

Введение	8
Соавторы	10
Список сокращений	11
Глава 1. Оценка и значение боли в животе	13
Клинический пример	13
Анатомия и физиология	14
Стимулы абдоминальной боли	15
Теория входящего контроля боли	17
Клинические корреляции	15
Клиническая оценка и значение	18
Дифференциальный диагноз	21
Лечение	22
Глава 2. Дисфагия, боли в груди и гастроэзофагеальный рефлюкс	24
Физиология глотания	24
Клинические корреляции пищеводной дисфункции	30
Клиническая оценка	35
Клинический случай	37
Глава 3. Язвенная болезнь	43
Патофизиология	43
Клинические корреляции	49
Клиническое обследование	56
Клинический случай	59
Заключение	63
Глава 4. Патофизиология тошноты и рвоты	64
Терминология	64
Патофизиология	64
Акт рвоты	66
Метаболические последствия рвоты	68
Клинические корреляции	70
Клиническое обследование	75
Клинический случай	78
Заключение	80
Глава 5. Патофизиология диареи	81
Патофизиология	82
Диарея в клинике	95
Клинический случай	116
Заключение	118
Глава 6. Мальабсорбция	119
Патофизиология	119
Всасывание в кишечнике	128
Признаки и симптомы мальабсорбции	143
Клинические корреляции	1

Клинические тесты	154
Клинический пример	159
Заключение	161
Глава 7. Желтуха и нарушение функции печени	162
Введение	162
Патофизиология	162
Лабораторные тесты	171
Клинические корреляции	176
Клинический пример	190
Заключение	192
Глава 8. Панкреатиты	193
Анатомия	193
Физиология	201
Клинические корреляции	210
Клинические тесты	215
Клинический пример	218
Заключение	220
Глава 9. Кровотечение из желудочно-кишечного тракта	221
Особенности кровоснабжения желудочно-кишечного тракта	221
Микроциркуляция	222
Ишемия внутренних органов	223
Острые и хронические кровотечения из желудочно-кишечного тракта	224
Портальная гипертензия	225
Принципы лечения кровотечения из желудочно-кишечного тракта при портальной гипертензии	227
Локализация кровотечения	229
Прогноз при кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта	231
Кровотечение при язвенной болезни желудка как пример кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта	233
Кровотечение из дивертикула	235
Сосудистая эктазия как пример хронического кровотечения из желудочно-кишечного тракта	236
Диагностика кровотечений из желудочно-кишечного тракта	238
Клинический пример	239
Заключение	242
Глава 10. Опухоли желудочно-кишечного тракта	243
Пролиферация и дифференцировка эпителия	243
Канцерогенез	244
Специфические локализации рака	254
Питание и рак желудочно-кишечного тракта	256
Роль воспаления в возникновении рака желудка	260
Скрининговые тесты при раке толстой кишки	263
Клинический пример	267
Предметный указатель	266

Дисфагия, боли в груди и гастроэзофагеальный 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 процесс 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. Рефлекторный 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

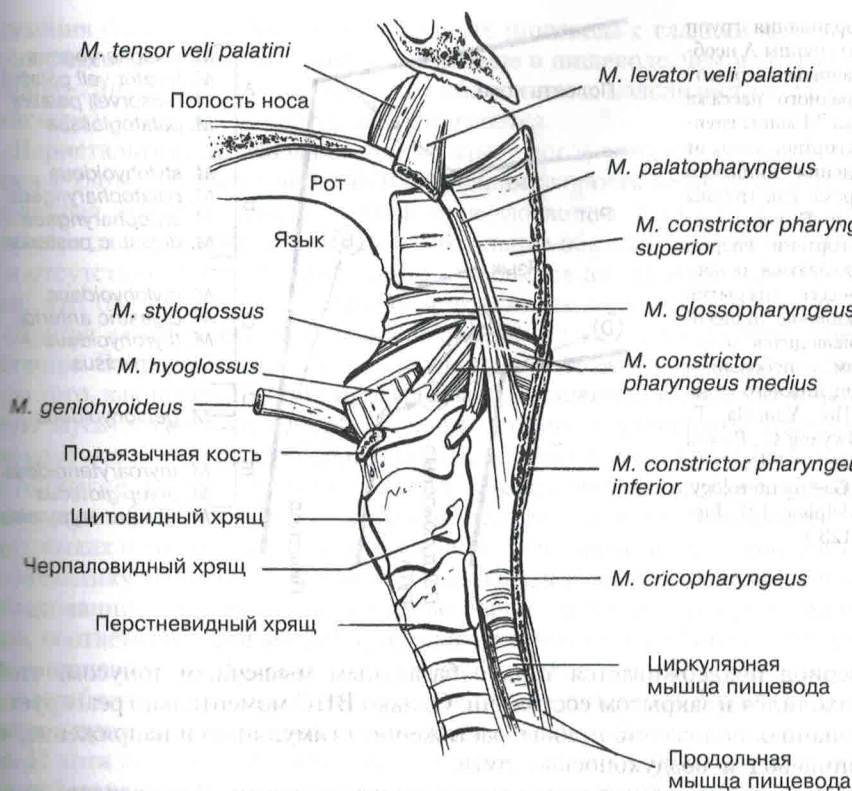
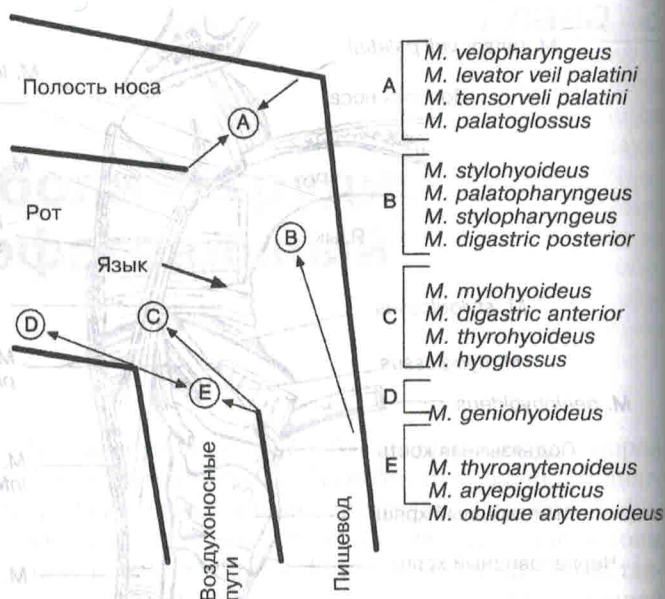


Рис. 2-1. Анатомия глотки. Глотка условно делится на три сегмента. (1) Носоглотка, которая не является частью пищеварительного тракта. *M. levator veli palatini* и *m. tensor veli palatini* закрывают глотку для предотвращения регургитации при глотании, (2) Верхняя часть глотки, где начинается пищеварительный 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 (*m. cricopharyngeus* и *m. constrictor pharyngeus inferior*). (По: Yamada T., Alpers D.H., Chang C., Powell D.W., Silverstein F.E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1995: 160.)

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 в форме «С» вокруг перстневидного хряща гортани. Тонус верхнего пищеводного сфинктера (ВПС) снижается во время сна

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, D и E участвуют в смещении гортани вперед. Эти мышцы являются основными в процессе открытия ВПС. 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: J.B. Lippincott, 1995: 123.)



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 *n. ambiguus*, в то время как тела нейронов, иннервирующих гладкую мускулатуру, находятся в задних двигательных ядрах *n. vagus*. Эти нейроны связаны с собственными нервными сплетениями пищевода, находящимися между продольным и циркулярным мышечными слоями. Данные

Желтуха и нарушение функции печени

Д. Ким Таржеон, Ричард Х. Моуслей

Введение

Большинство заболеваний печени начинаются с желтухи и/или с повышением в крови маркеров поражения печени. В этой главе представлена целостная картина механизмов и диагностики заболеваний печени, ассоциированных с желтухой и нарушением функции печени. В первой части представлены основные сведения о 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 синдромов. 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 мембраной, а от синусоидов — синусоидальной. Из-за разницы в строении синусоидальной мембраны и мембраны, 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 мембраной. В отличие от других типов эндотелия, синусоидальный эндотелий имеет базальную мембрану. 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.

Таким образом, функционально синусоидальная мембрана вовлечена в процесс двухстороннего переноса веществ. Транспортные процессы включают захват аминокислот, глюкозы, органических анионов, таких как желчные, жирные кислоты и билирубин, для последующих рецептор-опосредованных внутриклеточных реакций. На синусоидальной мембране гепатоцита находятся специфические транспортеры, в частности Na^+ , K^+ -АТФаза, и происходят процессы выделения альбумина, липопротеинов и факторов свертывания крови. В отличие от нее, основной функцией

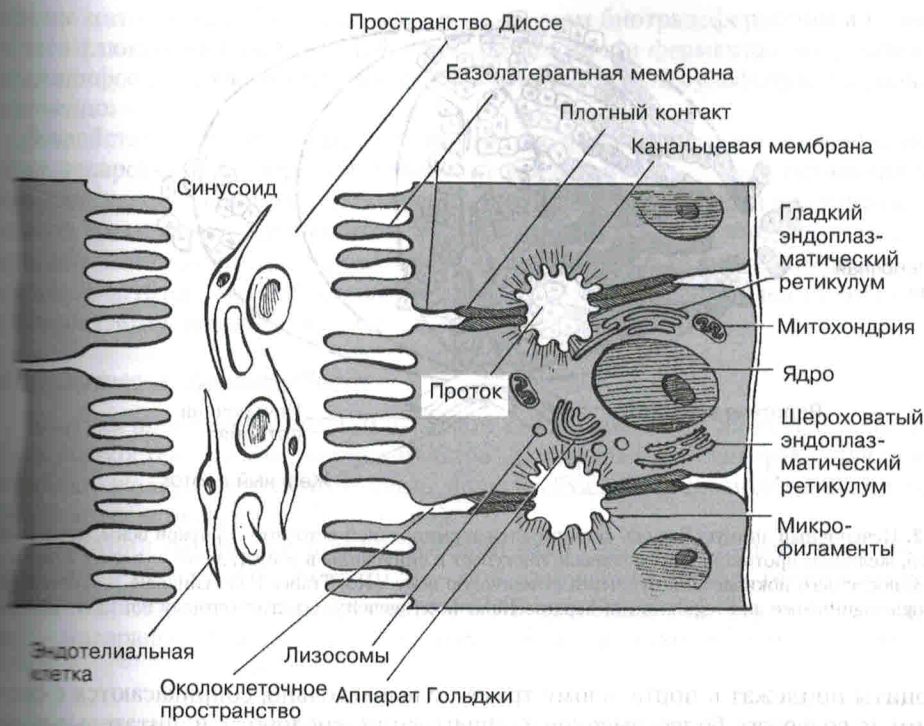


Рис. 7-1. Особенности структуры желчного секреторного аппарата. (По: Yamada T., Alpers D.H., Owyang D.W., Silverstein F.E., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1995, 386)

брана, обращенной в желчные капилляры, является секреция желчи, но всасывающая способность этой мембраны ограничена. На этой же части мембраны гепатоцитов расположены специфические ферменты: щелочная фосфатаза, лейцин-аминопидаза, γ -глутамилтранспептидаза.

В капилляров желчь попадает в терминальные желчные протоки, каналы Гепатоцитов, выстланные полигональными клетками «закрытой» связи с расположенными гепатоцитами. Эти короткие протоки постепенно соединяются в более крупные протоки, затем в интралобулярные 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 получается 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

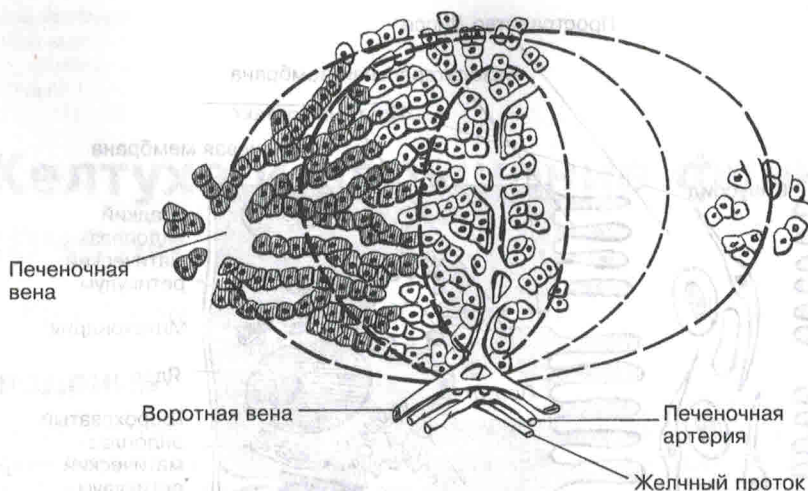


Рис. 7-2. Печеночный ацинус. Его ось формируется терминальной веточкой воротной вены, печеночной артерией, желчным протоком. Кровь вначале поступает в синусоиды в зону 1, далее — в зону 2, затем в зону 3, после чего покидает ацинус через печеночную вену. (По: Traber P.G., Chianale J., Gumpel H. Physiological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

гепатоциты прилежат к портальному тракту, следовательно, соприкасаются с синусоидами и содержат более высокие концентрации кислорода и питательных веществ. Наоборот, клетки третьей зоны, расположенные в околоцентральной 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.

Метаболизм лекарств

Считается, что примерно 2 % всех случаев желтух у госпитализированных больных — лекарственного происхождения. Выделяют две фазы метаболизма лекарственных препаратов в печени. Первая представляет собой связанные с цитохромом P450 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 заболевании печени реакции фазы 1 почти целиком вытесняются реакциями фазы 2.

Цитохром P450 принадлежит к семейству гемопротеинов и локализован в плазматическом ретикулуме гепатоцитов в мембраносвязанной форме. Несмотря на обычно детоксицирующее действие цитохрома P450, 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 P450. Чаще всего к процессам биотрансформации в печени относятся глюкуронидация и сульфатация при помощи ферментов микросомальной UDP-глюкуронилтрансферазы 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 P450, 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 половых 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 гемопroteинов, таких как миоглобин, тканевые цитохромы. Микросомальный фермент — гемоксигеназа — превращает гем в биливердин, который под действием биливердинредуктазы

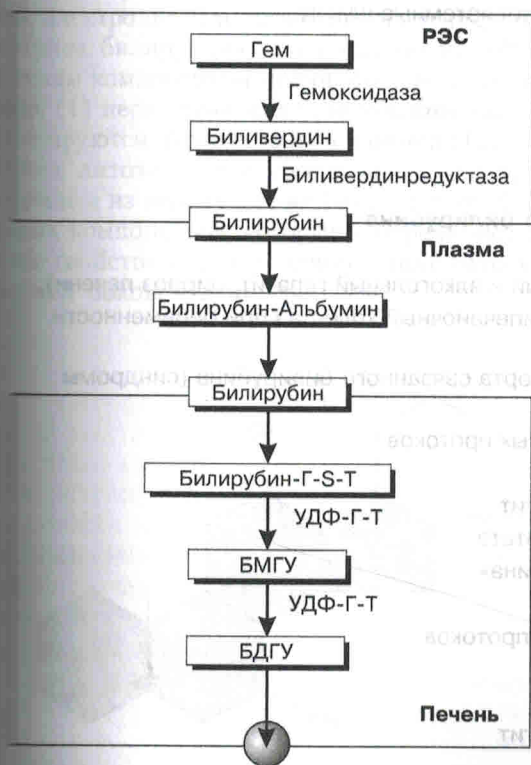


Рис. 7-3. Метаболизм билирубина. Превращение гема в биливердин под действием микросомальных оксидаз происходит преимущественно в ретикулоэндотелиальных клетках селезенки. В дальнейшем биливердин подвергается окислению цитозольной биливердинредуктазой с образованием билирубина. Неконъюгированный билирубин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

превращается в билирубин. Образовавшийся в результате этих реакций неконъюгированный билирубин транспортируется кровью при помощи альбумина. Вытеснение лекарственных 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 УДФ-глюкуронилтрансферазой.

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 про-

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, TPN-индуцированная желтуха)
 - Наследственные нарушения транспорта связанного билирубина (синдромы Дабина–Джонсона, Ротора)
- Повреждения внутрипеченочных желчных протоков
 - Первичный билиарный цирроз
 - Первичный склерозирующий холангит
 - Отторжение печеночного трансплантата
 - Реакция «трансплантат против хозяина»
 - Опухоли
- Повреждения внепеченочных желчных протоков
 - Холедохолитиаз
 - Опухоли
 - Первичный склерозирующий холангит
 - Стриктуры желчных протоков