или жировой тканью, а также многими другими причинами. Так называемая жировая дистрофия печени обычно наблюдается при диабете и хроническом алкоголизме. Поэтому можно предположить, что больной злоупотребляет спиртными напитками.

**Данные лабораторных исследований.** Электролиты в норме, несколько повышен уровень глюкозы; изменено содержание трансамина: АсАТ – 80 МЕ/л, АлАТ – 200 МЕ/л (в норме до 400); билирубин в норме; содержание амилазы и липазы повышен; уровень альбумина снижен – 30 г/л; Нb – 130 г/л; увеличен объем эритроцитов; тромбоциты 135000/мл.

Предположение о том, что больной злоупотребляет алкогольными напитками, оказалось верным. Коэффициент АсАТ : АлАТ больше 2 говорит об алкогольном изменении печени (алкогольный гепатит, цирроз) и о наличии у больного макроцитарной анемии. Увеличение диаметра эритроцитов может быть при дефиците витамина В12 и фолиевой кислоты, при алкогольной интоксикации.

При проведении в течение 72 ч теста на содержание жира в кале обнаружено, что в 1 сутки при потреблении 100 г жира больной выделяет 600 г каловых масс, содержащих 15 г жира (в норме выделение жира менее 7 %, т. е. 7 г на 100 г жира, потребляемого с пищей). Однако неясно, связано ли это с мальдигестией (недостаточностью поджелудочной железы) или с мальабсорбией (заболеванием тонкой кишки). На рентгенограмме брюшной полости кальцификаты в поджелудочной железе не определяются. При проведении УЗИ печени выявлено, что эхогенность диффузно изменена, это может свидетельствовать о развитии жировой дистрофии. Поджелудочная железа не видна из-за кишечных газов. Больному провели эндоскопическую ретроградную холецистопанкреатографию для подтверждения диагноза хронического панкреатита, но признаков наличия рака и камней не выявили. Характер изменения протоков подтверждает развитие хронического панкреатита (чреведование расширений и сужений протоков – симптом "бус"),

При повторном посещении врача больной был ознакомлен с результатами анализов и сделанным на их основании заключением. Вновь тщательно проанализирован анамнез, с подробным выяснением наличия заболеваний поджелудочной железы у родственников, а также проведенных хирургических операций, травм живота. Больной отрицал существование подобных фактов, и был расспрашен о частоте употребления им алкогольных напитков. Выяснилось, что пациент, помимо вина и пива, ежедневно употреблял около 200 мл виски. Ему было настоятельно рекомендовано пройти курс анонимного лечения хронического алкоголизма, с чем больной в конце концов согласился.

Назначены препараты ферментов поджелудочной железы (липаза, протеазы, амилаза). Через 3 нед лечения диарея исчезла, и стала увеличиваться масса тела.

## Заключение

Задача этой главы состояла в детальном освещении особенностей анатомии и физиологии поджелудочной железы в норме и при патологии. Была рассмотрена физиология поджелудочной железы с целью разъяснения механизмов возникновения клинической симптоматики и оправданности использования тех или иных лабораторных тестов. Все это создает основу правильного подхода к диагностике и лечению заболеваний поджелудочной железы.

## Глава 9. Кровотечение из желудочно-кишечного тракта

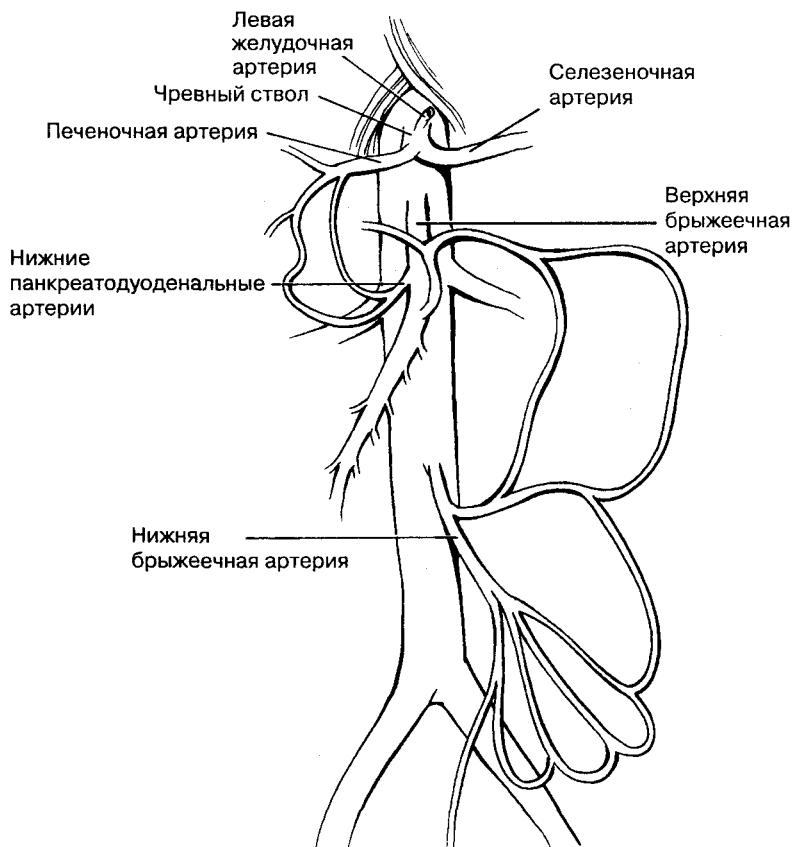
Грейс Х. Эльта

Кровотечение из желудочно-кишечного тракта – проблема, с которой часто встречаются врачи в США (300 тыс госпитализаций ежегодно). Степень кровопотери варьирует от небольших медленных кровотечений до угрожающих жизни состояний, способствующих развитию железодефицитной анемии. Смертность от кровотечений из верхней части желудочно-кишечного тракта в США составляет 8 %. Этот показатель мало изменился за последние 40 лет, однако можно предположить, что он имеет тенденцию к снижению, если учесть общее постарение населения и тот факт, что риск смертности от кровотечения у пожилых людей повышен. Новые методы лечения позволили сократить количество летальных исходов при кровотечениях из нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Как правило, кровотечения из желудочно-кишечного тракта прекращаются самостоятельно, однако при длительном сильном кровотечении достаточно высока вероятность летального исхода и часто требуется применение хирургических методов лечения. Главную роль в успешном лечении при кровотечениях играет быстрая оценка тяжести состояния больного и осуществление мероприятий по стабилизации гемодинамики. Только затем проводится тщательная диагностика и профилактика повторных кровотечений.

## Особенности кровоснабжения желудочно-кишечного тракта

Основными артериями, снабжающими кровью желудок и кишечник, являются чревная артерия, а также верхняя и нижняя брыжеечные (рис. 9-1). Чревная артерия кровоснабжает желудок, проксимальную часть двенадцатиперстной кишки, часть поджелудочной железы и печень. Короткий ствол чревной артерии практически сразу разделяется на печеночную и селезеночную артерии. Верхняя брыжеечная артерия снабжает кровью часть поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки, тощую, подвздошную и проксимальные две трети поперечно-ободочной кишки. Нижняя брыжеечная артерия кровоснабжает одну треть поперечно-ободочной кишки, прямую кишку, кроме ее дис-

тального отдела, который снабжается веточками от внутренней подвздошной артерии. Венозный отток от желудка, из поджелудочной железы, кишечника проходит в воротную вену, за исключением дистальной части прямой кишки, от которой отток осуществляется во внутренние подвздошные вены. Сосуды кишечника образуют многочисленные анастомозы, арки, способствующие формированию коллатерального кровообращения. Из этих многочисленных коллатералей берут начало так называемые прямые сосуды (*vasa recti*), непосредственно кровоснабжающие циркулярные мышцы стенки кишки.



**Рис. 9-1.** Артериальное кровоснабжение кишечника

## Микроциркуляция

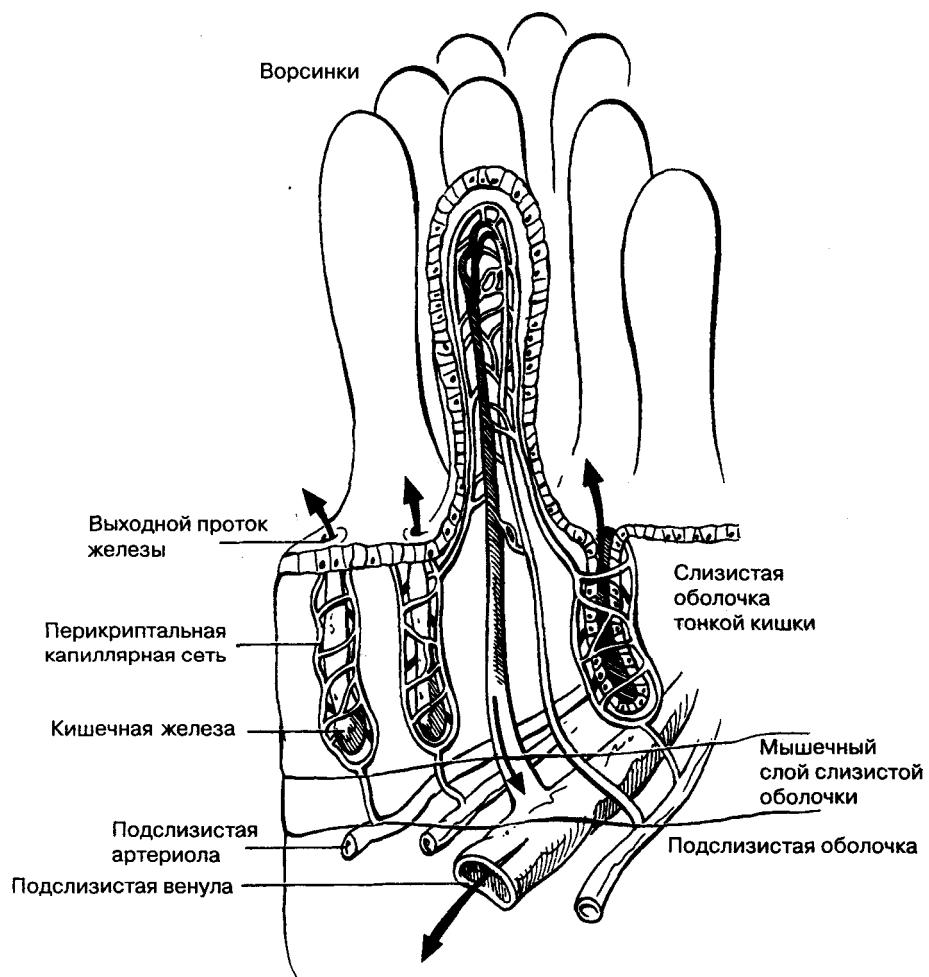
В подслизистой оболочке желудка артерии делятся на капилляры, разветвляющиеся в виде сети и впадающие в конечном итоге в венулы слизистой оболочки желудка. Эти венулы, сливаясь, образуют собирательные вены, которые затем впадают в венозные сплетения подслизистого слоя.

В тонкой кишке есть широкая сеть анастомозирующих артерий и вен, образующих сплетение в подслизистой оболочке. Капилляры мышечной, подслизистой и слизистой оболочек кишки выходят из этого сплетения. Кровоснабжение микроворсинок включает в себя систему, состоящую из двух артериол (рис. 9-2). Первая снабжает кровью кончик ворсинки, поднимаясь вверх по периферии ворсинки и разделяясь на капилляры (по типу фонтана). Другая артериола снабжает кровью оставшиеся 80 % ворсинки. Капиллярные сети этих сосудов впадают в венулы на уровне 1/5 длины ворсинки.

В толстой кишке капилляры после разветвления располагаются между криптами и дrenируются венулами подслизистой оболочки.

В желудочно-кишечном тракте скорость кровотока и его объем в норме не имеют значительных колебаний. Эта ауторегуляция осуществляется за счет миогенных, метаболических и гормональных механизмов и служит для поддержания нормального

давления и оксигенации в тканях кишки. Возникающая после приема пищи гиперемия слизистой оболочки кишки (увеличение кровоснабжения) явля



**Рис. 9-2.** Модель системы микроциркуляции слизистой оболочки тонкой кишки. (По: Frasher W. G. Jr., Wayland H. Repeating modular organization of the microcirculation of cat mesentery. Microvas. Res. 4: 62, 1972.)

ется ответной реакцией на стимуляцию продуктами гидролиза белков, длинноцепочечными жирными кислотами при стимуляции симпатической нервной системы.

## Ишемия внутренних органов

Ишемия органов желудочно-кишечного тракта возникает при их неадекватном снабжении кислородом и другими необходимыми веществами. В различных слоях кишечника чувствительность тканей к ишемии не одинакова. При ишемии брыжейки возможно развитие субэпителиального отека слизистой оболочки кишечника и, как следствие, потеря эпителиальной выстилки верхушек ворсинок. При более выраженной ишемии может иметь место трансмуральный некроз стенки кишки. Значительное повышение проницаемости слизистой оболочки возникает в ответ на ишемию и реперфузионные повреждения, что приводит к ускорению абсорбции токсинов из просвета кишки.

Снижение кровотока наблюдается при так называемой "генерализованной ишемии без окклюзии" (циркуляторный шок, сердечная недостаточность) и при окклюзии сосудов брыжейки (атеросклероз, эмболии, тромбоз). При острой ишемии брыжейки с поражением стенки кишки высокая летальность обусловлена развивающимся при этом некрозом кишки и септическим шоком. Хирургическое лечение в данном случае включает, при необходимости, эмболэктомию, резекцию пораженной части кишки. В некоторых случаях проводят местное, под рентгенологическим контролем, введение сосудорасширяющих средств, например папаверина. Хроническая ишемия брыжейки протека-

ет более доброкачественно, с преимущественным поражением толстой кишки и лишь изредка требует хирургического вмешательства. Наиболее часто снижение кровотока наблюдается при сердечной недостаточности, эпизодах гипотензии и проявляется клинической картиной ишемического колита (диарея, вздутие живота, небольшое ректальное кровотечение). Выявляемые эндоскопические и гистологические изменения слизистой оболочки кишки обычно заживают без последствий (лишь в редких случаях могут образовываться стриктуры).

## Острые и хронические кровотечения из желудочно-кишечного тракта

Существует множество причин кровотечения из желудочно-кишечного тракта. Кровотечение развивается по одному из двух первичных механизмов:

1. Нарушение целостности слизистой оболочки, приводящее к обнажению глубоких сосудов, их эрозии. Например, кровотечение из язвы желудка, кровотечение из кишечника при инфекционных или идиопатических процессах, из тонкой и толстой кишки при ишемии.

2. Разрыв сосуда при резком повышении в нем давления и обширном повреждении стенки кишки. Например, кровотечение из дивертикула, повреждение Dieulafoy (разрыв эктатически расширенного сосуда подслизистого слоя желудка).

Клиническая картина кровотечения зависит от его остроты и локализации. Скрининговое обследование больных с хроническим кровотечением выявляет железодефицитную анемию, кровь в стуле. При более тяжелых случаях хронического кровотечения наблюдаются анемия, бледность кожных покровов, слабость, одышка, ангинозные боли. При остром кровотечении клиническая картина очень яркая. Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта обычно проявляется рвотой с кровью, причем при свежем кровотечении рвотные массы окрашены в красный цвет, а при повторных – в цвет "кофейной гущи". Мелена представляет собой черный, кашицеобразный либо твердый, зловонный стул. Его темная окраска обусловлена распадом гемоглобина и служит маркером кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта либо из правых (восходящих) отделов поперечно-ободочной кишки (необходимо учитывать, что черное окрашивание стула возможно при приеме висмута и препаратов железа). Гематохезия – это выделение неизмененной крови из прямой кишки со стулом, которое служит показателем кровотечения из нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Если имеет место гематохезия при установленном в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта источнике кровотечения, то это свидетельствует о том, что кровотечение – массивное.

При осмотре больного с кровотечением необходимо быстро оценить тяжесть его состояния. Возбуждение, бледность, понижение артериального давления, тахикардия, как правило, свидетельствуют о развитии шока. В этом случае требуется немедленное заместительное переливание жидкости. У больных с выраженным кровотечением вместо тахикардии может наблюдаться брадикардия, развивающаяся вследствие усиления, эффекта блуждающего нерва на сердце. Шок наступает при потере 40 % объема циркулирующей крови. В случае отсутствия выраженной гипотензии наличие ортостатических проявлений позволяет заподозрить кровотечение: снижение артериального давления на 10 мм рт. ст и более при изменении положения тела (переход в вертикальное положение) свидетельствует о снижении объема циркулирующей крови на 20 %. В случае острого кровотечения важно обеспечить внутривенный доступ, а при признаках шока и продолжающемся кровотечении лучше всего иметь доступ к центральным венам. Необходимо немедленно определить гематокрит, количество тромбоцитов, факторы свертывания крови, группу крови и сразу начинать введение замещающих растворов (физиологического 0.9 % раствора натрия хлорида) пока не появится возможность вводить препараты крови или цельную кровь, поскольку при шоке организм в первую очередь страдает от снижения перфузионного давления, а это от недостаточного поступления кислорода к органам.

При остром кровотечении уровень гематокрита слабо отражает реальный объем кровопотери, т. к. гематокрит – это выраженное в процентах соотношение суммарного объема эритроцитов к общему объему крови. Поэтому величина гематокрита снижается лишь после восстановления объема циркулирующей жидкости. Это восстановление начинается сразу же за счет внесосудистой жидкости, но полностью объем цир-

кулирующей крови восстанавливается через 24–48 ч. Таким образом, при диагностике кровопотери артериальное давление, пульс, видимые признаки кровотечения более достоверны, чем лабораторные тесты. Гематокрит точно отражает степень анемии при хронической кровопотере, но более достоверными критериями хронического кровотечения являются величина недостаточности железа, определяемая по содержанию его в сыворотке крови, и микроцитарный индекс.

Необходимость проведения гемотрансфузии зависит от возраста больного, наличия у него сердечно-легочной патологии, продолжения или прекращения кровотечения. У больных без сопутствующей патологии гематокрит необходимо поддерживать на уровне 30 % у пожилых и 20 % у молодых людей. Для принятия решения о проведении гемотрансфузии при продолжающемся кровотечении, нельзя ориентироваться только на величину гематокрита. Необходимо учитывать наличие рвоты с кровью, крови в назогастральном аспирате, гематошезии. В связи со значительным увеличением объема плазмы крови после трансфузии уровень гематокрита оказывается ниже реального значения.

## Портальная гипертензия

Портальная гипертензия обычно встречается у больных с циррозом печени и клинически проявляется асцитом, кровотечением из расширенных вен пищевода и желудка, портосистемной энцефалопатией. Давление в портальной системе может быть выражено следующим уравнением  $DP = Q \times R$ , из которого следует, что давление крови в портальной системе равно произведению объема кровотока на сопротивление. Поэтому увеличение как объема кровотока ( $Q$ ), так и сопротивления ( $R$ ), приводит к повышению давления в системе. Если отмечается увеличение од-



**Рис. 9-4.** Варикозно расширенные вены пищевода (2—3 степень увеличения) с множественными красными метками

## Принципы лечения кровотечения из желудочно-кишечного тракта при портальной гипертензии

Кровотечение из варикозных узлов является наиболее обильным из всех видов кровотечений, возникающих в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, при котором больному требуется оказание неотложной медицинской помощи. Более чем в 90 % случаев таких кровотечений уровень гематокрита резко падает и становится меньше 30 % от нормального, вследствие чего возникает необходимость проведения гемотрансфузии. Но, как и при других видах кровотечений из верхних отделов желудоч-

но-кишечного тракта, кровотечение из варикозно расширенных вен в 70–80 % случаев прекращается самостоятельно. Однако при данном виде кровотечения важно безотлагательное проведение эндоскопического исследования с целью диагностики острого кровотечения для его остановки и предотвращения рецидивов. У больных с циррозом печени повреждение варикозных узлов обычно носит множественный характер, но в половине или даже /з случаев причина возникновения кровотечения не связана с наличием варикозных вен. Таким образом, при появлении кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта необходимо обязательно проводить эндоскопическое исследование для уточнения локализации и характера кровотечения.

Существует множество способов остановки кровотечения из варикозно расширенных вен, но в основе всех лежат два главных принципа:

1. Снижение давления в портальной системе медикаментозно либо с помощью операции шунтирования.

2. Проведение облитерации варикозных узлов.

Подходы к лечению зависят от цели: остановить кровотечение при рецидиве, предотвратить повторное кровотечение или остановить впервые возникшее кровотечение. Однако все методы остановки кровотечения не влияют на течение основного заболевания, т. к. они воздействуют на следствие, а не на причину. Пациенты, которым удалось провести успешные профилактику и лечение кровотечений, нередко умирают от других осложнений цирроза печени – от почечной недостаточности, инфекций. Единственным кардинальным решением проблемы является пересадка печени.

Для снижения портального давления при остром кровотечении внутривенно вводят вазопрессин, соматостатин или его аналоги. Использование вместе с вазопрессином нитратов улучшает эффект и уменьшает токсическое действие вазопрессина на сердечно-сосудистую систему. При лечении пациентов с высокой степенью риска возникновения кровотечений практикуют постоянный прием пропранолола. Хотя пропранолол используют и для предотвращения повторных кровотечений, его эффективность в этом случае ниже, чем у других препаратов.

Портальное давление можно снизить, хирургически создавая шунт между портальной и общей венозными системами (с нижней v. cava или ее ветвями). Но несмотря на хорошие результаты по предотвращению повторных кровотечений, эта операция имеет высокую степень риска у больных с циррозом печени. В крупных медицинских центрах в настоящее время используют чрескожный метод наложения шунта (трансьюгulaireный внутрипеченочный портосистемный шунт). При этой операции достигается хороший шунтирующий эффект при меньшем риске возникновения осложнений и летальности. Недостатком этих операций является высокий процент окклюзий (30 % случаев в течение 6 мес), что требует повторных хирургических вмешательств. Для определенной части больных с циррозом печени, имеющих высокий риск при обширной операции и при отсутствии эффекта от медикаментозного и эндоскопического лечения, такое шунтирование является методом выбора. Его часто выполняют как этап в подготовке к пересадке печени.

Вторым способом профилактики и лечения кровотечения из варикозно расширенных вен является облитерация варикозных узлов. Чаще всего осуществляют эндоскопическую склеротерапию. При этой процедуре через канал эндоскопа проводится игла, и склерозирующее вещество вводится или в варикозные узлы, или в непосредственной близости от них. Это ведет к образованию рубцовой ткани и тромбозу сосудов. Склеротерапия успешно применяется для остановки кровотечения и для его предупреждения. Обычно ее проводят несколько раз до полной облитерации всех узлов, что занимает порой от нескольких недель до нескольких месяцев. И только после полной облитерации варикозов снижается риск возникновения повторного кровотечения. Склеротерапия не имеет значительных преимуществ в профилактике первого кровотечения. Более современным методом лечения с меньшим риском развития осложнений и лучшими, чем при склеротерапии результатами, является наложение на варикозные узлы резиновых колец. Они сдавливают узлы, что приводит к тромбозу и рубцеванию (рис. 9-5). При остром кровотечении, возникшем вследствие неудачно проведенного лечения эндоскопическим методом, используют прямую тампонаду кровоточащих сосудов путем раздувания специального баллона, расположенного на назогастральном катетере (зонд Сенгстакена-Блекмора). Один баллон раздувается в месте перехода пищевода в желудок, а другой – непосредственно в пищеводе. Можно раздуть один или несколько баллонов. Этот метод используют для временной остановки кровотечения, т. к. после того, как баллон(ы) сдувают, кровотечение может возобновляться.

## Локализация кровотечения

При кровотечении из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, сопровождающемся рвотой с кровью, необходимо использовать назогастральный зонд для оценки кровопотери. При подозрении на кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с меленой и с клиникой болей в эпигастрии в анамнезе проводят аспирацию содержимого через назогастральный зонд. Обнаружение крови в аспирате свидетельствует о наличии кровотечения. При кровотече

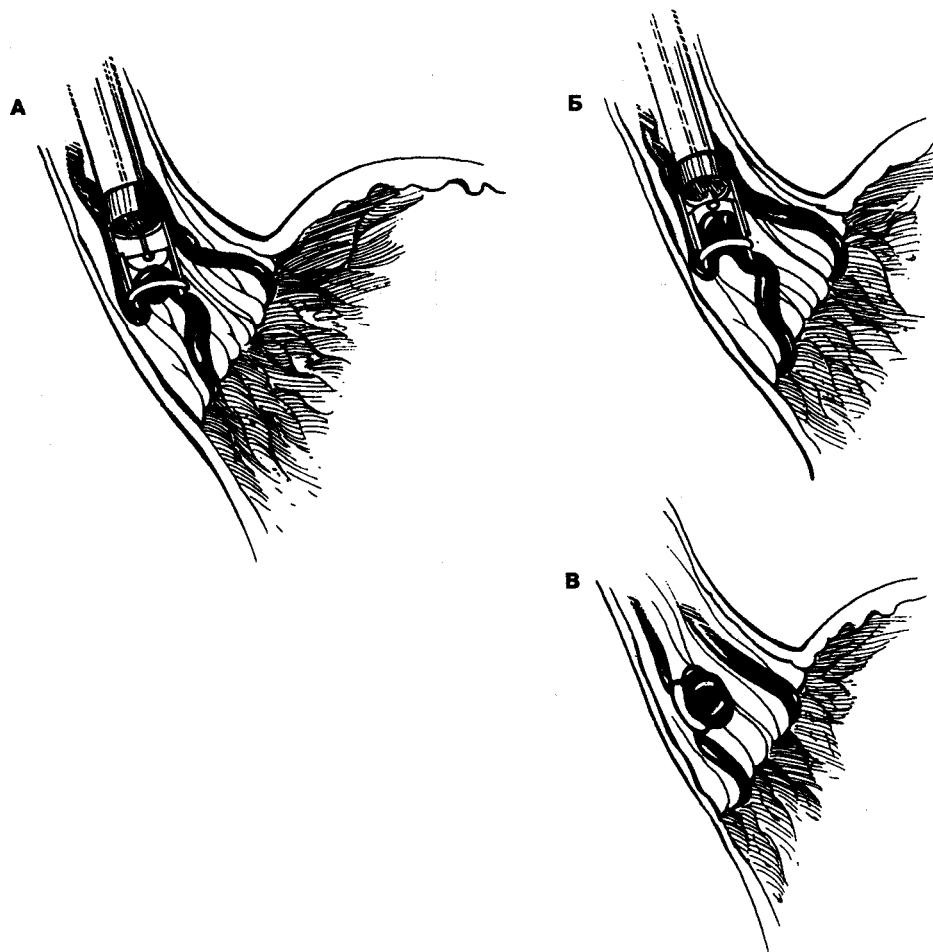


Рис. 9-5. (А) Эндоскоп с приспособлением для присасывания варикозного узла и его местной перевязки. (Б) Наложение резиновой петли на основание варикозного узла. (В) Эндоскоп удалили. (По:

Yamada T., Alpers D. I., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1995; 1: 679.)

ний из двенадцатиперстной кишки пилорический сфинктер препятствует попаданию крови в желудок, и в назогастральном аспирате кровь отсутствует. При объективном обследовании у таких больных определяется мелена. Следовательно, отсутствие крови в аспирате не дает возможность полностью исключить наличие кровотечения. Мелена обычно появляется при кровотечении из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (выше связки Трейтца), но может также наблюдаться при кровотечении из тонкой кишки и проксимальной части толстой кишки. Мелена возникает за счет превращения гемоглобина в гематин и другие гемохромы под действием бактериальной флоры кишки. Экспериментально мелену можно получить, если выпить 100–200 мл крови. При кровотечении из тонкого кишечника, проксимальной части толстой кишки количество попадающей в просвет кишечника крови, как правило, недостаточное для появления неизмененной крови в стуле, но его вполне хватает для появления мелены. Кровотечение из тонкой кишки встречается довольно редко. При небольшом кровотечении из толстой кишки кал обычно имеет положительную реакцию

на кровь, а при сильном кровотечении отмечается гематошезия (появление крови в стуле). Еще одним маркером кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта служит повышение содержания азота мочевины в крови. Такую азотемию нельзя объяснить лишь абсорбцией крови, т. к. экспериментально доказано, что прием крови *per os* сопровождается повышением уровня азота в значительно меньшей степени, чем при кровотечении. Предполагается, что азотемия появляется вторично на фоне гиповолемии. В назогастральных аспираатах кровь обычно определяется визуально, поэтому отпадает необходимость в каких-либо тестах. Однако необходимо учитывать, что некоторые продукты питания могут давать аспират в виде "кофейной гущи". Иногда следы крови в аспирате появляются вследствие травмы назогастральным зондом. При использовании стандартных тестов на скрытую кровь необходимо учитывать вероятность возникновения ложноотрицательных результатов в кислой среде.

Наличие гепатошезии обычно свидетельствует о том, что источник кровотечения локализован в нижних отделах желудочно-кишечного тракта. Однако у 11 % больных с сильным кровотечением из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта возможно появление свежей крови в ректальном отделяющем на фоне быстрого пассажа крови по кишечнику. Вследствие этого для локализации источника кровотечения у больных с гематошезией необходимо обязательное использование назогастрального зонда и/или эндоскопических методов лечения.

## Прогноз при кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта

Существуют несколько критериев плохого прогноза при кровотечении из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Наиболее важным является причина кровотечения. Так, для кровотечений из варикозных вен, характерна наибольшая частота повторных кровотечений (рецидивов) и летальных исходов. При первичной госпитализации смертность при данном виде кровотечений составляет 30 %, при повторной – 50–70 %. Кровотечения такой локализации составляют 10 % всех кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Поэтому уменьшение смертности при кровотечениях из варикозно расширенных вен могло бы существенно снизить общее количество летальных исходов при кровотечениях из верхних отделов ЖКТ.

Важным прогностическим признаком при язвенной болезни желудка является эндоскопический осмотр места недавнего кровотечения (наличие свежих и старых тромбов, активного артериального кровотечения, сочащейся крови, обнаженного сосуда) (табл. 9-1). Обнаженный сосуд описывают как приподнятое над поверхностью язвы образование темно-красного, синюшного либо серого цвета, устойчивое к отмыванию физиологическим раствором. Считается, что пациентам с обнаженным сосудом желательно проводить хирургическое лечение язвенной болезни, хотя этот обнаженный сосуд может в действительности оказаться тромбом, закрывающим дефект в стенке кровоточившей артерии, которая расположена ниже поверхности дна язвы сосуда. При тромбировании обнаженного (видимого) сосуда вначале формируется большой красный тромб, который постепенно темнеет и уменьшается в размерах. С течением времени он теряет тромбоциты и замещается белой бляшкой, состоящей из фибрина. Наличие небольшого темного септициального тромба, а также следов ранее перенесенных кровотечений (темный рубец, белый тромб) указывает на небольшой риск повторных кровотечений. Наличие обнаженного сосуда в кратере язвы при ФГДС (фиброгастродуоденоскопия), вне зависимости от эндоскопической картины, в большинстве случаев свидетельствует о необходимости использовать хирургические методы лечения и о высоком риске летального исхода. У таких больных риск повторных кровотечений на 50 % выше, чем у больных без обнаженного сосуда.

**Таблица 9-1. ПРИЧИНЫ КРОВОТЕЧЕНИЯ, РИСК ПОВТОРНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ**

Причины и признаки	Частота, (%)	Повторное кровотечение, (%)
Выраженное артериальное кровотечение	8	85-100
Сосуды без видимого кровотече-	17-50	18-55 (в среднем 43)

ния		
Наличие тромба	18-26	24-41
Картина ранее перенесенного кровотечения	12-18	5-9
Нет признаков возможного кровотечения	10-36	0

По: Johnson J. H. Endoscopic risk factors for bleeding peptic ulcer. Gastrointest. Endosc. 36:S 16, 1990

При проведении ФГДС в течение первых суток госпитализации у 20–50 % больных с язвенным кровотечением выявляют обнаженный сосуд. Для осуществления preventивных мероприятий, направленных на снижение летальности, необходимо определить факторы, предрасполагающие к повторному кровотечению. Было проведено более 30 рандомизированных исследований с целью выявить, какие проявления ранее перенесенного кровотечения требуют лечения, направленного на предотвращение рецидива. Несмотря на некоторое расхождение в полученных результатах, было рекомендовано проведение лечения больным с активным кровотечением (сильное или слегка сочащаяся кровь) при наличии выступающего над поверхностью дна язвы несмыываемого образования. При клинике большой кровопотери (гипотензия, рвота кровью, необходимость переливания более двух единиц крови) требуется незамедлительное удаление тромба со дна язвы для выявления кровоточащего сосуда.

Другими прогностическими факторами являются:

1. Наличие сильного кровотечения, требующего проведения гемотрансфузии, присутствие свежей крови в назогастральном аспираторе, гипотензия.
2. Возраст больных (у лиц старше 60 лет более высокий процент вероятности летального исхода). Необходимо всегда учитывать наличие сопутствующих заболеваний.
3. Наличие сопутствующей патологии (хроническая почечная недостаточность).
4. Кровотечение, возникшее во время госпитализации: риск летального исхода 33–44 %, в отличие от 7–12 % у больных с кровотечением, начавшимся до госпитализации.
5. Размер язвы. У больных с очень большими язвами (> 2 см) летальность составляет около 40 %.
6. Экстренность хирургического вмешательства. При проведении оперативного вмешательства по экстренным показателям летальность составляет 30 % (при плановом оперативном вмешательстве – 10 %).

## **Кровотечение при язвенной болезни желудка как пример кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта**

Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки являются причиной около 50. % случаев кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (табл. 9-2). Несмотря на внедрение в последние 15 лет новых эффективных способов лечения язвенной болезни, частота кровотечений при этой патологии практически не уменьшилась. Одной из причин такого положения является тот факт, что нередко язвенная болезнь дебютирует клиникой кровотечения. У пожилых больных частота кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта возрастает в связи с широким использованием ими аспирина и других нестероидных противовоспалительных средств. В большинстве случаев эпизоды повторного кровотечения встречаются при локализации язв на малой кривизне желудка и на задненижней поверхности луковицы двенадцатиперстной кишки. Кровотечение начинается при эрозии стенки сосуда в язвенном дефекте. Сосуд нередко возвышается над поверхностью дна язвы, образуя аневризматическое расширение. При многократных эпизодах кровотечения сосуд при рассечении

его на секции имеет неправильную форму за счет частых констрикций сосудистой стенки (основной механизм гемостаза). Наибольшая летальность при язвенной болезни отмечается у пациентов с длительными кровотечениями либо с частыми повторными кровотечениями. Поэтому лечение направлено на остановку кровотечения и предотвращение его рецидивов.

### **Остановка кровотечения при язвенной болезни**

Одним из методов остановки кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта является промывание желудка холодным физиологическим раствором. Обычно эту процедуру осуществляют через назогастральный зонд. Теоретически считается, что данная процедура замедляет кровотечение, однако холодный раствор может нарушать действие факторов свертывания. Кроме того, это дискомфортно для больного. Контролируемые исследования не выявили каких-либо преимуществ при использовании лаважа холодными растворами. Поэтому промывание можно проводить водой комнатной температуры для контроля интенсивности кровотечения.

**Таблица 9-2. ПРИЧИНЫ КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (2225 БОЛЬНЫХ)**

Диагноз	% от всех диагнозов
Язва двенадцатиперстной кишки	24.3
Эрозии желудка	23.4
Язва желудка	21.3
Варикозно расширенные вены	10.3
Синдром Маллори-Вейсса	7.2
Эзофагит	6.3
Эрозивный дуоденит	5.8
Опухоль	2.9
Язва ротовой полости	1.8
Язва пищевода	1.7
Прочие	6.8

По: Silverstein F. E., Gilbert D. A., Tedesco F. A. The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding. Gastrointest. Endosc. 1981; 27; 73, 1981

Многочисленные исследования различных фармакологических препаратов не выявили у них способности повышать выживаемость больных с кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. При анализе отдаленных результатов лечения 2500 больных H2-гистаминоблокаторами установлено, что частота хирургических вмешательств и смертности при кровотечениях достоверно снизились соответственно на 20 % и 30 %. Несмотря на относительно невысокую эффективность, H2-блокаторы широко используются у больных с язвенным кровотечением. Существует точка зрения, хотя и не подтвержденная проведенными исследованиями, что для подавления желудочной секреции соляной кислоты более эффективны H1-блокаторы, вводимые внутривенно, и омепразол (блокатор протонной помпы) в высоких дозах.

В случае безрезультатности медикаментозной терапии проводится эндоскопическое или хирургическое лечение. При экстренной хирургии кровотечений смертность очень высока, поэтому предпочтение должно быть отдано эндоскопическим методам, которые делятся на термические (прижигание) и нетермические. Нетермические методы включают введение в место кровотечения склерозирующих веществ (спирт, этаноламин), вазоконстрикторов типа адреналина либо просто физиологического раствора. Эффективность термических и нетермических методов примерно одинакова. Термические методы представляют собой использование Nd-YAG (neodymium yttrium aluminium garnet) лазера, нагрев, электрокоагуляцию. При

электроагуляции используют сдавление и прижигание места кровотечения. Подобная схема подходит и при остановке кровотечения методом нагрева. Обе методики очень просты и удобны в использовании. Применение Nd-YAG лазера также очень эффективно, но сложность методики, большие размеры прибора, его высокая стоимость, необходимость наличия хорошо подготовленного персонала снижают привлекательность этого метода лечения. При невозможности остановить кровотечение, либо при его повторении необходимо незамедлительно провести хирургическую операцию, поскольку любая задержка повышает вероятность неблагоприятного исхода. Хирургическое лечение язвенного кровотечения дает неплохие результаты. У сильно ослабленных больных целесообразно проводить ангиографическую эмболизацию сосудов в месте кровотечения.

### **Профилактика повторных кровотечений при язвенной болезни**

Эффективность кислотоснижающей терапии для профилактики кровотечений и их остановки еще до конца не выяснена. Она проводится для предотвращения разрушения тромба и ускорения заживления язвенного дефекта. *In vitro* процессы коагуляции, адгезии и агрегации тромбоцитов максимальны при нейтральном рН. Тромб обычно устойчив в кислой среде, но содержащийся в желудочном соке пепсин может его разрушить. Активность пепсина зависит от рН среды (при высоком рН он не разрушает тромбы). Однако клинические наблюдения показали, что кислотоснижающая терапия оказывает лишь небольшое влияние на уменьшение частоты повторных кровотечений. Причиной этого может быть либо недостаточное снижение кислотности, либо отсутствие ее существенного влияния на тромбы. Даже такие активные препараты, как ингибитор  $\text{Na}^+, \text{H}^+$ -АТФазы – омепразол и H<sub>2</sub>-блокаторы, при внутривенном введении (оба могут повышать рН в желудке до нейтральных значений) не оказывают значительного влияния на частоту повторных кровотечений. Несмотря на малую эффективность, кислотоснижающая терапия обычно проводится для предотвращения рецидивов кровотечений ввиду ее теоретически высокой эффективности и малой токсичности препаратов.

Эндоскопические методы лечения редко используются для предотвращения повторных кровотечений у больных с повышенным риском развития кровотечения и с признаками перенесенного кровотечения. Одной из причин этого является отсутствие четкого определения, какие из признаков (проявлений) ранее перенесенного кровотечения являются показаниями к проведению эндоскопических процедур. Другой причиной является риск возобновления кровотечения при проведении эндоскопической процедуры (примерно в 20 % случаев) и риск перфорации (примерно 1 %). Эндоскопические методы лечения, являясь очень дорогостоящими, неспособны заметно снизить частоту хирургических вмешательств и оказать влияние на продолжительность госпитализации. Поэтому использование эндоскопических методов лечения должно быть четко обосновано.

## **Кровотечение из дивертикула**

Двумя основными причинами кровотечения из нижних отделов желудочно-кишечного тракта является дивертикулоз и ангиодисплазия (табл. 9-3). Как и при кровотечении из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в 80 % случаев кровотечение из нижних отделов желудочно-кишечного тракта останавливается самостоятельно, но в 25 % случаев наблюдаются рецидивы. Обычно кровотечение из нижних отделов желудочно-кишечного тракта имеет медленный интермиттирующий характер и не требует госпитализации. Наиболее частыми источниками хронического кровотечения являются геморроидальные узлы и опухоли толстой кишки.

При дивертикулозе кровотечение встречается в 3 % случаев заболевания. Дивертикулоз – распространенное заболевание в странах Запада, поэтому данная локализация кровотечения занимает одно из ведущих мест среди случаев кровотечений из нижних отделов желудочно-кишечного тракта. До появления колоноскопии и ангиографии диагноз "дивертикулоз" ставился с помощью исследования с барием, поэтому нередко наблюдалось преувеличение частоты кровотечений этой локализации. Ангиографические исследования показали, что несмотря на преобладание количества дивертикулов в левой части толстой кишки, 70 % эпизодов кровотечения из дивертику-

лов локализованы справа. Некоторое снижение в последние десятилетия летальности при кровотечении из нижних отделов желудочно-кишечного тракта связано с более точным определением локализации источника кровотечения и использованием более эффективных хирургических методов лечения. Все это также снизило частоту повторных кровотечений.

**Таблица 9-3. ПРИЧИНЫ МАССИВНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

Диагноз	% от всех диагнозов
Дивертикулёт	43
Ангиодисплазия	20
Причина не выявлена	12
Опухоль	9
Колиты:	
лучевой	6
ишемический	2
язвенный	1
Прочие	7

По: Boley S. J., DiBiase A., Brannet L. J., Sammantano R. J. Lower intestinal bleeding in the elderly. Am.J.Surg. 137:57, 1979

Дивертикулы обычно образуются в месте прохождения сосудов кишечной стенки. Чаще всего кровоточат артерии, расположенные в куполе дивертикула. Кровотечение в просвет дивертикула бывает достаточно обильным. При этом обычно не выявляются признаки дивертикулита, т. е. какие-либо воспалительные изменения. Видимо, начало кровотечения связано с эрозией стенки на фоне повышения давления в просвете дивертикула. Цвет стула – от каштанового до ярко красного. Иногда наблюдается мелена. При кровотечении из дивертикула кровопотеря обычно значительна и плохо переносится больными, особенно пожилого возраста. Кровотечение из дивертикулов редко бывает хроническим, поэтому дивертикулёт не может служить объяснением наличия в кале скрытой крови. Случай повторного кровотечения из дивертикулов наблюдаются очень редко. При спонтанном прекращении кровотечения никакой терапии не требуется (из всех случаев – 80 % больных, когда кровотечение прекратилось самостоятельно, в 75 % – оно больше не возобновлялось; в 25 % – отмечалось повторное кровотечение).

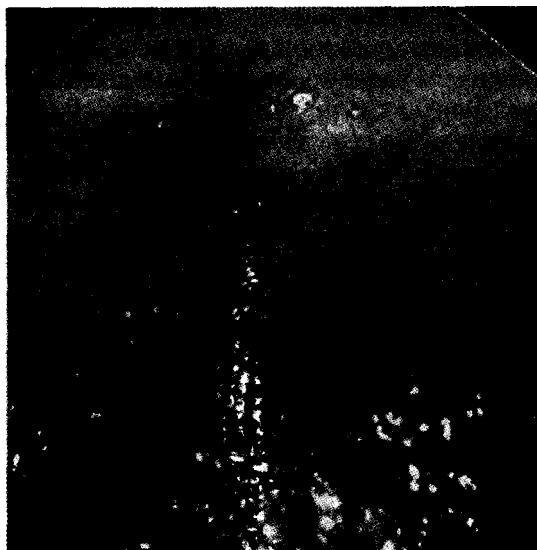
В 20 % случаев персистирующего кровотечения из дивертикулов для диагностики и лечения целесообразно провести ангиографию. У большинства больных проведение селективной ангиографии с введением вазопрессина позволяет остановить кровотечение. Если в процессе проведения ангиографии кровотечение не остановилось, применяют экстренное хирургическое вмешательство с резекцией кровоточащего участка кишки. При невозможности локализовать источник кровотечения проводят экстренную субтотальную колонэктомию. При повторных дивертикулярных кровотечениях в случае отсутствия тяжелой сопутствующей патологии проводят селективное хирургическое вмешательство.

## Сосудистая эктазия как пример хронического кровотечения из желудочно-кишечного тракта

Эктазия сосудов, или ангиодисплазия, является одной из частых причин как обиль-

ного, так и небольшого продолжительного кровотечения из нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Большинство из них связано с возрастными дегенеративными изменениями сосудистой стенки у пожилых людей. В других возрастных группах нарушения сосудистой стенки могут быть врожденными. Две трети больных ангиодисплазией тонкой кишки – старше 70 лет. Ангиодиспластические повреждения обычно множественные, в диаметре менее 5 мм и локализованы в слепой кишке и в правой части поперечно-ободочной кишки (рис. 9-6). Существует некоторая их корреляция с аортальным стенозом. Диагноз "эктазия сосудов" ставится по результатам колоноскопии и ангиографии (ектазии обнаруживаются даже при отсутствии кровотечения). Таким образом, наличие ангиодисплазии у больных с повторными кровотечениями при отсутствии других источников кровопотери является основанием для начала терапии.

Патогенез ангиодисплазии до конца не выяснен. Существует теория, что ангиодиспластические изменения связаны с периодической обструкцией вен подслизистого слоя кишки в местах прохождения через мышечные волокна, что приводит к их расширению и изменению сосудистой стенки. Иногда может происходить дилатация всего артерио-капиллярно-венозного комплекса с нарушением артерио-веноз



**Рис. 9-6.** Типичное ангиодиспластическое изменение слизистой оболочки толстой кишки

ной циркуляции. Преимущественная локализация ангиодиспластических изменений в слепой кишке и правой части подвздошной кишки связана с более высоким внутривенным давлением в этой части кишечника.

Примерно у 5 % больных, несмотря на интенсивное обследование (рентгенологическое, эндоскопическое, ангиографическое), не удается выявить источник кровотечения. Источником кровопотери у таких больных, видимо, являются сосудистые эктазии. К сожалению, большинство этих изменений настолько малы, что их не удается выявить при ангиографическом и эндоскопическом исследовании.

При обнаружении ангиодиспластических изменений целесообразно проводить их прижигание под эндоскопическим контролем. В случае множественного поражения кишечника, либо невозможности эндоскопической абляции (прижигания), проводят резекцию пораженного участка кишки. При сочетании сосудистой эктазии с хронической почечной недостаточностью и с соответствующим увеличением времени кровотечения из-за дисфункции тромбоцитов, целесообразно провести эстроген-прогестероновую терапию. Эта терапия эффективна и при отсутствии проявлений почечной недостаточности. Лечение комбинацией эстрогенов и прогестерона может быть проведено больным с ангиодисплазией даже при отсутствии окончательного диагноза. В случае невозможности проведения оперативного лечения кровотечения (не найдена локализация, тяжелая сопутствующая патология), осуществляются поддерживающие гемотрансфузии.

# Диагностика кровотечений из желудочно-кишечного тракта

## Эндоскопия

В настоящее время эндоскопические методы диагностики кровотечений верхнего отдела ЖКТ используются чаще, чем исследования с барием. Предпочтительной при диагностике кровотечений эндоскопию делают точность и терапевтические возможности данного метода. Диагностическая эндоскопия считается простой, безопасной процедурой, повреждения при ней отмечаются в 1 % случаев, летальность – в 0.1 %. Эндоскопия противопоказана неоперабельным больным или при подозрении на перфорацию внутренних органов. Эндоскопически можно выявить источник продолжающегося или перенесенного ранее кровотечения. Однако при массивной кровопотере источник кровотечения иногда трудно локализовать. В случае невозможности определения источника ранее перенесенного кровотечения любое обнаруженное повреждение стенки органа (чистая язва) считают источником кровопотери. Если ничего не удается обнаружить или выявляется несколько повреждений, точный диагноз поставить невозможно. Таких больных в случае рецидива кровотечения обследуют повторно.

Срочность проведения диагностической эндоскопии зависит от интенсивности и предполагаемой причины кровотечения. В случае, если кровотечение продолжается, несмотря на попытки остановить его неинвазивными методами лечения, проводится срочное эндоскопическое исследование. Больные с циррозом печени при кровотечении должны обследоваться как можно быстрее, т. к. помимо варикозно расширенных вен у них существует множество других источников кровотечения. При спонтанной остановке кровотечения проведение эндоскопии можно отсрочить на 24 ч без какого-либо ущерба для больного и начать эмпирически подобранную терапию. В этой ситуации допустимо проведение исследования с барием, что позволяет выявить повреждения и снять необходимость выполнения эндоскопии.

В настоящее время колоноскопия практически полностью вытеснила исследование с барием при диагностике кровотечений из нижних отделов желудочно-кишечного тракта, т. к. диагностическая чувствительность этого метода значительно выше, чем даже у метода двойного контрастирования с барием. У больных с кровотечением из нижних отделов желудочно-кишечного тракта и с нормальными результатами исследования с барием при колоноскопии в 10–20 % случаев выявляются патологические изменения. Колоноскопия обладает высокой точностью: диагноз ставится примерно в 40–50 % случаев, причем во время процедуры можно проводить биопсию и другие манипуляции. Поэтому при диагностике кровотечения из желудочно-кишечного тракта целесообразно проводить колоноскопию вне зависимости от результатов исследования с барием.

При продолжающейся массивной кровопотере ангиографию, либо экстренную колоноскопию проводят, как правило, после очищения кишечника. Существует мнение, что в этой ситуации не имеет смысла проводить колоноскопию, т. к. трудно достичь хорошей визуализации. Тем не менее, если кровотечение возникло после полипэктомии, целесообразно провести колоноскопию для электрокоагуляции источника кровотечения. При кровотечении из дивертикула ангиография позволяет точно локализовать место повреждения сосуда.

## Методы радионуклидной диагностики

Для локализации источника кровотечения могут быть использованы методы, определяющие место выхода меченой радиоактивным изотопом крови из сосуда. Для этих целей используют коллоидную серу, меченую технецием ("'Te), которая вводится в кровь. На сканограмме органов ЖКТ регистрируется место выхода препарата – участок кровотечения. Методики исследования с эритроцитами, меченными  $^{99m}\text{Tc}$ , более сложны, т. к. требуют предварительного выделения эритроцитов из крови и нанесения на них специальной метки. Но данные методы исследования очень удобны для выявления периодически повторяющегося кровотечения, поскольку исследование можно проводить через 24–36 ч после инъекции препарата, причем выявить кровопотерю объемом даже 0.5 мл/мин. Недостатком радионуклидных методов является то, что они позволяют определить только область живота, где расположен источник кро-

вотечения, но не дают возможность точно его локализовать. Поэтому эти методы используют для отбора больных с продолжающимся кровотечением для ангиографии, что позволяет вводить меньше контрастного вещества и проводить более селективную ангиографию. Радионуклидные методы чаще используются для диагностики кровотечений из нижних отделов желудочно-кишечного тракта. При диагностике кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта предпочтительнее проведение эндоскопии. В редких случаях сильного кровотечения, когда невозможно использовать эндоскопические методы, проводится ангиография без предварительной радионуклидной диагностики.

### **Ангиография**

При кровотечении из верхних отделов желудочно-кишечного тракта ангиография используется только при невозможности проведения эндоскопии. Однако в случае обильного, продолжающегося кровотечения из нижних отделов желудочно-кишечного тракта часто именно ангиография является методом выбора. Ангиография позволяет выявить артериальное кровотечение, если его скорость не менее 0.5–0.6 мл/мин. При ангиографии верхних отделов желудочно-кишечного тракта возможно прицельное внутриартериальное введение вазопрессина и эмболизация (сосудов) кровоточащих язв, опухолей у неоперабельных больных. При дивертикулозе и ангиодисплазии в нижних отделах желудочно-кишечного тракта введение вазопрессина эффективно в 90 % случаев. Ангиографию используют при диагностике кровотечения из желудочно-кишечного тракта неясной локализации: обнаруженные ангиодисплазии рассматривают как источник кровотечения. Но ангиодиспластические изменения нередко выявляются и в отсутствии кровотечения. Таким образом, ангиография позволяет поставить диагноз в 50–75 % случаев, но в 2 % случаев ее проведения наблюдаются серьезные осложнения. Они могут быть связаны с катетеризацией (разрыв, рассечение сосуда, тромбоз, ложная аневризма), либо с введением контрастного вещества (почечная недостаточность, аллергические реакции). В случае эмболизации сосудов аутотромбом или тромбом рентгеноконтрастного вещества (геля) существует высокий риск развития ишемического некроза, перфорации стенки кишки.

### **Клинический пример**

Больной в возрасте 52 лет обратился в приемный покой через 4 ч после того, как на работе у него внезапно возникло ощущение тошноты и трижды была рвота ярко-красной кровью. При поступлении в приемный покой у пациента выявлен дефтеобразный стул. Он жалуется на головокружение, но боль в животе отсутствует. В анамнезе нет указаний на язвенную болезнь, хотя иногда он принимал антациды по поводу изжоги, за исключением последних двух недель. Изредка при головных болях он использовал аспирин, последний раз – несколько месяцев назад. Другие нестероидные противовоспалительные препараты больной не принимал. В течение 5 лет больной злоупотреблял алкоголем, выпивая пятую часть бутылки ликера в день, но последние 3 года он алкоголь не употребляет. Курит около 30 лет по одной пачке сигарет в день. В анамнезе – аппендэктомия и удаление геморроидальных узлов. В период злоупотребления спиртным, у него неоднократно наблюдались боли в животе, но госпитализаций по этому поводу не было.

Объективно: больной возбужден, кожные покровы бледные. Температура тела 37.7 °С, пульс 125 уд. в 1 мин, частота дыхания 22 в 1 мин. АД лежа 100/70 мм рт. ст., сидя систолическое давление снижается до 65 мм рт. ст. Эритемы кистей, паучкообразных ангиом не выявлено. Осмотр головы и шеи без патологии. Аусcultативно – дыхание в легких не изменено. При аускультации сердца определяется систолический шум II/VI степени громкости по левому краю грудины. При пальпации живота патологических изменений не выявлено. Ректально определяется вар্�ьирование окраски стула от черного до каштанового. Периферические отеки отсутствуют, неврологический статус без отклонений.

С помощью назогастрального зонда из желудка больного была получена ярко-красная кровь. Через два внутривенных катетера начата интенсивная инфузия физиологического раствора. Пробу крови отправили в пункт переливания для определения

группы и проведения проб на совместимость. Данные анализа крови: гематокрит – 30 %, тромбоциты – 66 000/мм<sup>3</sup>, парциальное тромбиновое время и протромбиновое время не изменены, содержание электролитов в норме, концентрация азота мочевины – 300 мг/л, креатинин – 9 мг/л; трансаминазы, щелочная фосфатаза, альбумин, общий билирубин в пределах нормы. Несмотря на интенсивное вливание жидкостей, систолическое давление в положении лежа не поднималось выше 80 мм рт. ст. Поэтому пришлось дополнительную установить в центральную вену катетер и через него начать инфузию. Учитывая постоянное наличие крови в пробах, аспирируемых через назогastrальный зонд, больного перевели в реанимационное отделение, и для его лечения были заказаны эритроцитарная масса и тромбоцитарная взвесь.

## Дифференциальный диагноз

Больной поступил в приемное отделение с явлениями ортостатического падения давления и шока через 4 ч после начала кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Этот тип кровотечения требует безотлагательных реанимационных мероприятий. Помимо восполнения объема циркулирующей крови за счет физиологического раствора, необходимо незамедлительно начать проведение гемотрансфузии и введение тромбоцитарной массы. Подобное сильное кровотечение возможно из варикозно расширенных вен, хотя у больного в анамнезе нет заболеваний печени и признаков цирроза. О нормальной синтетической функции печени свидетельствует неизмененное протромбиновое время и уровень альбумина. Такое же интенсивное кровотечение может наблюдаться при язвенной болезни, но в анамнезе больного нет указаний на диспепсию, прием нестероидных противовоспалительных препаратов. Возможность язвенного кровотечения необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики, т. к. в 20 % случаев кровоточащие язвы развиваются бессимптомно. Больной мужского пола и длительное время курит (оба факта являются факторами риска язвенной болезни). Среди других возможных причин возникновения кровотечения могут быть повреждение Dieulafoy (кровотечение из крупной артериолы слизистой оболочки проксимальной части желудка), кровотечение из язвы пищевода (больной жаловался на изжогу), синдром Маллори-Вейсса (разрыв гастроэзофагальной слизистой оболочки, обычно наступающий после нескольких эпизодов рвоты, иногда после первой рвоты).

Однако ни один из этих диагнозов не объясняет снижение числа тромбоцитов (66 000/мм<sup>3</sup>), которое определялось в момент госпитализации и поэтому не может быть следствием эффекта разведения крови. Это наводит на мысль о наличии у больного на фоне изолированной портальной гипертензии и гиперспленизма периодически сильно кровоточащих варикозно расширенных вен желудка. Такие изменения с увеличением селезенки и образованием варикозно расширенных вен в желудке могут наблюдаться при тромбозе селезеночной вены. Этот вид тромбоза, как правило, возникает при хроническом панкреатите за счет длительно текущего воспаления селезеночной вены, которая проходит вдоль задневерхней поверхности поджелудочной железы. Обычно причиной хронического панкреатита является злоупотребление алкоголем. Хронический алкогольный панкреатит чаще всего протекает с периодическими обострениями, болями в животе. Но иногда он развивается бессимптомно, и больные не обращаются за медицинской помощью.

**Данному пациенту провели эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ, при котором определилась неизмененная слизистая оболочка пищевода и большое количество крови ниже гастроэзофагального сочленения.** В антральном отделе желудка и в двенадцатиперстной кишке наблюдалась **неизмененная, покрытая кровью слизистая оболочка.** При заднем изгибе эндоскопа было обнаружено, что источником кровотечения является варикозный узел в верхней части дна желудка. Его лигирование привело к остановке кровотечения. Другие варикозные узлы в фундальном отделе было решено не трогать. При рентгенологическом исследовании брюшной полости, проведенном в тот же день, в области поджелудочной железы выявлены характерные для хронического панкреатита диффузные мелкие кальцификаты. Больному провели ангиографию брыжейки, при которой был обнаружен тромбоз селезеночной вены с изолированной портальной гипертензией (рис. 9-7). Решено провести спленэктомию для декомпрессии варикозных узлов желудка. У данного больного достаточно хороший прогноз, т. к. у него нет заболевания печени, а варикозное расширение вен желудка можно устраниить в ходе достаточно простой операции.

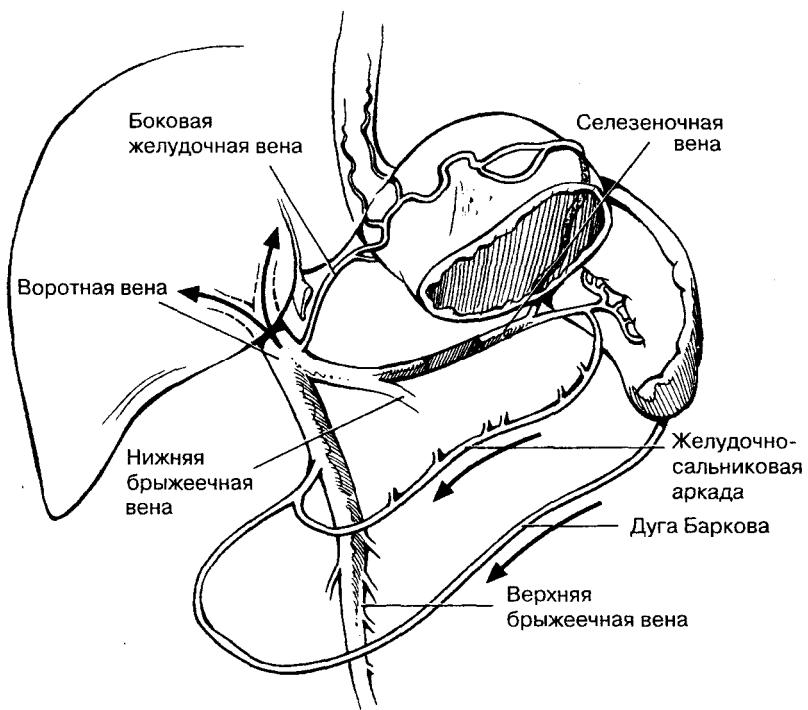


Рис. 9-7. На схеме показаны коллатеральные пути венозного оттока (после окклюзии селезеночной вены) через левую желудочную вену, желудочно-салниковую аркуду и вену большого сальника (дуга Баркова). (По: Yarnard T., L1-pers D. H., Owyoung C., Powell D. W., Silverstein F. E., eds. Atlas of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1992.)

550.)

## Заключение

Кровотечение из желудочно-кишечного тракта является частой клинической проблемой. При оказании медицинской помощи важно как можно быстрее оценить тяжесть кровотечения и начать реанимационные мероприятия. В настоящее время широко используются лекарственные, эндоскопические, хирургические, ангиографические методы остановки кровотечения.

## Глава 10. Опухоли желудочно-кишечного тракта

Джеймс М. Шейман, К. Ричард Болэнд

В органах желудочно-кишечного тракта (полые органы, поджелудочная железа, печень, билиарное дерево) значительно чаще, чем в других системах организма, встречаются различные виды опухолей, и такие больные имеют гораздо более высокую степень вероятности летального исхода. Однако не существует единого простого

объяснения этиологии опухолей желудочно-кишечного тракта. Международные исследования показали большую вариабельность частоты возникновения различных типов опухолей и их локализации в разных странах. В США частота встречаемости рака пищевода в зависимости от пола и национальности различается в 3–4 раза. В Японии карцинома желудка у больных наблюдается почти в 10 раз чаще, чем в США. Рак по-перечно-ободочной кишки наиболее распространен у больных в Северной Америке, Западной Европе и других высокоразвитых странах и реже – в Японии. Эти значительные различия в риске возникновения рака не зависят от национальности больных и их наследственной предрасположенности. Если люди переезжают из районов с низким риском развития рака определенной локализации в районы с высоким риском, то в течение двух поколений вероятность заболевания раком у них становится такой же, как у местного населения. Многочисленные эпидемиологические наблюдения показали влияние факторов окружающей среды на канцерогенез.

Наши знания о процессах канцерогенеза пока недостаточны. Поэтому при обсуждении развития неопластических процессов необходимо детально рассматривать механизмы процесса для каждого органа. В данной главе представлены общие положения относительно дифференцировки эпителия, пролиферации, развития опухоли, а также отдельно рассмотрены опухоли желудочно-кишечного тракта различной локализации.

## Пролиферация и дифференцировка эпителия

В отличие от других отделов желудочно-кишечного тракта пищевод выстлан многослойным эпителием. Пролиферация клеток начинается в базальном слое эпителия. Затем клетки, созревая и утолщаясь, перемещаются к поверхности эпителия, образуя непроницаемый барьер. Большинство опухолей пищевода составляют плоскоклеточные карциномы, развивающиеся из клеток базального слоя. Аденокарциномы возникают в месте хронического повреждения эпителия кислыми продуктами желудочной секреции при рефлюксе. Эпителий желудка имеет более сложное строение. В нем есть железы, состоящие из специальных клеток: слизистых, париетальных, главных, эндокринных. Недифференцированные пролиферирующие клетки обычно расположены в средней части железы. Обмен клеток не одинаков в различных участках желудка. Специфический клеточный источник аденокарцином желудка пока еще не установлен. Железы толстой кишки состоят из абсорбирующих и секретирующих муцин бокаловидных клеток. Пролиферация клеток происходит в нижних двух третях крипт с последующим продвижением клеток к просвету.

Считается, что формирование опухолей связано с возникновением нерегулируемого роста клеток. Опухолевые клетки образуются из обычных клеток с нарушенной дифференцировкой и могут длительное время сохранять способность к пролиферации. Таким образом, опухолевый рост – это процесс накопления продолжающих пролиферировать клеток с нарушенной дифференцировкой.

Повышение скорости обмена клеток характерно для предопухолевого состояния тканей. Но до сих пор не выяснено, что служит причиной начала пролиферации клеток. Регуляция клеточной пролиферации осуществляется с помощью пептидных гормонов (гастрин), местных факторов роста (эпидермальный фактор роста, трансформирующий  $\alpha$ -фактор роста) и простагландинов. Наличие участков гиперпролиферации эпителия в желудочно-кишечном тракте может быть связано с развитием как рака, так и хронического воспаления. В данной главе будут рассмотрены следующие патологические процессы: хронический атрофический гастрит, канцерогенез в желудке, метаплазия эпителия (пищевод Барретта), аденокарцинома пищевода, воспалительные заболевания кишечника и рак толстой кишки.

## Канцерогенез

В начале канцерогенеза происходит поражение нормальных клеточных генов. В основе этого процесса – несколько механизмов. Мутации происходят спонтанно

вследствие нестабильности нуклеотидных оснований. Наиболее часто возникает нарушение обмена пуриновых оснований. Другой спонтанный процесс – дезаминирование, при котором происходит превращение цитозина в урацил или 5-метил-цитозина в тимин, что в случае отсутствия механизмов коррекции, приводит к нарушению образования пар при репликации. Поэтому необходимо исследование ферментов, восстанавливающих ДНК. Если участки повреждения не исправляются или не вырезаются, то эти одиночные мутации могут стать причиной нарушения генетического кода.

Выделяют несколько видов воздействий и агентов, способных повреждать ДНК – радиация, вирусные онкогены, химические вещества. Химические канцерогены наиболее часто являются причиной развития adenокарциномы желудочно-кишечного тракта. Это связано с тем, что поступая в большом количестве с продуктами питания, они способны повреждать слизистую оболочку кишки. При этом нередко возникают точечные мутации. Химические канцерогены с неодинаковой интенсивностью действуют на слизистые оболочки различных отделов желудочно-кишечного тракта. Действие микробной флоры желудочно-кишечного тракта, ферментов его слизистой оболочки способно активировать либо инактивировать канцерогены. Например, нитрозамины, образующиеся из содержащих нитросоединения продуктов, изменяются под действием микробной флоры и играют важную роль в канцерогенезе пищевода и желудка.

Несмотря на то, что рак считается приобретенным заболеванием, возникающим под воздействием факторов окружающей среды, большое значение в его развитии играет индивидуальная чувствительность больных. Лучшим клиническим примером канцерогенеза является влияние табакокурения на возникновение рака легкого. Однако необходимо отметить, что не все курящие, даже с учетом различия в количестве выкуриваемых сигарет, одинаково подвержены заболеванию раком. Цитохром Р450 1IE1 активирует многие канцерогены (включая вещества, образующиеся в результате табакокурения). Его активность у разных больных не одинакова. Таким образом, степень риска заболевания раком зависит от индивидуальных способностей организма активировать проканцерогены и инактивировать канцерогены.

### **Механизмы повреждения генов**

Мутацию одной пары нуклеотидов можно охарактеризовать как "замену", когда одно пуриновое основание заменяется на другое (одно пиридиновое основание – на другое), или как "переключение", когда происходит замена одного класса нуклеотидов на другой. Потеря или вставка одного или нескольких нуклеотидов называется выпадением или включением соответственно. Изменение некоторых пар нуклеотидов является "немым", т. к. не изменяет последовательность аминокислот. Мутации, нарушающие последовательность аминокислот, называются незначимыми (*missense*) и консервативными: в белок включается другая аминокислота этого же класса (замена одной нейтральной аминокислоты на другую не нарушает заряд и форму белка). Но возможны нарушения последовательности, связанные с изменением заряда белка, цистeinовых окончаний или аминокислот, которые оказывают заметное влияние на функцию белков. Изменения, приводящие к формированию терминирующего кодона во время считывания, называются "*nonsense*". Включение или выпадение нуклеотидов, не кратных трем, значительно нарушают считывание ДНК ниже места повреждения.

**Точечные мутации.** Хроническое воспаление (хронический эзофагит, хронический атрофический гастрит, воспалительные заболевания кишечника) часто является причиной развития рака желудочно-кишечного тракта. При хроническом воспалении и так называемом кислородном стрессе происходит образование активных кислородных радикалов, гидроксильных радикалов, супeroxид-аниона, перекиси водорода. Эти реакционноспособные вещества могут усиливать повреждающее действие ионизирующей и ультрафиолетовой радиации. Активные кислородные радикалы способны вызывать разрыв цепочки ДНК, замену отдельных оснований. Любой участок ДНК в той или иной степени подвергается воздействию мутагенов. Часть мутаций – "немые", другие – нередко изменяют характеристики роста клетки.

**Перестройка ДНК.** Экспрессия генов может изменяться при значительной перестройке структуры ДНК. Например, при хроническом миелолейкозе происходит транслокация, при которой участки 22-й хромосомы заменяются на клеточный онкоген *ABL*. Эта транслокация приводит к образованию аномальной иРНК и синтезу большого мутантного *ABL* белка. Пока еще не понятно, существует ли этот механизм нарушения регуляции генов в возникновении рака желудочно-кишечного тракта.

**Амплификация ДНК.** Нормальный ген может трансформироваться в процессе амплификации ДНК. Этот механизм широко изучали при исследовании резистентности к химиотерапевтическому агенту – метотрексату, которая возникала при амплификации гена, ответственного за синтез дегидрофолатредуктазы. Амплификация гена резистентности к различным препаратам часто встречается при раке кишечника и является причиной устойчивости опухолей к химиотерапии. Амплификация онкогенов *ERBB2*, *MYC*, *SRC* наблюдается при определенных видах рака желудочно-кишечного тракта.

**Нарушение метилирования ДНК.** Одним из механизмов контроля экспрессии генов является образование "немых" генов посредством метилирования цитозина. Метилирование ДНК происходит с помощью метилтрансферазы. Паттерн этого процесса "наследуется" пролиферирующими клетками в данной ткани. В ткани первичных колоректальных опухолей многие гены оказываются гипометилированными по сравнению с генами клеток нормальной слизистой оболочки. Гипометилирование обнаруживается и в ткани полипов. Оно может быть одним из механизмов канцерогенеза, так как при этом процессе изменяется степень метилирования некоторых онкогенов, что сопровождается их активацией. Гипометилирование встречается в раковых клетках опухолей желудка, пищевода, толстой кишки. Таким образом, нарушение метилирования является характерным для раковых клеток. Гиперметилирование встречается в других участках ДНК раковых клеток и возникает, вероятно, при снижении активности супрессорных генов.

**Выпадение генов.** Клеточная пролиферация регулируется группой генов, называемых супрессорами опухолевых генов (TSGs). Их функция состоит в предотвращении излишней пролиферации клеток и регуляции числа клеток в ткани. В отличие от клеточных онкогенов, "участие" этих генов в канцерогенезе в желудочно-кишечном тракте обусловлено либо их инактивацией, либо удалением из ядра клетки.

## Теории образования опухолей

**Онкогены.** Хорошо известно, что одиночная мутация или одиночный поврежденный ген не способны в большинстве клеток вызвать развитие рака. В опухолевых клетках было выявлено большое количество мутаций онкогенов, делеций, а также перестроек хромосом. Но существует теория, согласно которой активация даже одного гена может привести к замене фенотипа клетки на раковый. Эти гены-инициаторы называются онкогенами и впервые были выявлены при изучении онкогенных вирусов, способных трансформировать клетки куриних эмбрионов. Обнаружение онкогенов привело к неожиданному открытию: они произошли из нормальных клеточных генов –protoонкогенов. Сейчас открыто более 20 таких генов. Они активируются при точечной мутации, которая изменяет их нормальную функцию либо приводит к перестройке генотипа, нарушающей экспрессию генов (табл.10-1).

Некоторые protoонкогены участвуют в передаче сигналов между клеточной мембраной и ядром. Например, часть онкогенов является факторами клеточного роста, и при нарушении их регуляции происходит постоянная стимуляция тех или иных процессов. Другие protoонкогены – это рецепторы для факторов тканевого роста. Наиболее полно изучены RAS-онкогены и связанные с ними гены, участвующие в передаче сигналов между клеточной мембраной и ядром. Эти гены активируются при точечной мутации, что приводит к постоянной активации белков-передатчиков сигнала вне зависимости от наличия соответствующего лиганда или рецептора. Часть protoонкогенов является факторами транскрипции и, взаимодействуя с ДНК, регулирует транскрипцию генов.

**Супрессоры опухолевых генов.** При раке толстой и прямой кишки отмечаются большие потери генетического материала. Эти участки выпадения ("горячие" локусы) являются местами сосредоточения супрессивных генов, потеря которых и приводит к развитию рака толстой кишки. Наиболее важный из них – ген *p53*, в норме предотвращающий начало нового периода синтеза ДНК и деления клетки.

Таблица 10-1. Функции клеточных онкогенов

<b>Класс 1. Факторы роста</b>		<b>Класс 3. Рецепторы, не обладающие протеинкиназной активностью</b>	
<i>sis</i>	FGF фактор роста	<i>mas</i>	ангиотензиновый рецептор
<i>int-2</i>	FGF фактор роста		
<i>hst(KS3)</i>	FGF фактор роста		
<i>FGF-5</i>	FGF фактор роста		
<i>int-1</i>	фактор роста (?)		
<b>Класс 2. Рецепторные и нерецепторные тирозиновые протеинкиназы</b>		<b>Класс 4. G-протеины, связанные с мембраной</b>	
<i>src</i>	связанная с мембраной нерецепторная тирозиновая протеинкиназа	<i>H-ras</i>	расположенная на мембране ГТФ-зависимая/ГТФаза
<i>yes</i>	связанная с мембраной нерецепторная тирозиновая протеинкиназа	<i>K-ras</i>	расположенная на мембране ГТФ-зависимая/ГТФаза
<i>fgr</i>	связанная с мембраной нерецепторная тирозиновая протеинкиназа	<i>N-ras</i>	расположенная на мембране ГТФ-связанная/ГТФаза
<i>lck</i>	связанная с мембраной нерецепторная тирозиновая протеинкиназа	<i>gsp</i>	мутантная активированная форма G <sub>s</sub> α
<i>fps/fes</i>	нерецепторная тирозиновая протеинкиназа	<i>gip</i>	мутантная активированная форма G <sub>i</sub> α
<i>abl/bcr-abl</i>	нерецепторная тирозиновая протеинкиназа		
<i>ros</i>	связанная с мембраной рецепторноподобная тирозиновая протеинкиназа		
<i>erbB</i>	рецепторная тирозиновая протеинкиназа, связанная с эпидермальным фактором роста		
<i>neu</i>	рецепторноподобная тирозиновая протеинкиназа		
<i>fms</i>	мутантный рецептор CSF-1 тирозиновой протеинкиназы		
<i>met</i>	рецепторноподобная связанная тирозиновая протеинкиназа		
<i>trk</i>	рецепторноподобная связанная тирозиновая протеинкиназа		
<i>kit</i> (W locus)	рецепторная, связанная со стволовой клеткой, тирозиновая протеинкиназа		
<i>sea</i>	связанная с мембраной рецепторноподобная тирозиновая протеинкиназа		
<i>ret</i>	связанная рецепторноподобная тирозиновая протеинкиназа		
		<b>Класс 5. Цитоплазматические протеинсериновые киназы</b>	
		<i>raf/mil</i>	цитоплазматическая сериновая протеинкиназа
		<i>pim-1</i>	цитоплазматическая сериновая протеинкиназа
		<i>mos</i>	цитоплазматическая сериновая протеинкиназа (цитоплазматический фактор)
		<i>cot</i>	цитоплазматическая сериновая протеинкиназа (?)
		<b>Класс 6. Цитоплазматические регуляторы</b>	
		<i>crk</i>	SH-2/3 белок, связывающий (и регулирующий) белки, содержащие фосфотирозин
		<b>Класс 7. Ядерные факторы транскрипции</b>	
		<i>tus</i>	белок, специфически связывающийся с ДНК
		<i>N-tus</i>	белок, специфически связывающийся с ДНК
		<i>L-tus</i>	белок, специфически связывающийся с ДНК (?)
		<i>tub</i>	белок, специфически связывающийся с ДНК
		<i>lyl-1</i>	белок, специфически связывающийся с ДНК (?)

<i>p53</i>	мутантная форма может секвестрировать обычный тип супрессора гена <i>p53</i>	<i>vav</i>	фактор транскрипции (?)
<i>fos</i>	комбинируется с производными <i>c-jun</i> с образованием AP-1 фактора транскрипции	<i>ski</i>	фактор транскрипции (?)
<i>jun</i>	белок, специфически связывающийся с ДНК, часть AP-1	<i>evi-1</i>	фактор транскрипции (?)
<i>erbA</i>	доминантный негативный мутантный тироксиновый рецептор	<i>gli-1</i>	фактор транскрипции (?)
<i>rel</i>	доминантный, негативный белок, связанный с NF-кБ	<i>maf</i>	фактор транскрипции (?)
<i>ets</i>	белок, специфически связывающийся с ДНК	<i>pbx</i>	предполагаемый E2A гомеостатический фактор транскрипции
			<i>Hox2.4</i> фактор транскрипции (?)
<b>Не классифицируемые</b>			
		<i>dbl</i>	цитоплазматический цитоскелетный белок (?)
		<i>bcl-2</i>	плазматический переносчик сигналов к мембранам (?)

Из: Hunter T. Cooperation between oncogenes. Cell, 64: 249, 1991

Регуляторный ген (*p53*), предотвращающий излишнюю пролиферацию клеток, служит супрессивным геном для опухолевых клеток. Характерно, что активация супрессорных генов происходит в два этапа. В ядре клетки существует по две копии любого гена. Супрессивные гены обладают так называемым "доминирующим" действием, когда для супрессии пролиферации клеток достаточно лишь одной полной копии гена. Теория супрессорных генов согласуется с теорией наследственной предрасположенности к возникновению рака. Инактивация одной из двух аллелей может быть фенотипически "немой" (т. е. не происходит развития злокачественного фенотипа), если достаточно одной (второй) аллели для сохранения незлокачественного фенотипа клеток. Но у таких людей особенно высок риск развития рака, т. к. при одной лишь мутации супрессорных генов клетки трансформируются в раковые. В таблице 10-2 приведены наиболее важные гены тканевой супрессии (TSGs).

**Образование запретных клонов.** Большинство генетических исследований подтверждают, что опухоль развивается из одной клетки. Принятая в настоящее время теория многоступенчатого канцерогенеза гласит, что эпителий желудочно-кишечного тракта подвергается воздействию вредных факторов окружающей среды. Вследствие этого происходит постепенное повреждение ДНК с накоплением генетических мутаций. При этом мутации обычно возникают в участках ДНК, ответственных за выживаемость и рост клетки. Многие из них способны ингибиовать процессы, необходимые для жизнедеятельности клетки, и тем самым привести ее к гибели. Некоторые мутации могут усиливать рост и выживаемость мутированных клеток, позволяя им размножаться быстрее, чем окружающие их клетки. В конце концов мутированные клетки начинают составлять большую часть органа или ткани. Часть мутированных клеток теряет способность исправлять повреждения ДНК, и, следовательно, из поколения в поколение происходит накопление мутаций. Этот пул клеток также подвержен дополнительным мутациям.

Периодически отдельные клетки мутантного клона подвергаются дополнительной мутации, повышающей их выживаемость и способность к росту. Такие клетки постепенно вытесняют из популяции родительские клетки. Увеличение клона мутированных клеток обычно происходит при появлении новых мутаций, которые увеличивают выживаемость клетки. При наблюдении за развитием опухоли на ранней стадии в клетках выявляется определенное количество мутаций, число которых возрастает с течением времени. На Рис. 10-1 показана прогрессия опухоли на фоне появления клонов с новыми характеристиками.

**Таблица 10-2. ПРИМЕРЫ ГЕНОВ, ПОДАВЛЯЮЩИХ РОСТ ОПУХОЛИ У ЧЕЛОВЕКА**

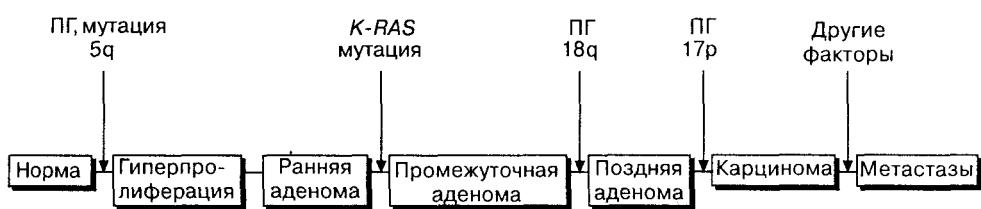
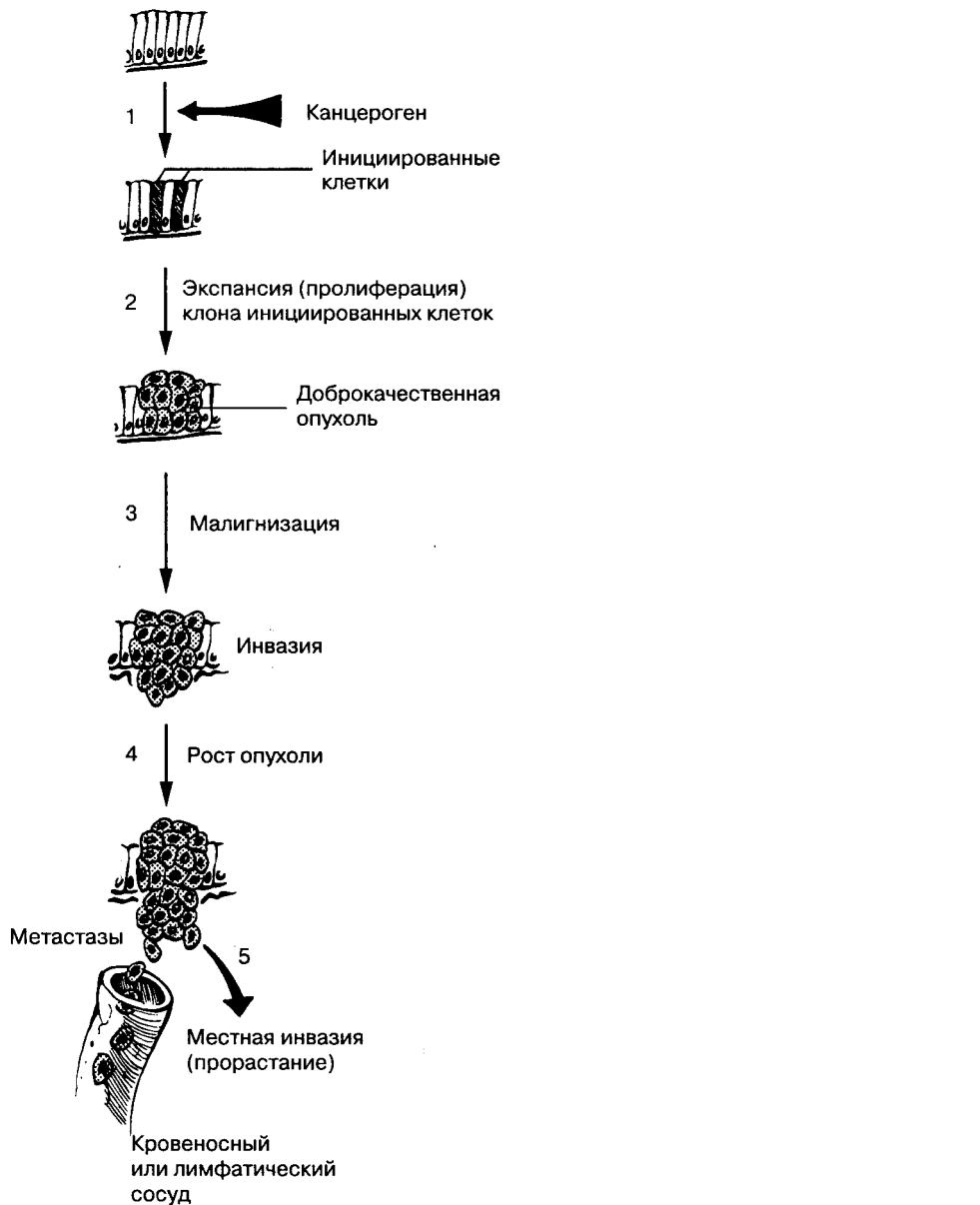
		Соматические мутации			Врожденные мутации		
Ген-суп-	Локус	Локализация/	Основные	Примеры опухолей	Синдром	Количество	Типичные опухо

рессор опухоли	хромосомы	предположительная функция	типы			гетерозигот на $10^5$ новорожденных	
p53	17p13.1	Ядро/фактор транскрипции	Отсутствует	Большинство типов рака у человека	Синдром Ли-Фраумени	~2	Карциномы груды, коры надпочечников, саркомы, лейкемии опухоли мозга
RB1	13q14	Ядро/модификатор транскрипции	Делеция и незначимая мутация	Ретинобластома, остеосаркома, карцинома молочной железы, простаты, мочевого пузыря, легкого	Ретинобластома	~2	Ретинобластома, остеосаркома
APC	5q21	Цитоплазма/ неизвестно	Делеция и незначимая мутация	Карцинома толстой кишки, желудка, поджелудочной железы	Наследственный аденоматозный полипоз толстой кишки	-10	Карциномы толстой кишки, щитовидной железы, желудка
WT1	11p13	Ядро/фактор	Отсутствует	Опухоль Вильмса	Опухоль Вильмса	-0.5-1	Опухоль Вильмса
NF1	17q11	транскрипции Цитоплазма/ГТФ активирующий	Делеция	Шванномы	Нейрофиброматоз (тип 1)	-30	Нейрональные опухоли
NF2	22q	фактор Цитоплазма/мембранные связи	Делеция и незначимая мутация	Шванномы и менингиомы	Нейрофиброматоз (тип 2)	-3	Центральные шванномы и менингиомы
VHL	3p25	или цитоскелета Неизвестно	Делеция	Неизвестно	Болезнь ван Хип-пель-Ландау	-3	Гемангиобластомы, почечно-клеточный рак

**Многоступенчатый канцерогенез.** Концепция генетической основы развития рака толстой кишки была разработана Vogelstein с соавторами. Согласно этой концепции процесс протекает медленно, и в него вовлечено множество генов.

Количество генетических повреждений опухолей постепенно увеличивается по мере роста. Часть повреждений появляется только на ранних стадиях, часть – только на поздних. Еще до конца не ясна последовательность появления опреде-

**Рис. 10-1.** Опухолевый рост. На данной схеме представлена типичная последовательность канцерогенеза. На первой стадии показано действие канцерогена. После накопления критической массы мутированных генов (единой точки зрения на их количество и локализацию нет) клетка превращается в опухолевую. На второй стадии происходит разрастание клона мутировавших клеток с формированием доброкачественной опухоли. Без каких-либо дополнительных воздействий доброкачественная опухоль способна сохранять свою доброкачественность. Но при дополнительном воздействии она трансформируется в злокачественную и приобретает способность к инвазивному росту и метастазированию (стадия 3). Не существует единой точки зрения на природу этого воздействия. Злокачественная опухоль склонна к инвазивному росту с повреждением органов хозяина. Генотип злокачественных клеток очень нестабилен, поэтому их клон оказывается гетерогенным (стадии 4 и 5). Клинически такая гетерогенность приводит к формированию отдаленных метастазов. (Но: Yamada T., Alpers D. H., Owyang C., Powell D. W., Silverstein F. E., cds. Textbook of Gastroenterology, 2nded. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995:586.)



**Рис.** 10-2. Схема последовательных генетических изменений в многоступенчатом канцерогенезе при раке толстой кишки с дополнениями по Fearon, Vogelstein. Сверху над схемой показаны мутации, ведущие к потере гетерозиготности (П1), лежащие в основе развития колоректального рака

ленных повреждений в опухолевых клетках, но уже выяснено, что при различных типах рака возможны разные мутации и хромосомные делеции. Для выявления потери участков хромосом используются лабораторные методы, а процесс утраты генетической информации был назван "потерей гетерозиготности".

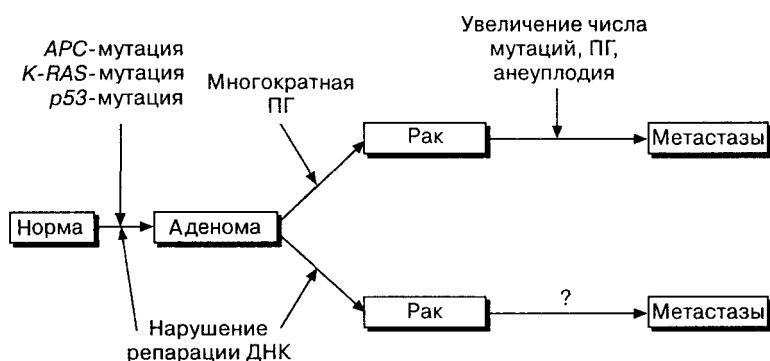
В ходе своего развития опухолевая клетка кишечника человека претерпевает определенные изменения (рис. 10-2). Гипометилирование ДНК происходит на ранних стадиях

возникновения канцерогенеза в аденомах. В клетках небольших аденом могут происходить как мутации, так и выпадения участков хромосом, например изменения на 5q хромосоме при аденоматозном полипозе кишки. Обнаруживаемые в крупных аденоматозных полипах мутации генов *K-RAS* и *p53* играют заметную роль в поддержании опухолевого роста. Делекции генов супрессоров опухолевого роста на 18q (встречается при раке толстой кишки) и 17p (локус гена *p53*) происходят на поздних стадиях и означают малигнизацию процесса. Несмотря на наличие сходства канцерогенеза в толстой кишке и в других отделах желудочно-кишечного тракта, последовательность изменений, а также вовлеченные в процесс гены различны. Детали этих процессов только начинают исследоваться.

**Механизмы, замедляющие опухолевую прогрессию.** В происхождении опухолей толстой кишки, помимо выпадения супрессорных генов, задействованы и другие механизмы генетических изменений. Микросателлиты – участки ДНК, используемые для картирования генов хромосом. Обычно микросателлиты полностью копируются при репликации клеток, но в некоторых опухолевых клетках отмечается незначительное изменение их длины. Микросателлиты в геноме могут иметь до  $10^3$  копий. Было замечено, что в некоторых случаях рака толстой кишки эти микросателлиты копируются не полностью. Наличие "нестабильных" микросателлитов в геноме опухолевых клеток говорит об утрате ими способности адекватно копировать гены. Такое нарушение процессов исправления мутаций считается еще одним механизмом канцерогенеза. Примерная схема этого механизма приведена на Рис. 10-3.

### Развитие опухоли

**Потеря контроля над процессом пролиферации.** В норме процесс регуляции пролиферации осуществляется в каждой эпителиальной клетке ЖКТ. При восстановлении эпителия после перенесенной травмы или воспаления эта регуляция ослабевает, и скорость пролиферации увеличивается. После того, как количество вновь образующихся клеток сравнивается с количеством отмирающих, скорость пролиферации снижается.



**Рис. 10-3.** Альтернативный генетический механизм был предложен для многоэтапного канцерогенеза в толстой кише. Все колоректальные раки накапливают мутации в *APC*, *K-RAS-2*, *p53* локусах с нарушением функции генных продуктов. Вверху показана ситуация, когда нестабильность генома приводит к множественной ПГ. При опухолях в проксимальной части толстой кишки и при врожденном неполипозном раке толстой кишки ПГ наблюдается редко. У таких больных происходят множественные мутации ДНК, приводящие к нарушению продуктов данного гена. (По: Fearon E. R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell, 61: 759, 1990; Aaltonen L. A., Peltomaki P., Leach F. S., et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. Science 260: 812, 1993; Thibodeau S. N., Bren G., Schaid D. Microsatellite instability in the cancer of the proximal colon. Science, 260: 816, 1993; Ionov Y., Peinado M. A., Malkhosyan S., et al. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. Nature, 363: 558, 1993.)

Установлено, что потеря контроля над процессом пролиферации является ранней стадией канцерогенеза в толстой кише. Это заключение было сделано на основании того, что у больных с высоким риском развития рака толстой кишки пул пролиферирующих клеток занимает все пространство от основания до верхушки крипта (в норме – только в основании крипты). Но нарушение регуляции пролиферации само

по себе не может привести к развитию рака. Для этого необходимы дополнительные, пока неидентифицированные, генетические изменения, вызывающие нарушение клеточной дифференцировки, процессов старения и слущивания клеток. В состав аденомы входят гиперпролиферирующие, незрелые клетки, которые, не имея инвазивной способности, располагаются на слизистой оболочке кишки, образуя полип. Эту стадию развития проходят все опухоли толстой кишки, но она не характерна для опухолей пищевода, желудка и поджелудочной железы.

**Рост доброкачественных опухолей.** Небольшие аденоматозные полипы встречаются очень часто и обычно не имеют тенденции к дальнейшему росту. Однако с течением времени некоторые аденомы увеличиваются и их морфология изменяется. В желудочно-кишечном тракте гиперпролиферирующие клетки синтезируют новую ДНК под воздействием содержимого желудочно-кишечного тракта. В норме пролиферация происходит в основании крипты, поэтому вновь образующиеся клетки защищены от содержимого просвета кишечника и продуктов метаболизма бактерий. Отсутствие регуляции клеточного роста приводит к накоплению мутировавших клеток, ускорению появления повреждений эпителия и, в свою очередь, усилинию клеточного роста.

Образование аденом в толстой кишке носит обратимый характер. Так, у больных с наследственным аденоматозным полипозом после субтотальной колонэктомии наблюдалось спонтанное исчезновение небольших аденом. Это – генетически детерминированное заболевание, при котором мутировавший ген находится в APC-локусе. Это приводит к появлению большого количества полипов (аденом) либо карциномы на ранней стадии развития. У больных со множеством аденом толстой кишки возможна их регрессия на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (например, сулиндака). Механизм процесса инволюции аденом неизвестен. Уже давно установлено, что небольшие аденоматозные полипы могут исчезать без лечения. Это было подтверждено при проведении колоноскопии, но в настоящее время считается, что такие аденомы являются динамической стадией развития неоплазий толстой кишки. Клональный рост клеток может быть связан с увеличением количества факторов роста, увеличением числа клеточных рецепторов, нарушением передачи сигналов от клеточной мембраны к ядру. До сих пор не известно, при какой стадии неопластический процесс может быть остановлен, когда и как происходит регресс опухоли.

**Малигнизация опухоли.** Субстратом для опухолевого роста является гиперпролиферирующий пул клеток, который длительно подвергается воздействию канцерогенов окружающей среды. В тканях, предрасположенных к малигнизации, любое изменение генотипа может привести к началу роста опухоли. Как уже говорилось выше, существуют два генетических механизма образования рака. Оба этих механизма связаны с изменением гомеостаза клетки при репликации ДНК и хромосом.

Злокачественные клетки обладают способностью постоянного роста, инвазии, образования метастазов. В отличие от доброкачественных опухолевых клеток, они не могут самопроизвольно регрессировать. Постоянный рост злокачественных клеток связан с их генетической нестабильностью. Злокачественные клетки могут в процессе жизнедеятельности терять белки, что приводит к их гибели. Этим обусловлено появление многочисленных очажков некроза в опухолях. В процессе дальнейших генетических перестроек в опухоли могут возникать другие, более жизнеспособные клетки, которые постепенно замещают строму опухоли. Вследствие выраженной фенотипической нестабильности злокачественных клеток среди них постоянно происходит отбор по способности роста, инвазии, распространения.

**Метастазы.** Метастазирование опухолевых клеток происходит не случайно. Для этого клетки должны повредить базальную мембрану и другие окружающие их соединительные структуры. Далее клетки проникают в кровеносные и лимфатические сосуды, по ним мигрируют по организму, преодолевая действие его защитных сил. В месте будущего метастаза клетки накапливаются, выходят из сосуда и начинают разрастаться. Для осуществления этого в клетках должно произойти множество генетических изменений. Поэтому метастазы появляются на поздних стадиях развития заболевания.

Для роста опухолевым клеткам необходимо постоянное кровоснабжение. Кислород может примерно на 100–400 нм проникать из сосуда в ткани, т. е. на диаметр 4–10 клеток (в зависимости от их типа). Опухоли способствуют росту и появлению новых капилляров (неоваскуляризация), что позволяет им выживать при метастазировании. Этот опухолевый ангиогенез стимулируется различными факторами роста, например действием фактора опухолевого ангиогенеза. Место метастазирования может быть случайным, зависящим лишь от кровоснабжения органа. В

некоторых органах имеются специфические клеточные рецепторы, способствующие развитию опухолевых клеток.

Генетические основы метастазирования еще до конца не изучены. Обнаружен ген, который присутствует в отдаленных метастазах при определенных видах рака. Ген *NM23*, вероятно, является супрессором метастазов и поэтому практически всегда отсутствует в отдаленных метастазах при раке толстой кишки. Клеточный механизм действия гена *NM23* не известен. Скорее всего в образовании метастатического фенотипа участвует много генов, их накопление в малигнизированных клетках лежит в основе процесса диссеминации, наблюдаемом при опухолях различного происхождения.

## Специфические локализации рака

В предыдущих разделах были рассмотрены общие принципы канцерогенеза. Однако характер течения неопластических процессов в желудочно-кишечном тракте зависит от их локализации. Развитие рака желудочно-кишечного тракта рассматривалось на примере рака толстой кишки, но опухоли других локализаций могут иметь свои особенности течения. Поэтому в данном разделе будут разобраны особенности развития и подходы к лечению неопластических процессов различной локализации.

### **Рак пищевода**

Два основных типа опухолей пищевода – плоскоклеточная карцинома и аденокарцинома – имеют различную этиологию и свои особенности течения, поэтому должны рассматриваться отдельно. Неодинаковая частота встречаемости плоскоклеточного рака в разных странах долго ставила в тупик ученых. Считается, что различия в частоте его возникновения зависят от неодинаковости действия одного или нескольких канцерогенов окружающей среды. Так, тяжелый хронический эзофагит является важным предрасполагающим фактором для образования плоскоклеточной карциномы у молодых людей, особенно в районах с повышенным риском развития этого заболевания. До сих пор не известна причина возникновения данного воспалительно-го процесса, но образующиеся при нем радикалы кислорода являются сильными канцерогенами. С другой стороны, в Китае у больных в предраковых повреждениях пищевода и в самих карциномах часто обнаруживают вирус папилломы человека. Предраковые изменения пищевода у этих больных имеют мутации в гене *p53*, что также, как и при раке толстой кишки, приводит к накоплению аномального белка *p53*.

При эзофагите Барретта плоский эпителий пищевода замещается метапластическим столбчатым эпителием (кишечный тип). Считается, что такое изменение эпителия связано с наличием постоянного гастроэзофагального рефлюкса, при котором происходит повреждение эпителия с постепенной его заменой на более устойчивый к кислой среде тип. Из такого метапластического эпителия может возникать аденокарцинома пищевода.

В начале малигнизации в клетках метапластического эпителия часто наблюдается анеуплоидия, которая отражает нестабильность генотипа предопухолевых клеток и служит маркером повышенного риска малигнизации. Такое возникновение нестабильности генотипа на ранних стадиях развития рака пищевода определяет его злокачественное течение, в сравнении с раком толстой кишки, когда такие изменения возникают достаточно поздно.

### **Рак желудка**

Рак желудка обычно возникает на фоне тяжелого хронического гастрита. Это является еще одним примером канцерогенного действия кислородных радикалов при воспалении. Рак желудка обычно связан с мутацией *APC*, *K-RAS*, *p53* генов. Потеря гетерозиготности с большой частотой наблюдается в следующих участках хромосом: 17p (локус гена *p53*), 5q (локус гена *APC*) и 18q (локус гена *DCC* гена.). При раке же-

лудка мутация *RAS* гена встречается довольно редко. Рак желудка обычно возникает на фоне хронического воспалительного процесса и реже – за счет озлокачествления полипов желудка (в отличие от рака толстой кишки, при котором этот феномен распространен), кроме того, рак желудка быстро прогрессирует до терминальной стадии.

Таким образом, генетическая перестройка, приводящая к нестабильности генотипа, при раке желудка происходит быстро, минуя длительную промежуточную стадию. Это важно учитывать при определении прогноза заболевания. Рак желудка – менее изученное заболевание, чем рак толстой кишки. Но уже известные различия в генетических изменениях, клинике подтверждают различие в течении рака разных локализаций.

### ***Рак толстой кишки***

Главные принципы канцерогенеза солидных опухолей были установлены на примере опухолей толстой кишки и составляют основу при изучении опухолей других локализаций. Но даже в развитии этих, достаточно хорошо изученных, опухолей возможны различные варианты.

В случае наследственного аденоматозного полипоза у больного происходит мутация *APC* гена в стволовых клетках, образование клона мутировавших клеток. Это приводит к образованию аденоматозных полипов примерно к 16-летнему возрасту. Повышенный риск озлокачествления в этом случае обусловлен нарушением генетической регуляции и ранней потерей контроля над процессами пролиферации клеток. Более того, каждая клетка эпителия толстой кишки теперь имеет данный генетический дефект, что увеличивает пул гиперпролиферирующих клеток. Наиболее важную особенность заболевания можно выявить при тщательном сборе анамнеза. При отсутствии ранней диагностики и лечения носитель дефектного гена обычно погибает примерно в возрасте до 42 лет. У таких пациентов длительно (25 лет и более) в кишечнике могут существовать тысячи аденоматозных полипов, но только несколько из них малигнизируются. В ходе обширных наблюдений было выявлено, что примерно у половины больных наблюдается лишь одна злокачественная опухоль, тогда как у большинства среди остальных больных определяется примерно по 7 озлокачествленных полипов. Таким образом, для образования рака недостаточно только образования аденомы, а требуются дополнительные генетические повреждения в клетках полипов.

Повышенный риск развития рака толстой кишки имеется у больных с неспецифическим язвенным колитом. В общем случае генетические изменения при неспецифическом язвенном колите сходны с таковыми при раке. При этом выделяют три наиболее важных положения, влияющих на развитие рака:

1. Мутация *K-RAS* гена при раке на фоне неспецифического язвенного колита обнаруживается редко. Рак при язвенном колите развивается без активации этого гена, которая рассматривается как важное "промежуточное событие" при раке толстой кишки и способствует клональной пролиферации предопухолевых клеток.
2. Мутации гена *p53* имеют высокую частоту и возникают рано.
3. В клетках эпителия кишечника с нормальной морфологией часто встречается анеуплоидия, что предрасполагает к дальнейшему развитию дисплазии и рака.

Опухоли при неспецифическом язвенном колите образуются по особой "программе" (у них своя очень укороченная промежуточная стадия), что приводит к быстрому, злокачественному процессу. Механизм этих различий не изучен. Но, в основном, рак толстой кишки при колитах возникает как следствие хронического воспаления, в отличие от спорадического рака другой этиологии.

## **Питание и рак желудочно-кишечного тракта**

### ***Рак поперечно-ободочной и прямой кишки***

Выдвигается множество теорий о роли питания в развитии рака толстой кишки. Рацион человека включает большое число веществ, обладающих мутагенным и канцерогенным свойствами, а также антагонисты и блокаторы этих соединений. Поэтому очень трудно определить, какое из них обладает повреждающим действием. Канцерогены, повреждающие верхние отделы желудочно-кишечного тракта, являются, как правило, высокореактивными соединениями с коротким периодом полураспада. В связи с этим большой интерес представляет изучение содержащихся в диете проканцерогенов и ферментов слизистой оболочки, активирующих их.

Довольно трудно выделить компоненты обычной диеты, являющиеся фактором риска возникновения рака. Согласно исследованиям, риск развития рака толстой кишки повышается на 2.3 % с каждыми 100 калориями, потребляемыми в течение дня. Более того, влияние калорийности диеты на риск возникновения рака оказывается выше, чем влияние отдельных ее компонентов. Данные эпидемиологических исследований были получены при изучении влияния потребления жира, мяса, клетчатки. Установлена четкая зависимость между количеством потребляемого жира, мяса и частотой возникновения рака толстой кишки.

Механизм, в соответствии с которым богатая жирами диета облегчает образование опухолей толстой кишки, связан с воздействием желчных кислот на слизистую оболочку кишки (усиление пролиферации эпителия кишечника). Увеличение потребления животного жира с 62 до 152 г в сутки вызывает значительное повышение содержания желчных и жирных кислот в кале. При этом его объем, частота дефекаций, время продвижения каловых масс по кишечнику, содержание  $\beta$ -глюкуронидазы, степень деградации в нем стероидов не меняются. Внутрикишечное введение дезоксихолевой кислоты ускоряет пролиферацию кишечного эпителия. Эта желчная кислота стимулирует образование кислородных радикалов, которые, в свою очередь, стимулируют клеточную пролиферацию. Такое действие дезоксихолевой кислоты можно устраниć введением агентов, способных нейтрализовать супероксидный анион (например, супероксиддисмутаза) либо ингибиовать активность липооксигеназы. Таким образом, свободные кислородные радикалы, способствуя образованию продуктов окисления жирных кислот, стимулируют пролиферацию эпителия толстой кишки. Окисление ненасыщенных жирных кислот приводит к появлению стимуляторов пролиферации. Это объясняет выраженное стимулирующее действие ненасыщенных жирных кислот на рост опухоли в эксперименте. Таким образом, желчные кислоты и жир играют заметную роль в патогенезе рака поперечно-ободочной и прямой кишки.

Некоторые жиры способны индуцировать митозы только в опухолевых эпителиальных клетках, не затрагивая нормальные клетки кишки. Диглицериды, содержащие в боковых цепочках стеариновую, пальмитиновую, миристиновую кислоты, определяются в фекалиях в концентрациях, достаточных для стимуляции начала митозов (опыты проводились на культурах клеток человеческой аденомы, карциномы). Таким образом, богатая жиром пища даже при однократном потреблении, способна стимулировать пролиферацию кишечного эпителия. Однако, несмотря на значительное влияние жиров на пролиферацию как нормальных, так и трансформированных клеток, роль в этом процессе отдельных липидов может зависеть от стадии созревания эпителиальной клетки.

**Пищевые волокна.** Продукты, потребляемые жителями стран Запада, более бедны пищевыми волокнами по сравнению с продуктами, потребляемыми жителями других регионов. Это может играть важную роль в патогенезе рака толстой кишки. Но сравнение затруднено тем, что в странах других регионов, несмотря на меньшее в количественном соотношении потребление жиров, отмечается, в то же время, меньшая продолжительность жизни. Если обобщить все данные исследований по этому вопросу, в большинстве их выявлено защитное действие клетчатки, хотя в некоторых не отмечено какого-либо эффекта. Но ни в одном исследовании не выявлено стимулирующее действие клетчатки на развитие рака толстой кишки.

Международные исследования показали, что объем стула напрямую зависит от потребления полисахаридов в виде пищевых волокон, а частота развития рака толстой кишки обратно пропорциональна объему стула. Основываясь на том, что жители западных стран, имея высокий риск заболевания раком, выделяют примерно 80–120 г каловых масс в сутки, ученыe высказали предположение, что увеличение потребления клетчатки (более 18 г в сутки) приведет к увеличению объема стула до 150 г/сут и более. Это значительно снижает риск раковых заболеваний. Исследования показали, что добавление к рациону 13.5 г/сут клетчатки в виде отрубей заметно снижает

пролиферацию ректального эпителия у группы больных с повышенным риском развития заболевания, ранее перенесших резекцию кишки по поводу рака.

Существует несколько механизмов защитного действия клетчатки на слизистую оболочку кишки. Клетчатка способствует увеличению скорости движения каловых масс по кишечнику, а также, благодаря своему объему, уменьшает концентрацию других компонентов стула. Все это снижает длительность соприкосновения канцерогенов с эпителием кишки. Во-вторых, полимеры клетчатки способны связывать токсические вещества и предотвращать их контакт с эпителием кишки. В-третьих, клетчатка не переваривается и не абсорбируется в тонкой кишке, но ферментируется бактериями толстой кишки. Это снижает pH каловых масс, образуя "летучие" короткоцепочные жирные кислоты. Эти, образующиеся при ферментации, жирные кислоты защищают стенку кишки от повреждения дезоксихолевой кислотой. Одна из них — масляная кислота — в большом количестве встречается в просвете кишки. Она является важным источником энергии для кишечного эпителия и способна вызывать дифференцировку клеток эпителия в культуре тканей.

**Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов.** Согласно заключению эпидемиологов, люди, принимающие аспирин, реже заболевают раком. Как было показано в экспериментах на животных с раком толстой кишки, аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты ингибируют опухолевый рост. Более того, у больных с фибро-аденоматозным полипозом на фоне лечения сулиндаком, относящимся к группе НПВП (нестероидных противовоспалительных препаратов), наблюдалась регрессия аденона.

В 1991 году ACS (American Cancer Society) провело масштабное исследование, охватившее более 660 тыс человек. Было установлено значительное уменьшение относительной частоты смерти от рака толстой или прямой кишки, принимавших аспирин ( $> 16$  раз в месяц) до 0.60 у мужчин и 0.58 у женщин. Снижение риска развития онкологических заболеваний наблюдалось даже у людей, принимавших аспирин не чаще 1 раза в месяц. Это породило дискуссии о механизме действия

НПВП и необходимой дозе препарата. Наиболее значительным результатом данных исследований было выявление почти 40 % снижения смертности от рака пищевода и желудка. Причем максимальный защитный эффект наблюдался при длительном (более 10 лет) приеме НПВП, и практически не было эффекта при локализации рака вне желудочно-кишечного тракта.

Существует много предположений о механизме действия аспирина и других НПВП по предотвращению развития опухолей желудочно-кишечного тракта. Этот эффект нельзя полностью объяснить изменением уровня секреции простагландинов в желудочно-кишечном тракте. Было показано, что малигнизированные клетки слизистой оболочки желудка в культуре *in vitro*, в основном, продуцируют лейкотриены (в отличие от нормальных гастроцитов, которые продуцируют простагландин). Причем лейкотриены обладают стимулирующим, а простагландин — ингибирующим действием на рост опухолевых клеток. Вероятно, при малигнизации клетки может изменяться ее реакция на эйказаноиды.

## **Рак желудка**

Существуют значительные региональные колебания в частоте встречаемости рака желудка, зависящие от целого комплекса факторов. Не существует единой причины различия частоты встречаемости рака, и отсутствуют данные, что какой-либо продукт играет заметную роль в канцерогенезе. Потребление продуктов, богатых углеводами, связано с повышенным риском развития рака желудка, причем важную роль при этом играет употребление в пищу конских бобов, картофеля, кислых оладий (традиционная пища в Шандонской провинции Китая). Но не во всех районах с высоким риском развития рака желудка встречаются в рационе эти продукты. Более того, богатая углеводами диета часто сочетается с повышенным потреблением соли, использованием в пищу пораженного вредителями зерна и небольшим потреблением свежих овощей и фруктов. В Японии фактором риска является большое потребление в пищу сушеным рыбы, соевого соуса, маринадов в сочетании со сниженным потреблением овощей и фруктов. Использование для консервации пищи маринадов и сушки наиболее распространено в районах с недостаточными возможностями для заморозки пищи. Счи-

тается, что появление домашних холодильников и более широкое использование замороженных продуктов питания стало причиной снижения частоты развития рака желудочно-кишечного тракта в Северной Америке и Европе. Однако не существует четких доказательств положительного влияния хранения продуктов в холодильнике на снижение частоты возникновения рака, а также влияния уменьшения воздействия на слизистую оболочку желудка мутагенов, либо увеличенного потребления антиканцерогенов. Кроме того, эти наблюдения проводились еще до открытия *Helicobacter pylori* и ее влияния на слизистую оболочку желудка.

Некоторые продукты питания способны нейтрализовывать действие канцерогенов. Например, чеснок и лук оказывают защитное действие на слизистую оболочку желудка.

**Влияние табака и алкоголя.** В США повышенное потребление алкоголя и курение табака увеличивает риск заболевания раком желудка. Но табак вряд ли является ведущим канцерогеном при раке желудка, т. к. частота этого заболевания снижается при том, что в XX столетии резко выросло потребление табака и связанное с этим увеличение частоты заболевания раком легкого. Выявлено повышение в 2.7 раза относительного риска развития рака желудка у курящих, но не удалось определить дозу, при которой начинается это канцерогенное действие. Существует мнение, что алкоголь и табак скрывают собой какой-то другой фактор канцерогенеза. Им может быть грамотрицательный микроорганизм *Helicobacter pylori*, вызывающий хронический гастрит. Эпидемиология и роль *Helicobacter pylori* в канцерогенезе детально рассматриваются в разделе "Роль воспаления в возникновении рака желудка".

**Потребление воды и нитратов.** Рак желудка имеет высокую частоту встречаемости в Колумбии. В этой южно-американской стране определены районы с высокой и низкой степенью риска заболевания раком желудочно-кишечного тракта, проведено детальное изучение различий в традиционных для этих районов рационах питания. Группы людей с повышенным риском возникновения рака потребляют воду из водоемов с более высоким содержанием нитратов, чем население с меньшим риском, и выделяют соответственно большее количество нитратов с мочой. У лиц с высоким риском развития рака чаще встречается атрофический гастрит и кишечная метаплазия эпителия желудка. В районах с повышенным риском около 75 % населения к 45 годам имеют атрофический гастрит. В районах с промежуточным либо низким риском возникновения рака атрофический гастрит обнаруживается лишь у половины населения. Считается, что большое количество других содержащихся в воде веществ задействованы в процессе канцерогенеза, например афлатоксины. Не исключают канцерогенного эффекта при употреблении перца, дефиците витаминов и минеральных веществ, излишне "мягкой" воды. Но пока не описаны клинические случаи рака, возникшего под влиянием этих факторов.

Считается, что N-нитрозосоединения (нитрозоамины) играют важную роль в канцерогенезе верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Это связано с их спонтанным образованием из продуктов питания и алкилирующим действием на нуклеиновые кислоты. Нитрозоамины формируются в желудке из нитритов и аминов. Для их образования не требуется наличие ферментов, а необходимо низкое значение pH. Это очень нестабильные соединения, и они вступают в различные реакции в месте своего образования. В действительности, компонентами канцерогенеза в желудке могут быть продукты разных реакций, а также канцерогены, образующиеся из предшественников (проканцерогенов) под действием ферментов слизистой желудка.

Для образования нитрозоаминов в желудке необходимо присутствие нитритов. Питьевая вода может содержать различное количество нитратов, которые абсорбируются в кишечнике и секретируются в слону. Нитраты восстанавливаются в нитриты под влиянием микрофлоры ротовой полости и желудка. Обычно слюна человека содержит от 6 до 10 мг/л нитритов и 15–35 мг/л нитратов. Уровень нитритов в желудочном соке несколько ниже, но он повышается с увеличением pH в присутствии нитратвосстанавливающих бактерий. Такая картина наблюдается при атрофическом гастрите, после проведения операции, направленной на снижение кислотности в желудке. Концентрация нитратов и нитритов слюны значительно увеличивается после поступления дополнительной дозы нитратов. Их содержание велико у больных раком желудка.

Источники поступления нитритов в желудок изучали на примере обычного рациона питания жителя США. Примерно 20 % нитритов являются компонентами ежедневного рациона. Наибольшее количество пищевых нитратов поступает с овощами – более 85 %. Около 25 % нитратов пищи участвуют в круговороте между кишечником и слю-

ной. Примерно 20 % нитратов под действием микрофлоры ротовой полости восстанавливаются в нитриты, которые составляют примерно 80 % всех нитритов, присутствующих в содержимом желудка. В основе гипотезы о роли аминосоединений в генезе рака желудка лежит их количество в пище. Предшественниками нитрозоаминов является большое количество соединений, многие из которых занимают важное место в рационе жителей районов с повышенным риском развития рака желудка. Такие вещества, как витамины С и Е ингибируют образование нитрозоаминов из аминов и нитритов. Проводились сравнительные измерения содержания N-нитрозосодержащих веществ у здоровых людей и пациентов с заболеваниями желудка. При увеличении pH желудка от 1 до 7 происходило увеличение содержания N-нитрозосоединений. Наивысший уровень этих потенциальных канцерогенов определялся у больных с карциномой желудка, со злокачественной анемией, а также после частичной гастrectомии. Теория, согласно которой нитрозоамины являются канцерогенами, объясняет факт существования районов с высоким риском заболевания раком желудка. По этой теории для возникновения рака желудка необходимы: пищевые источники нитратов, механизмы их восстановления в нитриты, пищевые источники аминов, а также блокирование или отсутствие антагонистов этих мутагенов.

**Другие факторы.** Наступившая в XX веке эпоха индустриализации привнесла в наш быт пластики, растворители и другие вещества. Это привело к изменению рациона питания, факторов внешней среды, но, к удивлению ученых, не увеличило число заболеваний раком желудка. Более того, резкое увеличение потребления в США за последние 30–40 лет продуктов "гриль" не повлияло на частоту развития рака желудка.

## Роль воспаления в возникновении рака желудка

### *Хронический атрофический гастрит и Helicobacter pylori*

Кишечная метаплазия эпителия желудка (замена нормального эпителия желудка на абсорбционные и бокаловидные клетки) встречается более чем у 70 % больных раком желудка, но также и при отсутствии онкологического процесса. Кишечный тип рака желудка тесно связан с наличием кишечной метаплазии и часто развивается на ее фоне. У 80–90 % больных раком желудка наблюдается атрофический гастрит. Это навело на мысль об одинаковой этиологии данных заболеваний. В районах мира с наиболее высоким риском заболевания раком желудка атрофический гастрит чрезвычайно широко распространен среди взрослого населения. Исследования, проведенные в скандинавских странах, Италии, Англии, показали, что примерно у 10 % больных с атрофическим гастритом в течение 15 лет развивается рак желудка. У контрольной группы, в которую входили здоровые люди, либо люди с поверхностным гастритом, за 15 лет наблюдения случаев возникновения рака зафиксировано не было. Поэтому наличие хронического атрофического гастрита, кишечной метаплазии в любой наблюдаемой группе больных является показателем высокой степени риска развития рака. Обычно очень трудно прогнозировать время начала неопластического процесса, т. к. это происходит в течение длительного времени. Более того, только у 10 % больных с предраковыми изменениями в будущем появится рак (наблюдения проводились в течение 10 и 20 лет). В США в районах с низкой степенью риска развития рака желудка эта цифра еще ниже.

Атрофический гастрит – это комплексное заболевание, при котором имеет место как атрофия слизистой оболочки, так и гиперпролиферация клеток. Данное заболевание начинается с поверхностного воспалительного процесса верхней половины желез антравального отдела желудка. Постепенно увеличиваются как площадь, так и тяжесть воспалительного процесса. В конце концов в воспаление вовлекается вся железа, и на поздних стадиях развития заболевания происходит уменьшение воспалительного инфильтрата и атрофия слизистой оболочки. Париетальные клетки исчезают только на поздней стадии болезни. Поэтому у больных нормальный уровень кислотности и гастрина в желудке. Другая картина наблюдается при хроническом гастрите, начинающемся в фундальном отделе желудка. При нем происходит выработка антител к

pariетальным клеткам и деструкция желез (с гибелью париетальных и главных клеток) с последующим развитием злокачественной анемии. Хронический гастрит, начинаящийся в антравальном отделе желудка (тип В), эпидемиологически связан с *Helicobacter pylori*. Этот вид гастрита чаще встречается в странах с высоким риском заболевания раком желудка и очень часто сопровождается образованием язв антравального отдела желудка. Хронический атрофический гастрит, начинающийся в фундальном отделе желудка (тип А), имеет аутоиммунную природу и с одинаковой частотой приводит к развитию рака желудка в районах с высоким и низким риском заболевания. В Дании, где риск возникновения злокачественной анемии относительно высок, гастрит типа А встречается у больных в 2.2 % зарегистрированных случаев развития рака желудка.

В течение нескольких лет атрофический гастрит может осложняться кишечной метаплазией с последующим развитием рака. Показано, что инфекция *Helicobacter pylori* эндемична для районов с высоким риском развития рака желудка (Япония, Китай, Южная Америка). Была определена корреляция между социально-экономическим уровнем стран, где проживают больные, и инфицированностью больных *Helicobacter pylori*, причем диагностика осуществлялась посредством определения антител к *Helicobacter pylori*. Инфицированность *Helicobacter pylori* сочетается как с диффузной, так и с кишечной формами рака, а также с кишечной метаплазией. Вызванное этим возбудителем воспаление приводит к канцерогенезу путем повреждения ДНК продуктами метаболизма нейтрофилов. Связанное с этим повышение гастринина вызывает гиперпролиферацию и, следовательно, предрасполагает к развитию рака.

Но одной инфицированности *Helicobacter pylori* не достаточно для развития рака. Эта инфекция часто встречается у лиц молодого возраста в Африке, Коста-Рике – районах с низким риском возникновения рака. Несмотря на то, что в Северной Америке *Helicobacter pylori* обнаруживают у 50 % взрослого населения, рак развивается лишь у небольшого числа инфицированных. Таким образом, для развития рака необходимо взаимодействие разнообразных генетических факторов и факторов окружающей среды.

## Рак и воспалительные заболевания кишечника

Больные с хроническими воспалительными заболеваниями толстой кишки входят в группу повышенного риска развития рака. Но степень риска еще не определена. Исследование, проведенное британскими учеными, охватывало 624 больных с воспалительными заболеваниями кишечника и выявило, что только у 3.5 % больных развился рак толстой и прямой кишки, хотя прогнозируемое количество было в 7 раз больше. Диагноз рака кишечника в среднем ставился пациентам в возрасте 41 года (колебания были в интервале от 20 до 74 лет). Рак прямой кишки встречался в 22 % случаев (прогнозировалось 38 %). Вероятно, из множества факторов, влияющих на появление воспалительного заболевания кишечника, наиболее значимый – возраст больного.

Считается, что длительность течения язвенного колита является определяющим фактором возможности развития adenокарциномы толстой кишки. Рак чаще развивается у больных с панкролитом (13 %), чем у больных с воспалением левой части поперечно-ободочной кишки (5 %). У последних рак развивается в среднем на 10 лет позже. В первые 10 лет воспалительного заболевания кишечника частота возникновения колоректального рака составляет 1 % и в дальнейшем прогрессивно увеличивается до 7 % через 20 лет течения заболевания, до 16 % – через 30 лет и достигает 53 % через 40 лет.

Пациенты с болезнью Крона имеют повышенный риск развития колоректального рака, но в этом случае рак встречается реже, чем при язвенном колите. Очень трудно достоверно оценить частоту возникновения рака при этих заболеваниях, но показано, что при них заметно увеличивается частота образования карцином толстой кишки, желудка и тонкой кишки, а также лимфом.

Выживаемость больных с раком толстой кишки на фоне язвенного колита и без него одинакова. Для улучшения прогноза у больных с раком толстой кишки на фоне колита предпринимаются многочисленные попытки раннего выявления неопластического процесса. Дисплазия является одним из первых признаков возможного развития рака. Сейчас разработана стандартная классификация различных дисплазий. Это очень важно, т. к. часто картина воспаления с последующей регенерацией ткани сходна с

ранними стадиями развития неопластического процесса. Истинная дисплазия представляет собой доброкачественное неопластическое образование, морфологически похожее на аденоматозную ткань. Как и в случае с возникновением небольшой аденомы, клиническое течение низкодифференцированной дисплазии сложно предсказать. Обнаружение при биопсии существования такой дисплазии может иметь три объяснения. Первое – она отражает наличие воспаления с последующим восстановлением ткани (транзиторная стадия). Второе – эта дисплазия может свидетельствовать о наличии около места биопсии высокодифференцированного образования (карциномы). Третье – это может быть отражением распространенного неопластического процесса, происходящего в кишечнике. В этом случае нельзя исключить наличие где-либо в кишечнике опухоли. Дисплазия представляет собой возвышение или бляшку, и при ее обнаружении необходимо серьезно рассматривать вопрос о резекции участка кишки. Если при многочисленных биопсиях слизистой оболочки обнаруживают низкодифференцированные диспластические изменения, они вряд ли обусловлены расположенной где-то рядом раковой опухолью. Но все же это повод для беспокойства. Тактика ведения больного с недифференцированной дисплазией на фоне язвенного колита такая же, как и тактика ведения больных с аденоматозным полипом без признаков колита. При обнаружении высокодифференцированной дисплазии в сочетании с пальпируемым образованием в области кишечника необходимо выполнить тотальную колонэктомию. При интраоперационном исследовании этого образования обычно обнаруживают наличие высокодифференцированной дисплазии (карцинома *in situ*) или инвазивного рака.

### ***Пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода***

Не существует достоверных данных о частоте возникновения аденокарциномы при пищеводе Барретта, но доказано, что риск заболевания повышается в этом случае в 20–40 раз. Предположительно, механизмы канцерогенеза сходны с таковыми при раке кишки – хроническое повреждение эпителия и пролиферация клеток приводят к генетическим перестройкам и, в конце концов, к неопластическому процессу. Прогрессирование опухоли, как и в случае развития язвенного колита, происходит постепенно. Наличие дисплазий свидетельствует о высокой степени риска канцерогенеза и служит хорошим показателем при скрининговых исследованиях. Обнаружение дисплазий, особенно высокодифференцированных, является показанием для эзофагэктомии, т. к. велик риск малигнизации.

## **Скрининговые тесты при раке толстой кишки**

Скрининговые тесты используются для выявления у внешне здоровых людей бессимптомного течения заболевания. Эти тесты в какой-то мере призваны увеличить продолжительность жизни человека и улучшить ее качество. Эффективный тест должен обладать чувствительностью (оптимально выявлять больных), специфичностью (давать минимум ложноположительных результатов) и быть доступным для широкого круга пациентов. В настоящее время существует два основных скрининговых теста при раке толстой кишки – исследование кала на скрытую кровь и эндоскопическое исследование кишечника. Оба теста эффективны в снижении смертности от рака, но имеют свои ограничения.

### ***Исследование стула на скрытую кровь***

Считается, что опухоли толстой кишки кровоточат на ранних стадиях развития заболевания. Гемоглобин обладает пероксидазной активностью, которую можно выявить при использовании гуаякового теста. Клей "гуаяк" (*guaiac*) – бесцветный индикатор – способен окисляться с образованием окрашенного хинона в присутствии пероксидазы и перекиси водорода. Обычно при проведении этого теста каловые массы наносятся на фильтровальную бумагу, затем к ним добавляют гуаяковый реагент, уксусную кислоту и перекись водорода. Этот метод очень чувствителен для выявления пероксидазной активности, но он плохо стандартизирован и излишне чувствителен.

Поэтому сейчас разработан тест, в котором гуаяковый реагент заранее нанесен на пластмассовую полоску. В этом случае тест менее чувствителен, но более стандартизирован. Гуаяковый тест способен выявлять содержание гемоглобина в кале, начиная с 0.12 мг/мл. Считается, что 1 мг гемоглобина, содержащийся в 1 г каловых масс, соответствует попаданию в стул 1 мл крови. Таким образом, очень просто выявляются даже мелкие кровотечения.

В норме через желудочно-кишечный тракт теряется до 1 мл крови в сутки. По мере движения по кишечнику кровь распределяется в каловых массах и подвергается распаду под действием ферментов пищеварения и бактериальных ферментов. Более того, в каловых массах присутствуют ингибиторы пероксидазы. Стандартизованный гуаяковый тест дает отрицательный результат в контрольной группе при соблюдении соответствующей диеты, и даже при диете с низким содержанием пероксидазы положительные результаты составляют всего 1 %. В случае использования увлажненного кала (для увеличения чувствительности при анализе высокого в результате хранения кала), результаты его будут недостоверны.

Для определения диагностической ценности теста на скрытую кровь в ранней диагностике рака необходимо знать, каков объем кровотечений из опухолей. В среднем, кровопотеря из опухолей слепой кишки и восходящей части поперечно-ободочной кишки составляет 9.3 мл/сут (от 2 до 28 мл/сут). При локализациях дистальнее печеночного изгиба кишки кровопотеря значительно меньше и составляет 2 мл/сут. Это различие, вероятно, обусловлено большим размером опухолей проксимальной части толстой кишки. Процент положительных результатов гуаякового теста зависит от количества крови в стуле. Тест обычно дает отрицательные результаты при концентрации гемоглобина в каловых массах менее 2 мг в 1 г и становится положительным при повышении его концентрации. Этот тест помогает также и в диагностике полипов толстой кишки, но кровопотеря из полипов значительно меньше, и тест может оказаться недостаточно чувствительным. В среднем, кровопотеря из adenomatозного полипа составляет 1.3 мл/сут, вне зависимости от его локализации. Полипы дистальной части толстой кишки (ниходящая часть поперечно-ободочной кишки, сигмовидная и прямая кишки) дают положительные результаты в 54 % случаев, в противоположность проксимальной части кишки, где положительные результаты фиксируются лишь в 17 % случаев.

Обычно опухоли толстой кишки кровоточат незначительно, поэтому их трудно выявить с помощью теста на скрытую кровь. При попадании в каловые массы кровь смешивается с ними и подвергается деградации, что делает еще более трудным ее выявление с помощью гуаякового теста. Поражения дистальной части кишки легче выявить, т. к. в этом случае кровь находится на поверхности каловых масс, и ее смешивание ограничено. Концентрация гемоглобина на поверхности плотного стула обычно оказывается достаточной и дает положительные результаты теста, даже с учетом высыхания кала и деградации гемоглобина во время транспортировки анализа. Приемы, направленные на повышение чувствительности теста, например смачивание стула, увеличивают частоту ложноположительных результатов. Гуаяковый тест на пластиковых пластинках позволяет обнаружить 'уз случаев возникновения рака толстой кишки и, в меньшей степени, наличия adenomatозных полипов. На выявление влияют размеры образований и их локализация. Поскольку в основе этого теста лежит окисление гуаяка, то присутствие в каловых массах сильных антиоксидантов препятствует проведению теста. Например, употребление 1–2 г в сутки аскорбиновой кислоты приводит к ложноотрицательным результатам.

Сделано множество попыток разработать более эффективный тест на скрытую кровь. Был разработан пластинчатый тест, названный "Hemoccult SENSA" (Smith Kline Diagnostics, San Rose, CA). Этот тест по чувствительности аналогичен гуаяковому тесту с дополнительным смачиванием. Разработан иммунохимический тест для выявления гемоглобина в каловых массах – HemeSelect. В нем использованы специфические антитела к гемоглобину человека. Но этот тест можно проводить только в специальной лаборатории, он не применим в домашних условиях. Важным преимуществом иммунологического теста является отсутствие перекрестной реакции с другими видами гемоглобина (например, содержащегося в мясе). Этот тест не выявляет кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Hemoccult SENSA и HemeSelect более чувствительны, чем Hemoccult II, и выявляют соответственно 94 % и 97 % случаев симптомного течения рака толстой кишки при единичном исследовании по сравнению с 89 % при использовании Hemoccult II. Но чувствительность при бессимптомном течении рака оказалась низкой (в этом случае, действительно, крайне

трудно выявить участки поражения). Новые тесты более чувствительны при выявлении аденоматозных полипов размерами от 1 см и более: Hemoccult SENSA и HemeSelect положительны в 76 % и 60 % случаев соответственно в отличие от 42 % при использовании Hemoccult II. При скрининговом исследовании – в 5 % и 3 % случаев – эти тесты были положительны в отсутствии новообразования в толстой кишке. Поэтому отрицательным моментом при повышении чувствительности является необходимость проведения большого количества колоноскопий.

Количественную оценку содержания гемоглобина в стуле дает HemoQuantTecr. Это исследование позволяет количественно оценить скрытое кровотечение из желудочно-кишечного тракта и выявить минимальные кровопотери (например, при раке толстой кишки). Результаты теста не зависят от содержания пероксидазы в пище, и он превосходит информативность Hemoccult теста. К сожалению, кровотечения из других источников желудочно-кишечного тракта могут превышать кровопотерю из опухолей толстой кишки. Анализ стула необходимо направлять в лабораторию, поэтому этот тест нельзя назвать простым. Более того, он менее чувствителен, чем описанные выше тесты. Проведено несколько исследований, которые выявили возможности и ограничения методов при скрининге на рак толстой кишки. Контролируемые исследования показали, что тесты на скрытую кровь являются эффективными для выявления бессимптомного течения рака толстой кишки, а также для групп риска. У группы обследуемых без жалоб положительные результаты теста наблюдаются в 1–2.4 % случаев. Обычно, если положительные результаты встречаются в 1–2 % случаев, то это свидетельствует о несоблюдении диеты или о дополнительном смачивании каловых масс для увеличения чувствительности теста. За несколько дней до проведения теста рекомендуется избегать употребления мяса. Также запрещается использовать нестероидные противовоспалительные препараты, антиоксиданты типа витамина С. После взятия анализа необходимо провести тест как можно быстрее, избегая дополнительного смачивания пластин. У пациентов, принимающих препараты железа, возможны ложноположительные результаты. Перечисленные меры позволяют максимально снизить количество ложноположительных результатов и, следовательно, избежать удорожания исследования. Однако снижение чувствительности теста приводит к тому, что до 1/3 случаев колоректального рака не выявляется.

С помощью тестов на скрытую кровь возможно обнаружение рака на ранних стадиях развития. Широкое использование этого метода привело к снижению смертности от рака толстой кишки. Исследование, осуществленное медицинской организацией Oakland Kaiser-Permanente, выявило 25 % снижение количества летальных исходов от рака у лиц, которым проводился скрининговый тест на скрытую кровь в течение 5 лет. Наиболее значительное исследование было проведено в университете штата Миннесота. Оно включало обследование 46 тыс пациентов в течение 13 лет, у 83 % которых тест на скрытую кровь проводили после дополнительного смачивания каловых масс. Исследование показало, что ежегодное проведение теста на скрытую кровь снижает частоту смертности от рака толстой кишки на 33 %. Это достигается за счет выявления рака на ранней стадии развития. У обследуемых отмечалось снижение случаев обнаружения рака на последней стадии развития на 50 %. Следовательно, ежегодное исследование кала на скрытую кровь необходимо для снижения смертности от рака толстой кишки. С увеличением интервалов между тестами снижается результативность скрининга.

### **Использование эндоскопических методов при скрининге рака толстой кишки**

В настоящее время эндоскопические методы обследования позволяют обнаруживать до двух третей опухолей толстой кишки. Поэтому эти методы рекомендуется широко использовать при скрининговых обследованиях. Способность гибких эндоскопов достигать слепой кишки резко увеличила возможности этого метода.

Было проведено два исследования, подтвердивших влияние скрининговой сigmoidoskopии на снижение смертности от рака толстой кишки. В рамках Oakland Kaiser-Permanente программы было проведено так называемое исследование случаев (case-control study). В исследовании были проанализированы истории болезни 261 человека, умерших от рака прямой кишки и других отделов дистальной части толстой кишки. Среди них только у 8.8 % проводили эндоскопическую sigmoidoskopию, в отличие от 24.2 % в контрольной группе. В результате был сделан вывод, что риск

смертности от рака прямой и дистальной части толстой кишки у обследованных больных составляет лишь 30 % от риска смертности у необследованных. Более того, было доказано, что эндоскопическое обследование снижает вероятность заболевания на срок до 10 лет. Частота развития рака такой локализации, которую невозможно достичь при сигмоидоскопии, была одинакова в обеих группах (это доказывает, что изначально обе группы имели одинаковую степень риска заболевания). Эти выводы были подтверждены другим исследованием, проведенным в Висконсине. Среди обследованных хотя бы один раз в 10-летний период наблюдения смертность от рака толстой кишки составляла 10 % (для сравнения, в контрольной группе без обследования – 30 %). Таким образом, даже после однократного обследования риск смертности от рака снижается на 79 %. У тех, кому проводилось только пальцевое исследование прямой кишки или тестирование на скрытую кровь в кале, подобного снижения не наблюдалось.

На момент написания этой книги авторы не нашли опубликованных данных, позволяющих сравнить эффективность сигмоидоскопии и фиброколоноскопии. Но уже доказана полезность сигмоидоскопии, так называемый "защитный" эффект которой длится намного дольше, чем исследование на скрытую кровь (необходимо повторять ежегодно). При использовании эндоскопических методов обследования риск смертности снижается больше, чем при использовании тестов на скрытую кровь. Кроме того, необходимо учитывать, что во время эндоскопического исследования можно удалять предраковые образования, тем самым прерывая неопластический процесс на ранних стадиях развития.

Согласно рекомендациям Американского Ракового Общества, Национального Ракового Института и некоторых других аналогичных организаций, в обычной группе пациентов (среднее значение риска заболевания раком) скрининговые исследования на рак толстой кишки надо начинать с 50-летнего возраста. Тесты на скрытую кровь необходимо проводить ежегодно, а эндоскопическое исследование – 1 раз в 3–5 лет. Больные, которые проходят скрининговые исследования, имеют меньшую вероятность летального исхода от рака толстой кишки. У них также меньше постоперационная летальность. Причем эндоскопические методы оказываются более эффективными в профилактике рака, чем тесты на скрытую кровь, как в отношении снижения летальности, так и в продолжительности периода между исследованиями. Более углубленные скрининговые исследования снижают смертность от рака в большей степени, но и стоят дороже. Таким образом, возникает вопрос, в каком объеме проводить скрининговые исследования.

## Возможности скрининговых исследований по поводу рака толстой кишки в XXI столетии— генетический подход

Лучшее понимание генетических основ патогенеза рака желудочно-кишечного тракта дает врачу новые возможности раннего выявления этого заболевания. Большой прогресс был достигнут в генетических исследованиях рака толстой кишки. И, вероятно, то же самое вскоре произойдет и в отношении исследования рака других органов желудочно-кишечного тракта.

**Наследственные мутации.** С помощью исследования образцов крови на наследственные мутации можно диагностировать наследственные синдромы рака толстой кишки: мутацию APC-гена (вызывает фиброаденоматозный полипоз); мутацию *hMSH2*, *hMLH1* и некоторых других генов, вызывающих неполипозный наследственный (врожденный) рак толстой кишки. Это очень важно, т. к. показывает, что две, не связанные родственными узами, семьи, страдающие данными заболеваниями, имеют свои, отличные от других, мутации. Члены же одной семьи имеют характерную только для них мутацию, что облегчает их обследование. У носителей одной мутации могут существовать фенотипические различия, например разный возраст на момент начала заболевания, разные степени злокачественности процесса и разные внекишечные локализации рака. Выявление возможных заболеваний, связанных с данной мутацией, помогает врачу прогнозировать развитие онкологического заболевания. Например, в настоящее время известно, что мутации на 5'-конце цепи ДНК гена APC (первые 3–4 экзона) приводят к "мягкой" форме фиброаденоматозного полипоза, а мутации в изолированном участке APC-гена (захватывающие примерно 150 кодонов) – к раннему началу и наиболее злокачественному течению фиброаденоматозного полипоза.

В семьях с наследственным неполипозным раком толстой кишки отвечающий за возникновение заболевания участок генетической информации расположен на хромосомах 2р и 3р. Но известны случаи, когда при одинаковом течении заболевания генетические дефекты не связаны с локусом хромосом 2р и 3р. Сейчас интенсивно разрабатываются тесты для скрининга на фиброаденоматозный полипоз, на очереди – наследственный неполипозный рак толстой кишки.

**Выявление онкогена в кале.** Мутации K-RAS2-гена, обычно не встречаются при различных предопухолевых заболеваниях, мелких аденомах. Эта мутация выявляется примерно в 50 % случаев больших аденом, рака толстой и прямой кишки. Доказано, что RAS-ген можно обнаруживать в кале с помощью полимеразно-цепной реакции, даже учитывая то, что мутировавший ген составляет лишь малую часть обнаруживаемой в кале ДНК. Поэтому определение этого гена в кале используется для скринингового выявления рака толстой и прямой кишки. Изучение этого теста проводилось лишь на очень небольшой группе и поэтому еще нельзя сказать, подходит ли этот метод для скрининговых исследований. Учитывая ограничения при использовании эндоскопических методов, тестов для определения скрытой крови, необходимо дальнейшее изучение метода определения "раковых" генов в кале с последующим его использованием для скрининга.

## Клинический пример

Больной в возрасте 60 лет обратился к гастроэнтерологу с жалобами на похудание, боли в эпигастрии, анемию. Боль обычно усиливается после еды, и даже небольшое количество пищи вызывало ощущение переполнения желудка. Из анамнеза известно, что 25 лет назад больной перенес частичную гастрэктомию по поводу язвенного кровотечения, аппендэктомию. Он не принимает лекарств (даже обычных анальгетиков), помня о язвенной болезни желудка. Его отец также страдал язвенной болезнью. После операции на желудке при приеме значительного количества обильной пищи у больного периодически отмечается вздутие живота, диарея.

**Данные объективного обследования:** худой мужчина без признаков истощения. При обследовании головы, глаз, ушей, носа, горла отмечается бледность конъюнктивы и слизистой оболочки ротовой полости. Функция сердца и легких в пределах нормы. Живот ладьевидной формы, печень и селезенка не изменены. Данные ректального обследования: коричневый стул, положительная реакция на скрытую кровь. Данные лабораторного исследования: гемоглобин – 70 г/л; микроцитоз, показатели анализа крови в норме. Учитывая наличие в анамнезе гастрэктомии, гастроэзоноанастомоза, было проведено исследование с барием, при котором обнаружили язvu в области хирургического анастомоза (рис. 10-4).



**Рис. 10-4.** Исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с барием. У больного была частичная резекция желудка с наложением гастроэзоноанастомоза. На юональной части анастомоза определяется язва размером

12 мм со скоплением бария и расходящимися складками. (Courtesy of the Radiology Teaching File of the American College of Radiology, developed in conjunction with the Bureau of Radiological Health, Food and Drug Administration.)

Наличие похудания, боли в эпигастрине у больного после частичной гастрэктомии сразу наводят на мысль о возможном позднем осложнении операции – раке желудка. Нарушение опорожнения желудка (часто парез) в результате ваготомии возникает в раннем послеоперационном периоде, а не через длительный промежуток времени. У данного больного нарушена растяжимость, опорожняемость желудка, что приводит к быстрому насыщению (ощущение переполнения желудка возникает сразу после еды). Язва анастомоза может вызывать подобные симптомы, поэтому для подтверждения диагноза необходимо эндоскопическое исследование. Развитие у больного после обильной пищи вздутия живота и диареи обусловлено частичным нарушением моторики кишечника и демпинг-синдромом. Но быстрая насыщаемость – это новый симптом, внушающий беспокойство. Хотя исследование с барием вполне оправдано на начальных этапах диагностики, оно недостаточно информативно при послеоперационной деформации желудка. В этом случае для исключения язвы и/или опухоли показано эндоскопическое исследование.

При объективном обследовании у больного обнаружили бледность кожных покровов. Это, а также данные лабораторного исследования подтверждают диагноз анемии. Наличие микроцитарной анемии (сниженный размер эритроцита MCV) также наводит на мысль о возможности кровопотери из язвы или опухоли; о нарушении всасывания железа (гипохлоремия); кровопотери при рефлюкс-гастрите (обратный заброс желчи в желудок). Тест на скрытую кровь (свидетельствует о кровотечении из толстой кишки) у данного больного положителен. Во всех случаях отсутствия кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта необходимо проводить колоноскопию для исключения рака толстой кишки.

**Данному больному провели эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта, при котором обнаружено плоское изъязвленное образование размером 1.5 см в области гастроэюнального анастомоза. При биопсии выявлена adenокарцинома с кишечной метаплазией окружающего эпителия. При компьютерной томографии метастазы в печени не обнаружены. Больной был направлен на оперативное лечение.**

Наличие хронического воспалительного процесса в желудке (обычно связанного с *Helicobacter pylori*) предрасполагает к возникновению язвенной болезни. В случае неудачи эндоскопического лечения, антисекреторной и антибактериальной терапии такому больному показано хирургическое лечение язвенной болезни. Часто встречается наследственная предрасположенность к развитию язвенной болезни, поскольку члены семьи находятся в одинаковых условиях проживания и могут иметь инфицирование *Helicobacter pylori*. Кишечная метаплазия является следствием длительно текущего хронического гастрита. Хирургическое лечение у данного больного не устранило действие *Helicobacter pylori*, и продолжающееся воспаление привело к метаплазии. Частичная гастрэктомия только усилила воспаление за счет присоединения рефлюкса желчи. Ваготомия снизила секрецию соляной кислоты, тем самым способствовала увеличению выработки гастринина и ускорению роста бактерий. Под действием мутагенов бактерий, а также других цитокинов усилилось воспаление. Все это привело к гиперпролиферации эпителия, дисплазии и, в конце концов, к развитию adenокарциномы.