**Хронический энтерит**

**Определение термина хронический энтерит**

**Хронический энтерит - хроническое полиэтиологическое воспалительное заболевание тонкой кишки с нарушением ее функции (прежде всего, переваривания и всасывания), вследствие чего возникают кишечные расстройства и нарушения всех видов обмена веществ; морфологическим выражением заболевания являются дистрофические и дисрегенераторные изменения, завершающиеся развитием воспаления, атрофии и склероза слизистой оболочки тонкой кишки.**

**Основные этиологические факторы хронического энтерита и его патогенез.**

* Перенесенные острые кишечные инфекции - дизентерия, сальмонелез, иерсиниоз, брюшной тиф и др.
* Алиментарный фактор - нерегулярное питание, употребление грубой, острой, раздражающей пищи, монотонное (преимущественно углеводистое и лешенное витаминов) питание.
* Употребление алкоголя и его суррогатов.
* Токсическое действие солей тяжелых металлов, никотина.
* Длительное употребление лекарственных средств, повреждающих кишечник (салицилаты и др. НПВС, резерпин, противотуберкулезные препараты, цитостатики и др.) и вызывающие дисбактериоз (антибиотики).
* Пищевая аллергия.
* Ионизирующее излучение.
* Недостаточность илеоцекального клапана (развивается рефлюкс-энтерит вследствие сброса содержимого толстой кишки в тонкую).
* Недостаточность большого дуоденального соска, что приводит к истечению желчи в кишечник и вне пищеварения и развитию энтерита.
* Ишемия стенки тонкой кишки (атеросклероз мезентериальных артерий).
* Различные заболевания органов пищеварительной системы (желудка, печени, поджелудочной железы, желчного пузыря), эндокринных желез (сахарный диабет, хроническая надпочечниковая недостаточность, токсический зоб), диффузные заболевания соединительной ткани, ХПН и др.
* После операций: гастрэктомии и резекции желудка, гастроэнтероанастомоз.
* Продолжительные нервно-психические перегрузки.

Патогенез. 1.Развитие под влиянием этиологических факторов воспалительных и дистрофических процессов в тонкой кишке. 2.Нарушение полостного и пристеночного (мембранного) кишечного пищеварения. 3.Врожденные и приобретенные ферментопатии кишечника. 4.Нарушение функции системы иммунитета в целом и имунной системы кишечника, что ведет к повреждению слизистой оболочки тонкой кишки антителами, сенсибилизированными лимфоцитами. 5.Дисбактериоз. 6.Нарушение функции эндокринной гастроинтестинальной системы. 7.Нарушение моторной функции тонкого кишечника. 8.Нарушение всасывательной функции тонкого кишечника.

**Клинические проявления хронического энтерита** (местные кишечные синдромы: расстройства стула, диарея, отличие энтеральной диареи от колитической, метеоризм, боли в животе, непереносимость молока, местная объективная симптоматика), общие симптомы хронического энтерита.

У здоровых взрослых людей частота стула может изменяться от 3 раз в день до 3 раз в неделю, а масса кала - от 100 до 300 г/сут, что зависит от объема остающейся в нем воды и неусвоенных веществ. Около 70-80% воды всасывается в тонкой кишке. В толстой кишке всасывается 90% поступающей жидкости и лишь 100-150 мл теряются с калом. Даже незначительные отклонения от этого количества ведут к неоформленному или более твердому, чем в норме, стулу.

Понос (диарея) - частое или однократное опорожнение кишечника с выделением жидких каловых масс. Понятие хронической диареи включает также систематически обильный стул, масса которого превышает 300 г/сут.

Местные симптомы:

* Расстройство стула: частый, жидкий или кашицеобразный стул светло-желтого цвета, нередко глинистый, мазевидный за счет большого количества жира (стеаторея), с кусочками непереваренной пищи, при бродильной диспепсии - с пузырьками газа.
* Метеоризм, наиболее выраженный во второй половине дня, уменьшающийся после дефекации, урчание в животе.
* Боли в животе локализуются преимущественно вокруг пупка, при илеите - в правой подвздошной области. Возможны следующие типы *болей*: *спастические* (носят приступообразный характер); *постоянные мезентериальные* за счет развития неспецифического мезаденита (проекция болей по ходу брыжейки тонкой кишки - правая подвздошная область, область пупка, левое подреберье); *постоянные боли за счет ганглионита* (в проекции эпигастральной области); *боли, обусловленные метеоризмом.*
* Непереносимость молока в виде усиления метеоризма - поносов, болей.
* При пальпации громкое урчание в области слепой кишки, боли и урчание конечного отрезка подвздошной кишки, болезненность околопупочной области.

Общие симптомы.

* Жалобы на слабость, снижение веса, плохой аппетит, головные боли, головокружение, после приема пищи возможна потливость, сердцебиение (функциональный гиперинсулинизм).
* Осмотр - похудание, снижение тургора и эластичности кожи, ее сухость, выпадение волос, тусклые, ломкие ногти, при большом дефиците белков - гипопротеинемические отеки.
* Нарушение всасывания кальция - боли в костях и суставах, остеопороз, нарушение походки.
* Гиповитаминозы: В1 - жжение, покалывание, слабость, ощущение ползания мурашек в ногах; В2 - ангулярный стоматит, хейлит, дерматит крыльев носа, носогубных складок; РР - пигментация открытых участков тела, глоссит; А - сухость, шелушение кожи, “куриная” слепота.
* Анемия: железо- или В12-дефицитная.
* При тяжелом течении эндокринные нарушения - надпочечниковая недостаточность: пигментация, гипотония; гипофункция половых желез.

**Лабораторные и инструментальные данные,** подтверждающие диагноз хронического энтерита (копроцитограмма, аспирационная биопсия слизистой тонкого кишечника, исследование пассажа бария по тонкому кишечнику, тесты для изучения всасывательной способности тонкого кишечника).

Лабораторные данные

1)Общий анализ крови: анемия (при тяжелом течении).

2)Биохимический анализ крови: гипопротеинемия, гипокальциемия, гипохлоремия, гипонатриемия, снижение содержания железа.

3)Копроцитограмма: полифекалия, цвет светло-желтый или зеленовато-желтый, кусочки непереваренной пищи, слизь, стеаторея, креаторея, амилорея, пузырьки газа, кислая реакция при бродильной диспепсии.

4)Бактериологическое исследование кала - дисбактериоз.

5)Нарушение всасывательной функции тонкого кишечника (определяется с помощью иодкалиевой пробы).

6)Исследование кишечного сока: снижение содержания щелочной фосфатазы, энтерокиназы.

Среди современных методов функционального исследования тонкой кишки существует *водородный тест*, который заключается в определении водорода в выдыхаемом воздухе. Водород образуется в норме в толстой кишке в результате жизнедеятельности фекальной флоры, всасывается и выделяется через легкие. При поступлении в толстую кишку дисахаридов (н-р, лактозы и лактулозы) продукция водорода и концентрация его в выдыхаемом воздухе возрастают в 7-30 раз. Поэтому можно определить отсутствие расщепления дисахарида в тонком кишечника (повышение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе в несколько раз при поступлении дисахаридов в толстый кишечник) или патологическое бактериальное обсеменение тонкого кишечника (раннее повышение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе).

Имеются методы исследования кишечного пищеварения с помощью перфузии тонкой кишки питательными растворами.

Рентгеноскопия тонкого кишечника: нечеткое изображение складок, неравномерность межскладчатых промежутков, ускоренная эвакуация бариевой взвеси по измененным сегментам тонкой кишки. Дуоденоскопия выявляет хронический воспалительный процесс без атрофии или с различной степенью атрофии. Гистохимическое исследование выявляет значительное снижение содержания ферментов.

Программа обследования

1)Клиническое обследование больного с выявлением вышеописанных проявлений.

2)Общий анализ крови, мочи, кала.

3)Биохимический анализ крови: содержание белка, белковых фракций, трансаминазы, альдолаза, билирубин, холестерин, железо, кальций, натрий, калий, хлориды.

4)Копроцитограмма.

5)Исследование кала на дисбактериоз.

6)ФГДС.

7)Рентгеноскопия желудка и кишечника.

8)Исследование всасывательной способности кишечника (йодкалиевая проба).

9)Определение в кишечном соке щелочной фосфатазы и энтерокиназы.

**Дифференциальная диагностика хронического энтерита** (с хроническим панкреатитом, хроническим гастритом с секреторной недостаточностью, болезнями, сопровождающимися диареей и истощением: тяжелый диффузный токсический зоб, надпочечниковая недостаточность, сахарный диабет, гормонально-активные и карциноидные опухоли, рак желудка, патология печени и поджелудочной железы), с функциональными заболеваниями ЦНС, с диареей, с хроническим колитом и дискинезией толстой кишки, с болезнью Крона, туберкулезным илеотифлитом и мезаденитом, с первичными нарушениями всасывательной способности тонкого кишечника и первичными энтеропатиями. Дифференциальная диагностика диареей.

**Классификация хронического энтерита** (А.Р.Златкина, А.В. Фролькис, 1985, с изменениями)

Степени тяжести хронического энтерита

I степень - преобладают местные кишечные симтомы, повышенная утомляемость, небольшая потеря массы тела (до 5 кг), нерезко выраженные качественные нарушения питания (симптомы витаминной недостаточности, трофические нарушения).

II степень - сочетание местных и общих симптомов болезни, более выраженная потеря массы тела в условиях полноценного питания (до 10 кг), общие расстройства более выраженные (трофические нарушения, электролитные сдвиги - гипокалиемия, гипокальциемия, явления гиповитаминоза), хотя не доминируют в клинической картине.

III степень - резко выраженная общая симптоматика, прогрессирующее снижение массы тела (более 10 кг), дистрофические изменения кожи, ногтей, волос, симптомы гиповитаминоза, боли в икроножных мышцах, костях, анемия, гипопротеинемия, гипотензия, эндокринные гипофункции, нарушения менструации, половая слабость.

**Лечение больных хроническим энтеритом** (этиологическое лечение, лечебное питание в период обострения и в период ремиссии - варианты стола N 4, восстановление эубиоза кишечника - применение антибактериальных препаратов - эубиотиков и реимплантация нормальной кишечной флоры, лечение адсорбентами, вяжущими, обволакивающими препаратами и антидиаррейными средствами; фитотерапия, лечение ферментными препаратами, средства, замедляющие кишечную перистальтику, коррекция метаболических нарушений при синдроме мальабсорбции - диета с повышенным содержанием белка, энтеральное введение белковых гидролизатов и парентеральное введение смесей аминокислот, переливание альбумина, плазмы, препаратов аминокислот, лечение анаболиками, применение препаратов железа при анемии, коррекция водно-электролитных нарушений, физиолечение, санаторно-курортное лечение).

**Первичные энтеропатии, классификация, клинические проявления, принципы коррекции. Глютеновая энтеропатия.**

Хронические энтеропатии - поражения тонкой кишки различного происхождения, сопровождающиеся энтеральной недостаточностью кратковременного или длительного характера вследствие отсутствия, недостатка или нарушения функции определенных кишечных ферментов. Среди энтеропатий различают глютеновую, дисахаридазные, экссудативную гипопротеинемическую (болезнь Гордона) и кишечную липодистрофию (болезнь Уиппла).

Энтеропатии (энзимопатии) характеризуются дефицитом нескольких энзимов (полиэнзимопатии), что чаще наблюдается при *вторичных*, т.е. приобретенных энтеропатиях, наблюдающихся при заболеваниях органов пищеварения (прежде всего, тонкого и толстого кишечника, поджелудочной железы и др.), эндокринной патологии, иммунных нарушениях, медикаментозном и лучевом воздействии. *Первичные энзимопатии* связаны с генетическим дефектом синтеза одного из кишечных ферментов.

Клинически энтеропатии проявляются преимущественно синдромом недостаточности пищеварения (мальдигестия) и нарушенного всасывания (мальабсорбция), а также желудочно-кишечными, метаболическими расстройствами, симптомами нарушения других органов и систем.

**Глютеновая энтеропатия**

**Глютеновая энтеропатия - заболевание тонкой кишки, проявляющееся синдромом недостаточного всасывания, возникновение которого обусловлено непереносимостью одного из компонентов белка злаков - глютена (глиадин) вследствие врожденного дефицита расщепляющего его фермента**. Синонимы: целиакия-спру (от голланд. sprue - пена, так как стул больного иногда напоминает пену), целиакия, идиопатическая стеаторея, нетропическая спру. Целиакия описана более 100 лет назад S. Gee.

Распространенность целиакии колеблется от 1:300 на западе Ирландии, т.е. у 0.3% общей популяции, и 1:1000-1:2000 в других европейских странах до 1:3000, т.е. 0.03% (в среднем 1 :1000). В Эстонии, например, частота заболевания составляет 1:2700 (в 1990-1992 гг.), в Париже среди европейского населения – 1:2000, в Швеции – 1-3,7:1000, в Ирландии – 1:555, в Италии – 4,6:1000, в Австрии – 1:476. Крайне редко целиакию выявляют в Африке, Японии и Китае.

При глютеновой энтеропатии глютен (и продукты его неполного расщепления) в конечном итоге оказывает повреждающее действие на слизистую оболочку тонкого кишечника. Морфологически наблюдается поражение или уменьшение количества абсорбтивных клеток, уплощение или исчезновение ворсинок, значительное увеличение числа пролиферирующих недифференцированных клеток крипт, заметное удлинение крипт. *Поражаются преимущественно проксимальные* отделы тонкого кишечника.

К сожалению, сегодня, как и много лет назад, обсуждая патогенез целиакии, с полной уверенностью можно говорить лишь о том, что глиадин вызывает атрофию слизистой оболочки тонкой кишки, следствием чего является синдром мальабсорбции, приводящий в свою очередь к развитию гипотрофии, рахитоподобного синдрома и многих других метаболических расстройств. Однако, каким именно образом глиадин приводит к атрофии слизистой оболочки тонкой кишки, полностью неясно.

В остром периоде целиакия выявляются атрофические изменения слизистой оболочки в виде сглаженности и полного исчезновения версии, увеличения глубины крипт. По нашим данным, уменьшается число бокаловидных клеток и они локализуются преимущественно в области крипт, в то время как в норме эти клетки равномерно распределяются по всей поверхности эпителиального пласта. Эпителиальный пласт уплощен, энтероциты приобретают кубическую форму, объем клеток уменьшается. В энтероцитах возрастает число лизосом и появляются крупные пищеварительные вакуоли. Значительно снижается высота микроворсинок вплоть до полного их исчезновения. В то же время гликокаликс на апикальной плазмолемме хорошо развит.

В литературе имеются сообщения о том, что на фоне атрофии слизистой оболочки при целиакии интенсивность пролиферации эпителия возрастает в 3 раза. При этом общее количество клеток в криптах может увеличиваться почти в 5 раз. Повышается скорость миграции энтероцитов, что рассматривается как адаптация в ответ на ускоренное разрушение клеток при целиакии. Высокая скорость обновления клеточной популяции подтверждается также значительным увеличением концентрации АТФ и ГТФ в сочетании с умеренным повышением уровня конечных продуктов распада пуринов в слизистой оболочке тонкой кишки в период манифестации заболевания. Скорость эндогенного синтеза холестерина в энтероцитах при целиакии в фазе ремиссии повышена, но подавляется введением глиадина, что также может быть связано с гиперрегенераторными процессами в слизистой оболочке. Таким образом, комплекс изменений в слизистой оболочке тонкой кишки может обозначаться как гиперрегенераторная атрофия.

При введении глиадина в питание детей с целиакии в стадии ремиссии в течение 3-4 дней с момента назначения в кишечнике отчетливо снижается активность пристеночных ферментов, особенно лактазы аланинпролиновой пептидазы. У 52% взрослых пациентов с целиакией отмечается плоская кривая при проведении лактозотолерантного теста до лечения, у 12% нарушения сохраняются и после лечения. При дифференцированном водородном тесте только 67,5% больных могли переносить 10-12,5 г лактозы, т.е. столько, сколько содержится в200-250 мл коровьего молока. Это говорит о интолерантности к лактозе при целиакии.

Проницаемость слизистой кишечника поданным лактулозорамнозного теста и теста с полиэтиленгликолем повышается на фоне назначения глутена детям с целиакией в фазе ремиссии.

Все имеющиеся данные говорят о достаточно быстром повреждении слизистой оболочки тонкой кишки, хотя практическим врачам хорошо известно наличие значительного, иногда исчисляемого месяцами (в среднем 1-2 мес), латентного периода между первым введением в питание глиадина и появлением клинических признаков заболевания.

Было показано, что при назначении III фракции глиадина углубление крипт тонкой кишки выявляется уже через 24 ч*.* По данным других исследователей, уже через 2,5 ч после нагрузки глутеном у пациентов с целиакией в фазе ремиссии отмечаются уменьшение высоты версии, увеличение числа интраэпителиальных лимфоцитов, уменьшение площади поверхности и соотношения верейна/крипты, а при электронной микроскопии выявляются нарушения со стороны микроворсинок, увеличение эндоплазматического ретикулума, увеличение лизосом в апикальной части энтероцитов. По данным исследования с определением уровня альфа-2-микроглобулина в перфузате, это время составляет 60-90 мин.

Особое значение имеет определение того пептидного фрагмента глиадина или той пептидной связи, которые ответственны за поражение желудочно-кишечного тракта.

При интралуоденальном введении синтетического аналога А-глиадина, соответствующего последовательности аминокислотных остатков 206-217, пациентам с целиакией в фазе ремиссии появились характерные морфологические изменения слизистой оболочки и наблюдалось снижение дисахаридазной активности, что отсутствовало при введении глиадина здоровым людям.

Предполагается, что ответственными за формирование целиакии могут быть N-терминальные и С-терминальные фрагменты А-глиадина. Были синтезированы пептидные фрагменты, соответствующие аминокислотным последовательностям 3-21, 31-49, и 202-220 молекулы А-глиадина. Фрагмент 31-49 вызывает морфологические изменения в тонкой кишке при еюнальной перфузии.

При исследовании на "токсичность" по отношению к культуре ткани энтероцитов пациентов с целиакией было установлено, что 4 пептида из 7 изученных производных глиадина значительно подавляли рост энтероцитов. Общими для всех были аминокислотные последовательности -pro-ser-gln-gln- и -gln-gln-gln-pro-. В нетоксичных пептидах злаков эти последовательности отсутствуют. Интересно, что первая последовательность гомологична 8-12 позициям последовательности белка Е1 b аденовируса 12, хотя и отличается на 1 аминокислоту (-рго-ser-gln-cys-). Рисовый проламин также содержит умеренное количество глутамина и пролина с последовательностями -gln-gln-leu-leu-pro-phe- и -gln-gln-gln-gln-gln-phe-, но рис не вызывает целиакию.

Имеющиеся данные позволяют предполагать, что некоторые особенности слизистой оболочки тонкой кишки пациентов с целиакией предрасполагают к воздействию глиадина. Таковыми могут быть: 1) неспособность ферментов щеточной каймы, в частности дипептидаз, расщепить обозначенные выше связи или полипептиды с последующим прямым действием глиадина на эпителий (дипептидазная теория), 2)сенсибилизация слизистой оболочки к глиадину, когда эпителий становится мишенью иммунологического процесса (иммунологическая теория), 3) врожденные особенности рецепторного аппарата эпителиоцитов, способствующие повреждению эпителия (рецепторная теория), 4) особенности рецепторного аппарата эпителиоцита, подготовленные некоторыми вирусами (вирусная теория). Возможна, наконец, комбинация перечисленных особенностей. Все приведенные варианты будут последовательно рассмотрены ниже.

Некоторые авторы связывают заболевание со сниженной активностью дипептидаз в щеточной кайме энтероцитов, не обеспечивающих в полной мере отщепление пролина от молекулы глиадина. Нерасщепленный глиадин, в свою очередь, оказывает "токсическое” воздействие на слизистую оболочку тонкой мишки. В то же время в других работах показано, что активность ряда пролиновых пептидаз тощей кишки при целиакии существенно не отличается от таковой у здоровых людей. Противоречивые данные исследований не позволяют сделать окончательное заключение. К сожалению, в последние годы эти исследования не были продолжены, но исключить дипептидазную теорию как самостоятельную до конца нельзя.

Число клеток, продуцирующих иммуноглобулины (Ig) классов А, Ми G в слизистой оболочке тонкой кишки, при целиакии в активной стадии значительно увеличено по сравнению с таковым у здоровых людей; у пациентов, соблюдающих аглиадиновую диету (АГД), отмечаются промежуточные значения. Эти изменения происходят параллельно с продукцией in vitro IgA IgM, IgC, slgA в культуре слизистой оболочки из биоптатов тех же пациентов. При целиакии в тонкой кишке повышено число клеток, продуцирующих антиглиадиновые антитела (АГА). Преобладают клетки, секретирующие IgA, а клетки, секретирующие IgC и IgM, немногочисленны. Скорее всего, АГА являются вторичными маркерами процесса, но не оказывают повреждающего действия на эпителий тонкой кишки. Продукция АГА возможна и у здоровых людей; она значительно нарастает у пациентов с целиакией, особенно при несоблюдении АГД. Более того, у пациентов с целиакией выявлена повышенная продукция антител к казеину, лактоглобулину и овальбумину (в 36-78% случаев). Нельзя исключить, что причиной тому является повышенная проницаемость слизистой оболочки на фоне атрофического процесса и с этим же связана активизация продукции антител к другим компонентам питания.

При нагрузке глутеном увеличивается число интраэпителиальных лимфоцитов. Будучи высоким в активной стадии целиакии, оно снижается на фоне соблюдения АГА и вновь возрастает при нагрузке. При целиакии в фазе ремиссии назначение глутена приводит к увеличению числа Т-лимфоцитов уже через 2 ч.

У здоровых людей около 95% интраэпителиальных лимфоцитов экспрессируют рецепторы-гетеродимеры, состоящие из альфа- и бета-цепей. Их несут клетки CD4+ или CD8+. 5% Т-клеток несут аналогичные рецепторы, состоящие из гамма- и дельта-цепей. Предполагается, что последние клетки являются цитотоксическими, вырабатывающими интерлейкин-2, способны самостоятельно распознавать антиген. Активированные Т-клетки вырабатывают лимфокины, которые могут повреждать эпителий, повышать проницаемость слизистой оболочки, одновременно стимулируя пролиферацию эпителия крипт, что было показано в культуре тканей. Речь идет, в первую очередь, о гамма-интерфероне, а интерлейкин-1, интерлейкин-2 и некротизирующий фактор опухоли этими свойствами не обладают. Идентификация ИЭЛ при целиакии показала, что в активной стадии заболевания или после введения глиадина пациентам, соблюдающим АГД, в слизистой оболочке значительно повышается число Т-клеток, экспрессирующих гамма- или дельта-рецепторы. Большинство из них (90%) не несут рецепторы CD8. Было показано, что на фоне нагрузки глутеном число Т-клеток, несущих рецепторы к интерлейкину-2 (клетки CD25+), увеличивается с 2,8 до 10% через 24 ч и до 10,8% через 48ч. Эти клетки были представлены в основном клетками CD4+ и CD8+. Кроме того, увеличивалось число макрофагов раn-HLA-class II+ клетки CD68+. Был показан достоверно более высокий уровень рецепторов к интерлейкину-2 на лимфоцитах крови с достоверной корреляцией с лимфоцитами CD4+, но не CD8+.

Обсуждая иммунологическую теорию патогенеза целиакии, важно определить, первичны ли выявленные иммунные сдвиги или они являются следствием повреждения слизистой оболочки. С одной стороны, нельзя исключить первичную особенность иммунного ответа. Атопическая реакция исключается, так как при целиакии не выявляются соответствующие IgE. Скорость развития эффекта позволяет предположить наличие иммунологической реакции III типа (по типу феномена Артюса), тем более что показаны увеличение содержания IgM-клеток в слизистой оболочке, наличие циркулирующих иммунных комплексов в крови, реакция фиксации комплемента, а также возможность глутена стимулировать комплементарную активность по альтернативному пути. В свете особенностей состава ИЭЛ, которые подробно обсуждались выше, иммунологическая реакция IV типа также до конца не может быть исключена. С другой стороны, показано, что практически все иммунологические находки не являются строго специфическими для целиакии, но могут наблюдаться при других заболеваниях, характеризующихся поражением тонкой кишки, и быть проявлением воспалительного процесса. Ведь даже у здоровых людей в кишечной стенке обнаруживаются клетки, продуцирующие АГА, а глиадин вызывает увеличение числа ИЭЛ и снижение всасывания ксилозы. В результате повреждения слизистой оболочки тонкой кишки может повышаться ее проницаемость, что приводит к поступлению через эпителиальный слой крупных белковых молекул и развитию местной иммунной реакции с увеличением числа ИЭЛ, стимуляции В-клеток и продукции антител, в том числе антиглиадиновых. Скорее всего, выявленные сдвиги отражают лишь механизм повреждения слизистой оболочки тонкой кишки, конечное звено патогенеза заболевания, но не его первооснову.

В связи с этим вполне вероятной представляется комбинация дипептидазной и иммунологической теорий: в результате дипептидазной недостаточности недорасщепленный глиадин вызывает повреждение слизистой оболочки и стимулирует иммунный ответ.

Было установлено, что у пациентов с целиакией в крови повышены титры антител к аденовирусам типа 12, которые снижаются на фоне АГД по мере улучшения состояния пациентов. На этом основании была выдвинута гипотеза о роли вирусов в патогенезе целиакии, что также малоубедительно. Вероятнее всего, если вирусы и играют какую-либо роль в патогенезе целиакии, то вторичную. На это указывает то обстоятельство, что уровень антител к аденовирусам в крови снижается на фоне АГД без какого-либо специфического лечения и инфицирование вирусами вторично по отношению к поражению слизистой оболочки тонкой кишки, хотя тонкие механизмы этого инфицирования не установлены.

Нельзя исключить, что "токсичность" глиадина (цельного или его фрагментов) связана с наличием на поверхности эпителиоцитов неких аномальных рецепторов, с которыми связывается глиадин, вызывая повреждение клеток. Рецепторные механизмы, без сомнения, принимают участие и в формировании некоторых симптомов целиакии. В частности, с этих позиций можно объяснить немедленное усиление материки кишки при введении пациенту пшеничной муки, смешанной с бариевой кашицей, в ходе рентгенологического исследования в свое время применявшегося для диагностики целиакии. Было показано также, что in vitro ацетилглюкозамин и его олигомеры, введенные в систему, предупреждают повреждение клеток культуры ткани, полученной от пациента с целиакии. Это позволило сделать предположение о нарушенном составе гликопротеидов на поверхности эпителия больного.

Новые гипотезы появились на стыке рецепторной и иммунологической теорий.

Как известно, важное значение в развитии целиакии имеют генетические факторы. Тип передачи, вероятно, аутосомно доминантный с неполной пенетрантностью. Среди ближайших родственников больного, поданным гистологического исследования, частота заболевания варьирует от 2 до 12%. У однояйцовых близнецов конкордантность по целиакии составляет примерно 70%, у HLA-идентичных лиц - до 30%. В среднем 14% родителей пациентов с целиакией сами страдают целиакией в скрытой форме. Механизмы, приводящие к образованию АГА и к поражению слизистой оболочки тонкой кишки, наследуются относительно независимо. Способность к выработке АГА может определяться как особенностями иммунной системы, так и высокой проницаемостью слизистой оболочки для крупных белковых молекул в сочетании с недостаточной активностью протеаз пристеночного слоя в тонкой кишке. С другой стороны, неселективная повышенная проницаемость имеет место у пациентов с целиакией в активной фазе, что, скорее всего, связано со значительным повреждением слизистой оболочки.

Установлена связь между целиакией и некоторыми антигенами HLA-системы II класса. Класс II главного комплекса гистосовместимости - полиморфные мембранные гликопротеиды, которые обеспечивают функциональное взаимодействие клеток в процессе иммунного ответа. Они кодируются в коротком плече 6-й хромосомы, являясь продуктами региона, HI-A-D, и состоят из гетеродимеров связанных нековалентно цепей. Идентифицировано 15 различных подклассов этого класса и 9 соответственно сгруппированных в DP*,* DQ, DR-группы по положению и схожести генов. Так как указанные гликопротеиды расположены на поверхности макрофагов, Т- и В-клеток и выполняют рецепторные функции, можно предположить, что именно они ответственны за распознавание "токсичных" фракций глиадина, запуская комплекс иммунопатологических процессов. У пациентов с целиакией наиболее часто встречаются гаплотипы DR3, DR7, DQW2. Гаплотип DQW2 в Северной Европе обнаружен более чем у 90°/о пациентов с целиакией (72% среди населения в целом). Антигены DR3 и DR7 выявлены соответственно у 80 и 50°/о больных с целиакией, а сочетание - у 34°/о (среди населения в целом - соответственно 26, 20 и Т/о). Риск развития целиакии составляет 11:5:60. В целом в Европе только 10% больных целиакией не имеют ни DR3, ни DR7 генов. У родственников больных целиакией DR3 встречается в 55-60% случаев. Гетеродимер DR.3 состоит из мономеров DQ а 1 0501 и DQ b 1 0202, расположенных на одной хромосоме (cis-положение), тогда как в состав DR5 входит DQ а 1 0501, а в состав DR7 - DQ b I 0202. Таким образом, гетерозиготы DR5/DR7 содержат ту же комбинацию мономеров, расположенных, однако, в различных хромосомах (trans-положение). Эта особенность объединяет два гаплотипа, наиболее распространенные среди пациентов с целиакией.

Рецепторно-иммунологическая теория могла бы ответить на многие вопросы, касающиеся патогенеза целиакии, особенно в свете последних данных, полученных при изучении особенностей генотипа больных. Так как гаплотипы DR3 и DR5/DR7 связаны с присутствием на поверхности В-лимфоцитов, активированных Т-клеток, энтероцитов и макрофагов рецепторов к глиадину или его фрагментам, которые участвуют в представлении глиадина Т-хелперам, наличие аномальных рецепторов определяет неадекватный ответ иммунной системы на глиадин с повреждением слизистой оболочки тонкой кишки. Такая точка зрения, отчасти подтвержденная экспериментальными работами, может стать связующим звеном между всеми остальными теориями развития целиакии. При этом не исключается значение дипептидазной недостаточности, которая может облегчать доступ нерасщепленного глиадина к указанным рецепторам. Однако, поскольку не все пациенты с целиакией обладают одним из указанных гаплотипов, может встать вопрос либо о наличии неизвестных пока аналогичных гаплотипов, либо о гетерогенности целиакии, либо о недостоверности предложенной гипотезы.

Клинические симптомы у детей. Целиакия манифестирует после введения в питание глиадинсодержащих продуктов. Очень часто таким продуктом является манная каша, которую обычно вводят в питание в возрасте 4-6 мес, поэтому в классическом случае манифестация целиакии происходит на 6-8-м месяце жизни. В ряде случаев глиадинсодержащие продукты, в том числе некоторые смеси для искусственного вскармливания, могут вводиться раньше указанных сроков, что предполагает соответственно раннюю манифестацию заболевания. Из этого следует необходимость тщательного сбора анамнеза ребенка с синдромом мальабсорбции и знание состава современных продуктов питания. С другой стороны, у многих детей манифестация целиакии происходит в поздние сроки, порой через 5-6 мес и более после первого введения в питание глиадинсодержащих продуктов, иногда после перенесенного инфекционного заболевания (кишечной инфекции, ОРВИ), но нередко без видимой причины. Ранее такую целиакию называли вторичной, считая, что она носит не врожденный, а приобретенный характер. В настоящее время придерживаются точки зрения, что все случаи целиакии имеют врожденную основу, а сроки манифестации связаны со степенью выраженности основного дефекта и, следовательно, с компенсаторными возможностями кишечника. Инфекционный процесс в данном случае является не причиной, а провоцирующим фактором. Таким образом, сроки манифестации целиакии варьируют в широких пределах, но, по нашим наблюдениям, максимальная частота приходится на возраст от 6 мес до 2 лет.

Типичными признаками *целиакии у детей* являются частый *кашицеобразный обильный стул с сероватым оттенком*, *снижение массы тела, увеличение живота*, в последующем - *отставание в психомоторном развитии*. Первые три симптома могут появляться одновременно или в любой последовательности, что затрудняет своевременную диагностику заболевания. Степень выраженности симптомов также колеблется, причем весьма значительно. В связи с этим целиакию следует исключать в ходе дифференциальной диагностики во всех случаях синдрома мальабсорбции неясного происхождения.

Клинические проявления у взрослых весьма вариабельны. При тяжелом течении заболевания, когда в патологический процесс вовлекается вся тонкая кишка, развивается выраженный, не поддающийся лечению, часто несовместимый с жизнью синдром тотального нарушения всасывания. Больные с ограниченным поражением, включающим только двенадцатиперстную кишку и проксимальный отдел тощей, могут не иметь желудочно-кишечных симптомов. У них возможны лишь анемия, обусловленная дефицитом железа и/или фолиевой кислоты, витамина В12, а также признаками деминерализации костей.

Упорные поносы с полифекалией, стул водянистый или полуоформленный, светло-коричневый или серый, или жирный, нередко пенистый, с характерным зловонным, прогорклым запахом. У некоторых больных запор. Выраженный метеоризм, боли вокруг пупка, снижение аппетита, похудание, жжение и болезненность языка.

Кожа сухая, ногти тусклые, крошатся, волосы ломкие, легко выпадают. Пальцы ”барабанный палочки”, ногти - “часовые стекла”. Гипопротеинемические отеки.

Пальпация живота болезненная в околопупочной области.

Связь обострения заболевания с включением в рацион продуктов питания из пшеницы, ржи, овса, ячменя, содержащих глютен.

Исчезновение симптомов болезни при соблюдении аглютеновой диеты.

Для естественного течения нелеченной глютеновой энтеропатии характерно чередование периодов обострения и ремиссии. Заболевание может возникнуть в младенческом возрасте, когда начинают давать продукты, содержащии глютен. Если лечение не начато, симптомы наблюдаются в течение всего периода детства, но в период юности часто уменьшаются или полностью исчезают. В 30-40 лет признаки болезни обычно возобновляются.

У ряда пациентов проявления заболевания фактически отсутствуют, и постановка диагноза затруднена до достижения среднего и даже пожилого возраста. Возможно бессимптомное течение заболевания у взрослых.

Лабораторные данные

1.ОАК: анемия. 2.БАК: гипопротеинемия, гипокальциемия, снижение содержания железа. 3.Копроцитограмма: стеаторея, кусочки непереваренной пищи. 4.Снижение содержания аминопептидазы в кишечном соке.

Программа обследования

1. Выявление связи обострения заболевания с глютеновой диетой и эффекта аглютеновой диеты. 2.ОА крови мочи, кала. 3.БАК: общий белок, белковые фракции, железо. 4.Копроцитограмма. 5.Глиадинотолерантный тест - после приема глиадина (350 мг/кг массы) повышается содержание в крови глютамина на 40% и более.

Целиакия нередко сопровождается вторичными метаболическим нарушениями. Страдают все виды обмена, в первую очередь белковый. С одной стороны мальабсорбция сама по себе может привести к значительной белковой недостаточности, с другой стороны, повреждение слизистой оболочки тонкой кишки нередко приводит к развитию вторичной экссудативной энтеропатии. В результате выраженной гипопротеинемии и гипоальбуминемии развиваются безбелковые отеки, вплоть до анасарки. Нарушение всасывания кальция и витамина D приводит к развитию остеопороза и формированию рахитоподобных деформаций костной системы. Нарушения всасывания липидов и углеводов сказываются на энергетическом метаболизме. Формируется полигиповитаминоз. Лактазная недостаточность часто сопровождает целиакию, отмечаются вздутие и урчание в животе после употребления молока, стул становится пенистым и приобретает кислый запах. Неизбежным следствием любого неблагополучия в кишечнике является кишечный дисбактериоз, в связи с чем в стуле могут обнаруживаться зелень и слизь. Наконец, на фоне целиакии может формироваться пищевая аллергия, в том числе непереносимость белков коровьего молока. При отсутствии лечения наблюдается отставание в психомоторном развитии, дети, особенного 1-2-го года жизни, утрачивают приобретенные навыки, становятся апатичными.

Отсутствие четких знаний о патогенезе целиакии не позволяет разработать и строгую диагностическую программу. Диагноз ставится на основании клинических проявлений, данных анамнеза, эндоскопического и гистологического исследований слизистой оболочки тонкой кишки и выявления АГА в крови. Эндоскопически в тощей кишке у многих пациентов с целиакией выявляется поперечная исчерченность складок, однако указанный симптом не является абсолютным и в редких случаях может встречаться при некоторых других заболеваниях тонкой кишки.

Гистологически определяются атрофия слизистой оболочки тонкой кишки, уплощение эпителия, углубление крипт и повышение митотической активности.

Уровень АГА класса IgA повышается в ранние сроки заболевания; на фоне лечения они быстро исчезают в течение 1-2 мес. АГА класса IgC появляются позже IgA и их уровень может оставаться повышенным в течение 6-12 мес даже на фоне адекватной терапии. Для достоверной серологической диагностики необходимо определение АГА обоих классов.

Дополнительным методом обследования может быть липидограмма кала, которая уточнит характер и степень выраженности стеатореи, позволит отдифференцировать поражение поджелудочной железы, характеризующееся повышенной экскрецией с калом триглицеридов, от поражения кишечника с повышенной экскрецией неэстерифицированных жирных кислот. Ксилозный тест позволяет в целом оценить степень нарушения всасывания моносахаридов на примере ксилозы. Определение углеводов в кале позволяет установить степень выраженности лактазной недостаточности. Однако следует подчеркнуть, что эти методы носят вспомогательный характер, их результаты могут свидетельствовать в пользу наличия целиакии, но они не могут окончательно подтвердить диагноз.

В связи со сложностями диагностики еще в 1969 г. Европейским обществом гастроэнтерологов и специалистов по питанию (ESPGAN) были предложены следующие *критерии целиакии: 1) стойкая непереносимость глиадина, 2) в активную фазу заболевания развивается атрофия слизистой оболочки тонкой кишки, 3) на фоне АГД слизистая оболочка восстанавливается, 4) повторное введение глиадина в питание приводит к развитию атрофии слизистой оболочки тонкой кишки.* Этот порядок диагностики целиакии может быть применен в сомнительных случаях. Следует обратить внимание на необходимость соблюдения всех частей протокола. В частности, нельзя ориентироваться только на положительный эффект от АГД, так как он может наблюдаться не только при целиакии, но и при многих других заболеваниях кишечника.

Особые сложности для диагностики вызывают стертые и атипичные случаи целиакии. Выраженность патологических сдвигов, а следовательно, и симптомов заболевания может колебаться в широких пределах, и в практике встречаются случаи, когда дети оказываются в критическом положении уже через 2 мес после манифестации целиакии. С другой стороны, известны случаи, когда дети с манифестацией заболевания на 1-2-м году жизни доживали без лечения до 9-10 лет. В последнем случае развиваются тяжелые вторичные метаболические нарушения, которые могут даже выходить на первый план и маскировать симптомы основного заболевания. Чаще всего это касается нарушений фосфорно-кальциевого обмена с развитием тяжелого рахитоподобного синдрома, деформацией костей и низкорослостью. Известны случаи тяжелой гипокальциемии с развитием судорожного синдрома, в связи с чем возникали подозрения на эпилепсию.

В атипичных случаях целиакия проявляется каким-либо отдельным симптомом. Даже такой классический признак, как диарея, может отсутствовать или быть слабовыраженным. Мы наблюдали случай целиакии, которая проявлялась диффузным остеопорозом, и единственным симптомом были боли в ногах. Низкорослость также может быть единственным признаком этого заболевания. В этих случаях диагноз подтверждается гистологически и серологически.

*Основой лечения целиакии является строгое соблюдение антиглютеновой диеты (АГД). Из питания следует исключить все злаки, кроме риса, гречки, кукурузы, а также продукты, которые могут их содержать, в том числе колбасы, сосиски, некоторые консервы. Обычно диета дополняется исключением лактозы и аллергенов.*

Детям 1-го года жизни могут быть назначены соевые смеси или смеси на основе гидролизата казеина. Хороший эффект дает введение в питание жиров на основе среднецепочечных триглицеридов, которые расщепляются и всасываются в кишечнике значительно легче, чем обычные длинноцепочечные. АГД дополняется посиндромной терапией. Строгое соблюдение диеты при своевременном начале лечения позволяет обеспечить нормальное развитие ребенка. В настоящее время считается доказанным, что при целиакии требуется пожизненное соблюдение диеты, так как отход от нее не только чреват возможным обострением процесса, но значительно повышает риск развития злокачественных новообразований, в том числе лимфам кишечника.

**Коррекция метаболических нарушений у больных с глютеновой энтеропатией в зависимости от степени тяжести синдрома нарушенного всасывания**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| III-II степень | I степень | Устойчивая ремиссия |
| 1. Аглютеновая диета
2. Кортикостероиды
3. Коррекция нарушений белкового, липидного и водноэлектролитного обмена
4. Лечение анемии
5. Лечении гипо- и авитаминоза
 | 1. Аглютеновая диета
2. Коррекция нарушений белкового обмена
3. Лечение гиповитаминоза
 | 1. Аглютеновая диета
2. Поливитамины
 |

Врач может осуществлять серологический контроль за соблюдением диеты по динамике АГД, особенно IgA, а также гистологический при контрольных биопсиях - по восстановлению слизистой оболочки тонкой кишки. У больных, строго соблюдавших аглютеновую диету, среднее содержание антител к α-фракции глиадина в IgA не превышает норму и IgG умеренно увеличен у половины больных.

В случае строгого соблюдения диеты и проведения адекватной дополнительной терапии дети с целиакией не отстают от своих сверстников ни по физическому, ни по умственному развитию.

**Дисахаридазодефицитные энтеропатии**

Снижение активности или отсутствие одной или нескольких дисахаридаз врожденного или приобретенного характера приводит к нарушению переваривания дисахаридов и развитию дисахаридазодефицитных состояний.

Этиология и патогенез. В слизистой оболочке кишечника методом хроматографии выделено 6 дисахаридаз:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № п/п | Дисахаридаза | Расщепляемый дисахарид | Моносахаридыпосле расщепления |
| 1 | изомальтаза | изомальтоза  |  |
| 2 | термостабильная мальтаза II | мальтоза  | глюкоза+ глюкоза |
| 3 | термостабильная мальтаза III | мальтоза | глюкоза+ глюкоза |
| 4 | инвертаза | сахарозамальтоза | глюкоза+фруктозаглюкоза+ глюкоза |
| 5 | трегалаза | трегалоза |  |
| 6 | лактаза | лактоза, гетеро-β-лактозид | глюкоза+галактоза |

Всасываться могут только моносахариды.

Наиболее часто встречается дефицит **лактазы** (неперносимость молока) - у 15-20% взрослых жителей Северной и Средней Европы и 75-100% коренных народностей Африки, Америки, Восточной и Юго-Восточной Азии, **инвертазы** (непереносимость сахарозы), **трегалазы** (непереносимость грибов), **целлобиазы** (непереносимость продуктов, содержащих большое количество клетчатки). Нерасщепленные дисахариды не всасываются и служат субстратом для активного размножения бактерий в тонкой и толстой кишке. Под влиянием бактерий дисахариды разлагаются с образованием трехуглеродистых соединений, СО2, водорода.

Клиника. Дисахаридазодефицитные энтеропатии делят на первичные (наследственные) и вторичные, возникающие вследствие заболеваний желудочно-кишечного тракта или приема некоторых лекарственных препаратов (неомицин, прогестерон и др.).

**Первичные дисахаридазодефицитные энтеропатии**

Дефицит лактазы наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Генетически детерминированный дефицит лактазы возникает обычно в возрасте от 3 до 13 лет (реже – до 20 лет). Непереносимость лактазы носит семейный характер. Врожденная недостаточность дисахаридаз в течение определенного времени может быть компенсированной. Вместе с тем длительно существующий дефицит ферментов, расщепляющих дисахариды, приводит к морфологическим изменениям слизистой оболочки кишечника, “срыву” компенсации.

Наиболее частыми симптомами наследственной дисахаридазодефицитной энтеропатии являются ощущение переполнения, вздутия живота, громкое урчание, переливание, осмотическая диарея, проявляющаяся тяжелым водянистым поносом, возникающим через 30 мин – несколько часов после употребления непереносимого дисахарида. При перкуссии живота – резко выраженный тимпанит. Наблюдается полифекалия, каловые массы имеют кислую среду.

**Приобретенные (вторичные) дисахаридазодефицитные энтеропатии** развиваются особенно часто у больных хроническим энтеритом (в 80%), неспецифическим язвенным колитом, болезнью Крона. Клиника – как и при первичной, характеризуется проявлением симптомов бродильной диспепсии.

При диагностике дисахаридазодефицитных энтеропатий обычно используют тест, заключающийся в приеме внутрь 50 г соответствующего дисахарида с определением сахара крови, который при заболевании существенно не повышается (не более чем на 1.1 ммоль/л после приема лактозы). Определяют также рН фекалий, молочную кислоту в кале, дисахариды в кале и в моче.

Лечение. Основной метод лечения – диета с исключением непереносимых дисахаридов. При лактазной недостаточности исключают молоко и молочные продукты кроме кальцинированного творога. При отсутствии эффекта – ферментные препараты, вяжущие и ветрогонные средства.

**Экссудативная гипопротеинемическая энтеропатия (болезнь Гордона)**

Экссудативная гипопротеинемическая энтеропатия (гиперкатаболическая гипопротеинемия, протеиндиарея, кишечная лимфангиоэктазия, болезнь, или синдром Гордона) характеризуется повышенной потерей плазменных белков с калом.

Этиология и патогенез. Описано около 100 случаев первичной экссудативной гипопротеинемической энтеропатии. Вторичная форма заболевания встречается нередко - при болезни Менетрие (гигантский гипертрофический гастрит), хроническом энтерите, глютеновой энтеропатии, болезни Крона, болезни Уиппла, лимфоме кишечника, абдоминальной форме ЛГМ, неспецифическом язвенном колите, состоянии после резекции желудка и кишечника, саркоидозе, амилоидозе кишечника, циррозе печени, нефротическом синдроме, гипогаммаглобулинемии, выраженной недостаточности кровообращения, аллергии к молоку, лучевой болезни, СКВ.

Доказано, что в физиологических условиях ежедневно через пищеварительный тракт организм теряет примерно 1/3 от общего количества вырабатываемого в нем белка, причем частично это и неизмененный белок плазмы крови. Причина развития экссудативной гипопротеинемической энтеропатии неясна. Происходит усиленный белковый катаболизм и потеря белков плазмы (альбумина, γ-глобулина) через эктазированные лимфатические сосуды кишечника.

Клиника. Первичная экссудативная гипопротеинемическая энтеропатия чаще возникает у лиц молодого возраста. Сначала заболевание протекает латентно за счет компенсаторного усиления белково-синтетической функции печени.

Признаки синдрома: резкое снижение содержания белка в сыворотке крови (до 30-40 г/л, прежде всего за счет снижения альбумина, гипопротеинемические отеки). Синдром экссудативной энтеропатии чаще сочетается с синдромом мальабсорбции.

При экссудативной энтеропатии, лимфопролиферативных заболеваниях, первичной и вторичной лимфангиоэктазии, лимфангиоматозе, а также у некоторых пациентов с болезнью Уиппла слизистая оболочка имеет сальный вид, на ее поверхности видны налеты белесоватого цвета, напоминающие хлопья снега, складки резко утолщены. В результате отека просвет кишки резко сужается, в просвет едва проходит эндоскоп (11 мм). Эти изменения объсняются лимфостазом.

**Общая вариабельная гипогаммаглобулинемия**

Форма иммунной недостаточности, относится к дефицитам В-системы иммунитета с неизвестным механизмом наследственной передачи. Примерно у 60% больных общей вариабельной гипогаммаглобулинемией (ОВГГГ) **развивается синдром нарушения всасывания**. Причинами нарушения всасывания часто служат лямблии и бактериальное обсеменение тонкой кишки, появляющиеся в связи с дефицитом секреторного IgA. Лямблии повреждают слизистую оболочку тонкой кишки в местах внедрения, нарушают контакт химуса с поверхностным эпителием слизистой оболочки, а микробы в процессе метаболизма выделяют вещества, усиливающие секрецию ионов и воды в просвет кишки, деконъюгируют желчные кислоты, нарушая тем самым всасывание жиров.

Главным иммунологическим признаком ОВГГГ является снижение в крови уровней IgG, IgM и IgA. Количество циркулирующих в крови В-лимфоцитов может оставаться нормальным, но среди них превалируют плазматические клетки, не способные к пролиферации и продукции иммуноглобулинов.

В биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки больных ОВГГГ собственная пластинка инфильтрирована лимфоидными клетками, при этом количество плазматических клеток значительно уменьшено. В собственной пластинке слизистой оболочки располагаются лимфоидные фолликулы.

Лечение больных ОВГГГ с синдромом нарушения всасывания должно быть направлено на повышение иммунологической реактивности организма, коррекцию метаболических нарушений, улучшение функционального состояния кишечника, а также санацию очагов инфекции.

**Эозинофильный энтерит**

Характеризуется эозинофильной инфильтрацией стенки тонкой кишки или других отделов пищеварительного тракта, эозинофилией и желудочно-кишечными симптомами. Этиология эозинофильного энтерита неизвестна.

Эозинофильный энтерит с преимущественной инфильтрацией слизистой оболочки тонкой кишки протекает в виде постепенно прогрессирующего синдрома нарушенного всасывания и рецидивирующей диареи. Структура слизистой оболочки при этом не изменена, но в инфильтрате собственной пластинки резко увеличено количество эозинофилов. В случае поражения мышечного и субсерозного слоев патологический процесс отличается значительным утолщением стенки кишки. В результате возможно появление симптомов раздражения брюшины или непроходимости тонкой кишки. Возможно также вовлечение в патологический процесс серозной оболочки с одновременным поражением других систем. Тогда появляется перитонит, экссудативный плеврит или перикардит. При сегментарном поражении кишки, выраженном утолщении ее стенки эозинофильный энтерит приобретает клинические черты болезни Крона. В терапии заболевания определенный положительный эффект оказывают диета, лишенная пищевых аллергенов, кортикостероидные гормоны и хромогликат натрия.

**Понятие о синдроме мальдигестии и мальабсорбции, клинические проявления, классификация, принципы коррекции**

**Мальабсорбция** (синдром нарушенного всасывания) характеризуется расстройством всасывания в тонкой кишке одного или нескольких питательных веществ и возникновением нарушения обменных процессов.

**Выделяют наследственно обусловленный и приобретенный синдром нарушенного всасывания.**

Синдром нарушенного всасывания проявляется нарушениями белкового, углеводного, жирового, витаминного, минерального и водно-солевого обмена веществ.

В кишечнике, как известно, происходит заключительный этап процесса пищеварения и всасывания пищи, а также выделение ряда веществ. При поражении того или иного отдела кишечника возникает группа признаков, характеризующих его заболевания. Так, при поражении тонкой кишки наиболее часто наблюдаются синдром недостаточности пищеварения и синдром недостаточности кишечного всасывания. Эти два синдрома тесано связаны между собой, точнее, недостаточность пищеварения является составной частью синдрома нарушенного всасывания.

Синдром недостаточности пищеварения – это проявления нарушений переваривания пищевых веществ вследствие дефицита пищеварительных ферментов.

В основе возникновения нарушения пищеварения лежит генетически обусловленная или приобретенная недостаточная выработка пищеварительных ферментов тонкой кишки. Причем наблюдается либо отсутствие синтеза одного или нескольких ферментов, либо снижение их активности, либо изменение биохимических реакций, влияющих на ферментативную активность.

Среди врожденных ферментопатий наиболее часто встречается недостаточность дисахаридаз(лактозы, сахаразы, изомальтазы и др.), пептидаз (глутеновая энтеропатия), энтерокиназы. Приобретенные ферментопатии наблюдаются при заболеваниях (хронический энтерит, болезнь Крона, дивертикулез с дивертикулитом и др.) и резекции тонкой кишки, заболеваниях других органов пищеварения (панкреатит, гепатит, цирроз печени) и органов эндокринной системы (диабет, гипертиреоз),а также при приеме некоторых лекарственных препаратов (антибиотики, цитостатики и др.) и облучении. Из приобретенных ферментопатий наиболее часто встречается алиментарная, при которой нарушения выработки и активности ферментов связаны с характером питания. Так, дефицит белка, витаминов, микроэлементов в рационе, несбалансированное питание (аминокислотный дисбаланс, нарушение соотношения между жирными кислотами, вода- и жирорастворимыми витаминами, минеральными солями) могут приводить к стойким расстройствам процесса пищеварения. Угнетение активности и биосинтеза ферментов и белка может быть обусловлено и токсическим воздействием некоторых естественных компонентов пищи или загрязняющими их чужеродными примесями. В ряде пищевых продуктов (бобовые, злаковые, рис, яйца и др.) обнаружены термостабильные специфические белковые ингибиторы, которые образуют стойкие комплексы с протеиназами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вызывая угнетение их активности и вследствие этого нарушение переваривания и усвоения белка пищи. Биосинтез некоторых ферментов нарушается при недостаточности коферментов - водорастворимых витаминов. Это связано с наличием в пищевых продуктах антивитаминов, которые разрушают или замещают витамины в структуре молекулы фермента, значительно уменьшая или полностью подавляя специфическое действие витаминов. Антагонистами никотиновой кислоты являются низкомолекулярные соединения - ниацитин и ниациноген, выделенный из кукурузы, пиридоксина - линатин, содержащийся в семенах льна. Пресноводные рыбы содержат тиаминазу, которая катализирует гидролитическое расщепление тиамина. Находящийся в сырых яйцах белок авидин образует в ЖКТ стойкий комплекс с биотином.

Загрязнение пищевых продуктов солями тяжелых металлов (ртуть, мышьяк), пестицидами, микотоксинами (афлатоксины, трихотеценовые микотоксины и др.), которые реагируют с сульфгидрильными группами белковых молекул, подавляют биосинтез белка, вызывают угнетение ферментативной активности.

**Выделяют несколько форм синдрома недостаточности пищеварения:** нарушение преимущественно *полостного* пищеварения, нарушение преимущественно *пристеночного* (мембранного) пищеварения, нарушение преимущественно *внутриклеточного* пищеварения, *смешанные* формы.

Все эти нарушения сопровождаются поносами, метеоризмом и другими диспепсическими расстройствами. Вместе с тем, каждая из форм имеет свои патогенетические особенности.

**Нарушение преимущественно полостного пищеварения (диспепсия)** возникает вследствие некомпенсированного снижения секреторной функции желудка, кишечника, поджелудочной железы, желчеотделения. Существенную роль в ее возникновении играет нарушение двигательной функции ЖКТ: застой содержимого вследствие спазма, стеноза или сдавления кишки либо ускоренный пассаж пищевого химуса, обусловленный ускоренной перистальтикой. Появлению диспепсии способствуют перенесенные кишечные инфекции, изменение кишечной микрофлоры, когда уменьшается число бифидум бактерий и кишечной палочки, заселяются микроорганизмами верхние отделы тонкой кишки, активируется патогенная флора, вызывая процессы брожения и гниения в толстой кишке. К диспепсии приводят алиментарные нарушения: переедание, несбалансированное питание и употребление чрезмерного количества либо углеводов, либо белков, либо жиров; употребление пищи, лишенной витаминов. Особенно опасна чрезмерная пищевая нагрузка в сочетании с психическим и физическим перенапряжением, перегреванием, переохлаждением, т. е. с факторами, приводящими к торможению секреторной функции пищеварительных желез.

В патогенезе диспепсии важную роль играет недостаточно полное расщепление пищевых веществ пищеварительными ферментами, находящимися в полости кишечника.

Недостаточность пристеночного пищеварения развивается при хронических заболеваниях тонкой кишки, морфологическим субстратом которых являются воспалительные, дистрофические и склеротические изменения слизистой оболочки, изменение структуры ворсинок и микроворсинок и уменьшение их числа на единицу поверхности. Возникновению недостаточности пристеночного пищеварения способствуют изменение ферментного слоя кишечной поверхности и расстройства кишечной перистальтики, при которых нарушается перенос пищевых веществ из полости кишки на поверхность энтероцитов.

Недостаточность внутриклеточного пищеварения связана с первичной или вторичной ферментопатией, в основе которой лежит генетически обусловленная или приобретенная непереносимость дисахаридов и некоторых белков. Первичная недостаточность внутриклеточного пищеварения, как правило, развивается у детей раннего возраста при введении в пищу непереносимого дисахарида. Приобретенная недостаточность чаще является следствием заболеваний тонкой кишки. В патогенезе синдрома существенное значение имеет усиление процессов брожения вследствие поступления нерасщепленных дисахаридов в толстую кишку и активации микробной флоры, токсическое воздействие фракций некоторых белков (глиадина).

**Синдром мальабсорбции** характеризуется расстройством всасывания в тонкой кишке одного или нескольких питательных веществ и нарушением обменных процессов. В основе развития этого синдрома лежит ряд факторов: морфологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки, изменение ферментных систем, нарушение переваривания пищевых веществ, расстройство специфических транспортных механизмов, кишечный дисбактериоз, нарушение двигательной функции кишечника.

Выделяют первичный (наследственно обусловленный) и вторичный приобретенный синдром нарушенного всасывания. Первичный синдром развивается при наследственных изменениях строения слизистой оболочки тонкой кишки и генетически обусловленной ферментопатии. В эту группу входит относительно редко встречающееся врожденное нарушение всасывания в тонкой кишке, обусловленное дефицитом в слизистой оболочке тонкой кишки специфических ферментов-переносчиков. При этом нарушается всасывание моносахаридов и аминокислот (например, триптофана). К этой группе относится и нарушение всасывания белка злаков (пшеницы, ячменя, ржи, овса) - глутена, приводящее к возникновению глутеновой болезни. Из первичных нарушений всасывания у взрослых чаще встречается непереносимость дисахаридов.

Вторичный синдром недостаточности всасывания связан с приобретенными изменениями структуры слизистой оболочки тонкой кишки, возникающими при тех или иных ее заболеваниях, а также болезнях других органов брюшной полости с вовлечением в патологический процесс тонкой кишки. Среди заболеваний тонкой кишки, характеризующихся нарушением процесса кишечной абсорбции, - хронический энтерит, болезнь Крона, болезнь Уиппла, экссудативная энтеропатия, дивертикулез с дивертикулитом, обширная (более 1 м) резекция и опухоли тонкой кишки. Синдром недостаточности всасывания может усугубиться при сопутствующих заболеваниях поджелудочной железы, протекающих с нарушением ее внешнесекреторной функции, гепатобилиарной системы. Наблюдают его при заболеваниях, протекающих с вовлечением в патологический процесс тонкой кишки, в частности при амилоидозе, склеродермии, агаммаглобулинемии, абеталипопротеинемии, лимфоме, сердечной недостаточности, расстройствах артерио-мезентериального кровообращения, тиреотоксикозе и гипопитуитаризме.

Всасывание нарушается также при отравлениях, кровопотерях, авитаминозе, лучевом повреждении. Тонкая кишка очень чувствительна к действию ионизирующего излучения, при котором нарушается нейрогуморальная регуляция, возникают цитохимические и морфологические изменения ее слизистой оболочки, дистрофия и укорочение ворсинок, нарушение ультраструктуры эпителия и его слущивание, уменьшаются и деформируются микроворсинки, снижается их общее количество, повреждается структура митохондрия. Вследствие этих изменений нарушается процесс всасывания при облучении, особенно его пристеночная фаза.

Возникновение синдрома недостаточности всасывания при острых и подострых состояниях связано с различными факторами: острые и подострые состояния - нарушение кишечного переваривания пищевых веществ, ускоренный пассаж содержимого по кишечнику, хронические состояния - дистрофические, атрофические, склеротические изменения слизистой оболочки тонкой кишки.

При острых и подострых состояниях нарушение всасывания обусловлено прежде всего расстройством процесса пищеварения и двигательной функции, а при хронических - изменением структуры слизистой оболочки тонкой кишки. При этом укорачиваются и уплощаются верейны и крипты, уменьшается число микроворсинок, в стенке кишки разрастается фиброзная ткань, нарушается крова- и лимфообращение. Уменьшение обшей всасывательной поверхности и всасывательной способности приводит к нарушению процессов кишечного всасывания. Вследствие этого в организм в недостаточном количестве поступают продукты гидролиза белков, жиров, углеводов, а также минеральных солей и витаминов. Нарушаются обменные процессы, развивается картина, напоминающая алиментарную дистрофию.

Патологический процесс в тонкой кишке, который возникает при белковой недостаточности, напоминает таковой при заболеваниях кишечника. Он характеризуется истончением слизистой оболочки, потерей дисахаридаз щеточной каймы, нарушением всасывания моно- и дисахаридов, уменьшением переваривания и всасывания белков, увеличением времени транспорта содержимого по кишке, заселением бактериями верхних отделов тонкой кишки.

Вследствие нарушения структуры слизистой оболочки тонкой кишки изменяется ее пассивная проницаемость, благодаря чему крупные макромолекулы могут проникать в субэпителиальные ткани, повышается вероятность функционального повреждения межклеточных связей. Недостаточное образование ферментов, расщепляющих белки, транспортных переносчиков конечных продуктов пищеварения через кишечную стенку приводит к дефициту аминокислот и белковому голоданию организма. Дефекты процесса гидролиза, нарушение всасывания и утилизации углеводов приводят к дефициту моно- и дисахаридов. Расстройство процессов расщепления и всасывания липидов усиливает стеаторею. В нарушении всасывания жиров, которое изучено наиболее полно, существенную патогенетическую роль играют, помимо изменения слизистой оболочки и дисбактериоза кишечника, пониженная секреция панкреатической липазы и нарушение эмульгирования жиров желчными кислотами. Нарушение всасывания жира возникает и при избыточном поступлении с пищей солей кальция и магния. У больных с заболеваниями кишечника появляется дефицит вода- и жирорастворимых витаминов, железа, микроэлементов, обусловленный нарушением всасывания этих веществ. Отмечено влияние одних пищевых веществ на всасывание других. Так, у больных с нарушением всасывания никотиновой кислоты выявляется белковая недостаточность, в частности дефицит триптофана.

Имеются сведения о зависимости всасывания различных веществ от локализации процесса в тонкой кишке. Поражение преимущественно проксимальных отделов тонкой кишки сопровождается нарушением всасывания витаминов группы В, фолиевой кислоты, железа, кальция, моносахаридов, средних отделов - нарушением всасывания аминокислот и жирных кислот, дистальных отделов - витамина В12 и желчных кислот.

Избирательная недостаточность только одного питательного вещества встречается крайне редко, чаще страдает всасывание ряда ингредиентов, что обусловливает разнообразие клинических проявлений синдрома нарушенного всасывания.

Клиническая картина этого синдрома достаточно характерна: сочетание диареи и других кишечных проявлений (полифекалия, стеаторея, креаторея, амилорея) с расстройством всех видов обмена веществ. Нарастают истощение больного вплоть до кахексии; общая слабость, снижение работоспособности; иногда возникают психические расстройства, ацидоз. Частыми признаками являются: полигиповитаминоз, остеопороз и даже остеомаляция, В12-фолиево- и железодефицитная анемия, трофические изменения кожи, ногтей, гипопротеинемические отеки, атрофия мышц, полигландулярная недостаточность.

Кишечные проявления мальабсорбции: диарея, полифекалия, стеаторея, креаторея, амилорея**.**

Кожа становится сухой, нередко местами гиперпигментированной, возникают отеки вследствие нарушения белкового и водно-электролитного обмена, подкожная клетчатка развита слабо, выпадают волосы, повышена ломкость ногтей.

Вследствие дефицита витаминов появляются: при недостаточности тиамина – парестезии кожи рук и ног, боли в ногах, бессонница; никотиновой кислоты - глоссит, пеллагроидные изменения кожи; рибофлавина – хейлит, ангулярный стоматит; аскорбиновой кислоты - кровоточивость десен, кровоизлияния на коже; витамина А - расстройство сумеречного зрения; витамина В12, фолиевой кислоты, железа - анемия.

К клиническим признакам, связанным с нарушением обмена электролитов, относятся тахикардия, артериальная гипотония, жажда, сухость кожи и языка при дефиците натрия; боли и слабость в мышцах, ослабление сухожильных рефлексов, нарушение сердечного ритма, чаще в виде экстрасистолии - при дефиците калия - положительный симптом мышечного валика вследствие повышения нервно-мышечной возбудимости, ощущение онемения губ и пальцев, остеопороз, иногда остеомаляция, переломы костей, судороги мышц - при недостатке кальция.

Изменения эндокринных органов проявляются нарушением менструального цикла, возникновением импотенции, признаков гипокортицизма.

Диагноз синдрома нарушенного всасывания ставят на основании клинической картины болезни, определения в сыворотке крови содержания общего белка, белковых фракций, иммуноглобулинов, общих липидов, холестерина, калия, кальция, натрия, железа. При исследовании крови выявляют, помимо анемии, гипопротеинемию, гипохолестеринемию, гипокальциемию, гипоферремию, умеренную гипогликемию. Копрологическое исследование обнаруживает стеаторею, креаторею, амилорею (выявляют внеклеточный крахмал), повышенное выделение с калом непереваренных пищевых веществ. При дисахаридазной недостаточности снижается рН кала до 5,0 и ниже, тест на сахар в кале положителен. При дефиците лактозы и непереносимости вследствие этого молока можно иногда обнаружить лактозурию. В диагностике непереносимости дисахаридов помогают пробы с нагрузкой моно- и дисахаридами (глюкозой, D-ксилозой, сахарозой, лактозой) с последующим определением их в крови, кале, моче.

В диагностике глутеновой болезни прежде всего учитывают эффективность безглутеновой (не содержащей продукты из пшеницы, ржи, овса, ячменя) диеты, обнаружение антител к глутену в сыворотке крови, а в диагностике экссудативной гипопротеинемической энтеропатии - суточную экскрецию белка с калом и мочой.

Ценную информацию можно получить при рентгенологическом исследовании тонкой кишки, обращая внимание на пассаж бария, рельеф слизистой оболочки, уровень жидкости и газа.

Гистологическое исследование биоптата слизистой оболочки тощей или дистального отдела двенадцатиперстной кишки позволяет охарактеризовать морфологический субстрат синдрома нарушенного всасывания и в ряде случаев (например, при болезни Уиплла) определить его причину.

Помогают диагностике и позволяют составить представление о степени нарушения всасывания различных продуктов кишечного гидролиза тесты на всасывание: кроме пробы с D-ксилозой, галактозой и другими сахаридами, применяются йод-калиевая проба, исследования с нагрузкой железом, каротином. С этой целью используют также методы, основанные на применении веществ, меченных радиоактивными изотопами: альбумин, казеин, метионин, глицин, олеиновая кислота, витамин В12, фолиевая кислота и другие, а также метод еюноперфузии. Лечение синдрома нарушенного всасывания включает: диету с ограничением (исключением) непереносимых, трудноперевариваемых и раздражающих кишечник продуктов, средства, стимулирующие процессы мембранного гидролиза в тонкой кишке, коррекцию метаболических расстройств,- ферментные препараты,- антидиарейные средства,- средства, нормализующие кишечную флору,- симптоматические средства.

Лечение первичного (наследственно обусловленного) синдрома нарушенного всасывания состоит прежде всего в назначении диеты с исключением или ограничением непереносимых продуктов и блюд, которые вызывают патологический процесс в тонкой кишке. Так, при непереносимости моно)- и дисахаридов рекомендуют рацион, не содержащий их или содержащий в незначительном количестве; при непереносимости глутена (глутеновая болезнь) назначают безглутеновую диету.

При вторичном (приобретенном) синдроме нарушенной кишечной абсорбции в первую очередь следует лечить основное заболевание. В связи с недостаточной активностью ферментов мембранного пищеварения назначают анаболические стероиды (ретаболил, неробол), ингибитор фосфодиэстеразы - эуфиллин, индуктор лизосомальных ферментов - фенобарбитал, которые стимулируют процессы мембранного гидролиза в тонкой кишке.

Нормализуют абсорбцию моносахаридов, повышая ее при низких показателях и снижая - при высоких, ингибиторы кининов (пармидин), холинолитические (атропин) и ганглиоблокирующие (бензогексоний) средства. С целью коррекции метаболических расстройств назначают парентеральное введение белковых гидролизатов, интралипида, глюкозы, электролитов, железа, витаминов. Хорошие результаты при остеопорозе получены от применения препаратов, влияющих на ремоделирование костной ткани *(*2% раствор ксидифона - 5 мг/кг/сут в сочетании с оксидевитом – 0,0005-0,001 мг/сут). В качестве заместительной терапии применяют панкреатичекие ферменты (панкреатин, мезимфорте, трифермент, панзинорм и др.). Антидиарейный эффект, помимо вяжущих и антибактериальных препаратов, включая интетрикс и смекту, дают энтеросорбенты – полифепан, билигнин и др.

При синдроме нарушенного всасывания, связанного с кишечным дисбактериозом, рекомендуют антибактериальные препараты (короткие курсы антибиотиков широкого спектра действия, зубиотиков – бактрим, производных нафтиридина – невиграмон, а также интетрикс с последующим применением таких биологических препаратов, как бифидумбактерин, колибактерин, бификол, лактобактерин. При нарушении кишечной абсорбции, обусловленной расстройством функции подвздошной кишки (при терминальном илеите, резекции этого отдела тонкой кишки), назначают препараты, которые адсорбируют невсосавшиеся желчные кислоты, способствуя их выделению с фекалиями (лигнин) или образуют сними в кишечнике невсасываемые комплексы (холестирамин), что также приводит к усилению выведения их из организма.

Среди симптоматических средств, применяемых при синдроме нарушенного всасывания, - сердечно-сосудистые, спазмолитические, ветрогонные, вяжущие и др.

Прогноз при синдроме нарушенной кишечной абсорбции, как и при любом страдании, зависит от своевременной диагностики и раннего назначения целенаправленной терапии. С этими обстоятельствами связана и профилактика вторичного нарушения всасывания в тонкой кишке.

**Понос**

**Механизмы развития**

Любой понос - это клиническое проявление нарушения всасывания воды и электролитов в кишечнике. В патогенезе *поноса* участвует *4 основных механизма: кишечная гиперсекреция, повышение осмотического давления в полости кишки, нарушение транзита кишечного содержимого и кишечная гиперэкссудация*. В соответствии с ними различают преимущественно секреторную (гипоосмолярную), гиперосмолярную, экссудативную, гипер- и гипокинетическую диарею.

Перечисленные механизмы тесно связаны между собой, тем не менее, для каждого заболевания характерен преобладающий тип поноса. При острых кишечных инфекциях причиной поноса является повышенная секреция воды и электролитов. Секреторный эффект осуществляется через медиатор З'-5'-АМФ. Уровень данного вещества повышается либо путем возрастания активности аденилциклазы, которая катализирует его синтез через АТФ, либо путем снижения активности фосфодиэстеразы, которая превращает циклическую АМФ в 3'-5'-АМФ. Холерный эндотоксин и многие другие бактериальные токсины повышают активность аденилциклазы в кишечной стенке. Способностью увеличивать секрецию натрия и воды в просвет кишки обладают также некоторые желудочно-кишечные гормоны (секретин, вазоактивный пептид), простагландины, серотонин и кальцитонин, а также слабительные, содержащие антрогликозиды (лист сенны, кора крушины, ревень), и касторовое масло. Секреторная форма характеризуется безболезненной, обильной водной диареей (обычно более 1 л). Осмотическое давление кишечного содержимого при секреторной диарее значительно ниже осмотического давления плазмы крови.

Гиперосмотические факторы играют основную роль в патогенезе поноса при нарушениях переваривания и всасывания пищевых веществ в тонкой кишке. При гиперосмолярном поносе стул обильный (полифекалия) и содержит большое количество остатков полупереваренной пищи (стеаторея, креаторея и т. д.). Осмотическое давление его выше осмотического давления плазмы крови. У больных, перенесших резекцию кишечника, в патогенезе поноса имеют значение секреторный и осмолярный механизмы. Гиперсекрецию вызывают неабсорбированные желчные кислоты, а повышение осмотического давления -жирные кислоты и другие продукты неполного гидролиза.

Важным фактором развития поноса является нарушение продвижения кишечного содержимого по кишечнику. Этот процесс обеспечивается моторной функцией желудочно-кишечного тракта. Нарушение моторной активности особенно характерно для синдрома раздраженного кишечника. Более быстрому продвижению химуса способствуют слабительные и антацидные лекарства, содержащие соли магния, а также гастроинтестинальные гормоны: секретин, панкреозимин и гастрин. Медленный транзит наблюдается у больных склеродермией, при энтероэнтероанастомозах с наличием слепой петли. При гипер- и гипокинетическом поносе стул жидкий или кашицеобразный, необильный.

Гиперэкссудативный патогенез поноса связан с экссудацией воды в просвет кишки через поврежденную слизистую оболочку. Этот тип поносов наблюдается при неспецифическом язвенном колите, болезни Крона, дизентерии и других воспалительных заболеваниях кишечника. При гиперэкссудативном поносе стул жидкий, часто с кровью и гноем.

**Клинические особенности**

Клинические особенности поносов в значительной степени зависят от причины, продолжительности, тяжести и локализации поражения кишечника. Поносы могут быть острыми и хроническими.

Острый понос. Продолжительность острого поноса не превышает 2-3 нед. Этиология его в большинстве случаев связана с инфекцией.

Патогенез поноса

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Тип поноса | Патогенетические механизмы | Стул |
| 1.Гиперсекреторная диарея (повышенная секреция воды и электролитов в просвет кишки) | 1.1.Пассивная секреция1.1.1.Увеличение гидростатического давления вследствие поражения лимфатических сосудов кишечника (лимфангиоэктазия, лимфома, амилоидоз, болезнь Уиппла)1.1.2.Увеличение гидростатического давления вследствие правожелудочковой недостаточности1.2.Активная секреция1.2.1.Секреторные агенты, связанные с активацией системы аденилатциклаза-цАМФ1.2.1.1.Желчные кислоты1.2.1.2.Жирные кислоты с длиной цепью1.2.1.3.Бактериальные энтеротоксины (холерный, кишечной палочки, термолабильный)1.2.2.Секреторные агенты, связанные с другими внутриклеточными вторичными мессенджерами1.2.2.1.Слабительные (бисакодил, фенофталеин, касторовое масло)1.2.2.2.ВИП, глюкагон, простогландины, серотонин, кальцитонин, субстанция Р1.2.2.3.Бактериальные токсины (стафилококк, клостридиум перфрингенс и др.) | ОбильныйВодянистый |
| 2.Гиперосмолярная диарея (сниженная абсорбция воды и электролитов) | 2.1.Нарушение переваривания и всасывания2.1.1.Нарушение всасывания (глютеновая энтеропатия, ишемия тонкой кишки, врожденные дефекты абсорбции)2.1.2.Нарушение мембранного пищеварения (дисахаридазная недостаточность и др.)2.1.3.Нарушения полостного пищеварения2.1.3.1.Дефицит панкреатических ферментов (хронический панкреатит, рак поджелудочной железы)2.13.2.Дефицит желчных солей (механическая желтуха, болезни и резекция подвздошной кишки)2.2.Недостаточное время контакта химуса с кишечной стенкой2.2.1.Резекция тонкой кишки2.2.2.Энтероэнтероанастомоз и межкишечный свищ | Полифе-калия,стеато-рея |
| 3.Гипер- и гипокинетическая диарея (повышенная или замедленная скорость продвижения кишечного содержимого | 3.1.Повышенная скорость продвижения кишечного содержимого3.1.1.Неврогенная стимуляция (синдром раздраженного кишечника, диабетическая энтеропатия)3.1.2.Гормональная стимуляция (серотонин, простагландины, секретин, панкреозимин)3.1.3.Фармакологическая стимуляция (слабительные антрохинонового ряда, изофенин, фенолфталеин)3.2.Замедленная скорость продвижения кишечного содержимого3.2.1.Склеродермия (сочетается с синдромом бактериального обсеменения)3.2.2.Синдром слепой петли |  |
| 4.Гиперэкссудативная диарея (“сброс” воды и электролитов в просвет кишки) | 4.1.Воспалительные болезни кишечника4.2.Кишечные инфекции с цитотоксическим действием (дизентерия, сальмонелез)4.3.Ишемическая болезнь тонкой и толстой кишок4.4.Энтеропатия с потерей белка | Жидкий, необиль-ный,слизь,кровь |

**Опухоли АПУД-системы**

Клетки АПУД-системы – это гормонально-активные нейроэндокринные клетки, которые обладают универсальными свойствами поглощать предшественники аминов, декарбоксилировать их и синтезировать амины, необходимые для построения и функционирования регуляторных пептидов – amine precursor uptake and decarboxylation (APUD) cells. Опухоли АПУД-системы могут быть доброкачественные (апудомы) и злокачественные (апудобластомы).

Общая характеристика опухолей АПУД-системы

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Опухоль | Происхождение | Первичный гормональ-ный эффект | Характерные клинические симптомы | Растространенность | Злокачест-венность, % |
| Гастринома | G-клетки | гиперсекреция соляной кислоты | множественные пептические язвы, рефрактерные к терапии, понос, стеаторея | 1:2 000 000 | 60-80 |
| Соматостатинома | D-клетки | ингибиция секреции инсулина, гастрина, серотонина, пнкреатического полипептида | сахарный диабет, понос, стеаторея, камни в желчных протоках, ангастринемия, похудание | 1:4 000 000 | 90 |
| Глюкагонома | A-клетки | гликогенолитическое и липолитическое действие | сахарный диабет, кожные высыпания, венозный тромбоз, анемия, понос, похудание | 1:20 000 000 | 60 |
| Випома | D1-клетки | массивная секреция жидкости и электролитов тонкой кишкой | тяжелая водная диарея, гиперкалиемия, гипохлоргидрия, обезвоживание, похудание | 1:10 000 000 | 50 |
| Инсулинома | B-клетки | гипогликемия с повышением уровня инсулина | приступы гипогликемии | 1:100 000 | 10-50 |
| Карциноид | энтерохромафинные клетки | гиперпродукция инсулина, усиление моторики | приливы крови к лицу и туловищу, понос, бронхоконстрикция, правосторонний фиброз эндокарда | 1:4 000 | 3-30 |

**Гастринома**. В 1955 г. на заседании Американской хирургической ассоциации H.Zollinger и E.Ellison сделали сообщение о двух больных с рецидивирующими дуоденальными пептическими язвами, выраженной гиперсекрецией соляной кислоты и островково-клеточной опухолью. В дальнейшем эта триада признаков стала называться синдромом Золленгера-Эллисона. Предполагают, что гастринома представляет собой опухоль из G-клеток поджелудочной железы, сохранившихся со времени эмбрионального развития - ацидофильные инсулоциты - α-клетки. Клетки опухоли продуцируют гастрин, который стимулирует секрецию соляной кислоты париетальными клетками, находящимися в теле и дне желудка. В слизистой желудка здорового человека имеются G-клетки, продуцирующие гастрин, гиперплазия и гиперфункция которых может приводить к проявлениям синдрома Золленгера-Эллисона.

У 80% больных гастриномы локализуются в поджелудочной железе, у 15% - в стенке двенадцатиперстной кишки , у 5% - за пределами кишечника (желудок, печень, селезенка). Мультифокальный рост опухоли наблюдается в 60% случаев. Опухоли могут иметь малые размеры и в 50% случаев не выявляются при операции. Почти в 40% случаев к моменту установления диагноза гастриномы дают метастазы. Среди 1000 больных дуоденальными язвами один имеет гастриному. Чаще гастринома встречается у мужчин.

В большинстве случаев выявляются дуоденальные язвы, реже определяется желудочная локализация язв.

Особенности язв при синдроме Золленгера-Эллисона: множественные, резистентные к терапии, сочетающиеся с диареей, постбульбарные, рецидивирующие после оперативного лечения, с семейным анамнезом, сочетающиеся с гиперкальциемией (возможна МЭН-1), базальная секреция более 15 ммоль/ч или 5 ммоль/ч после частичной резекции желудка, рентгенологические или эндоскопические признаки гипертрофии складок слизистой оболочки желудка.

Важнейший лабораторный диагностический признак гастриномы - повышение уровня гастрина в сыворотке крови при радиоиммунологическом определении. Содержание гастрина при синдроме Золленгера-Эллисона возрастает до 200-10000 нг/л (норма - менее 150 нг/л). Если содержание гастрина повышено неотчетливо, для дифференциальной диагностики гастриномы и гиперфункции G-клеток желудка используют провокационный тест с внутривенным введением кальция (5 мг/кг в час в течение 3 час) или секретина (3 ед/кг в час). Тест считается положительным, если содержание гастрина в сыворотке крови повышается в 2-3 раза по сравнению с базальным уровнем. При обычных дуоденальных язвах после введения секретина происходит, наоборот, некоторое понижение уровня гастрина, а после глюконата кальция повышение уровня гастрина незначительное. Применение теста со стандартизированной пищей (30 г белков, 20 г жиров и 25 г углеводов) не изменяет превоначальную концентрацию гастрина у больных с гастриномой, в то время как у пациентов с обычными язвами наблюдается повышение его концентрации.

Установить точную локализацию гастриномы при помощи УЗИ, ЯМР и КТ удается примерно у 15-30% больных при размере опухоли до 1 см и у 80-90% больных при размере опухоли более 2 см. Метастазирование происходит обычно в печень.

Лечение гастриномы: хирургическое (радикальное удаление опухоли, а при невозможности - тотальная гастрэктомия) или консервативное (H2-блокаторы в больших дозах). Пятилетняя выживаемость после установления диагноза (даже при наличии метастазов в печени) - 50-80%. Пятилетняя выживаемость при радикальных операциях достигает 70-80%. Смерть обычно наступает от осложнений язв.

При малигнизации гастриномы и наличии метастазов проводят химиотерапию стрептозотоцином и 5-фторурацилом, в последние годы весьма эффективным дополнением является применение соматостатина (октреотида), который не только тормозит образование гастрина и соляной кислоты, но и способствует регрессии опухоли и ее метастазов.

**Карциноид** - наиболее часто встречающаяся опухоль АПУД-системы. Карциноидные опухоли происходят из энтерохроматофинных клеток и могут встречаться почти во всех органах, но наиболее часто обнаруживается в желудочно-кишечном тракте. Карциноид составляет около 5% всех опухолей желудочно-кишечного тракта. Локализация опухоли: в 55% - в червеобразном отростке, в 30% - в тонкой кишке, в 5% - в желудке, в 3% - в толстой кишке, 7% - в других органах (поджелудочная железа, бронхи и др.). В зависимости от эмбрионального происхождения опухоли возможна в большей или меньшей степени продукция серотонина.

Клиническая картина обусловлена **карциноидным синдромом**, который включает следующие составляющие:

* **диарея**
* **приливы в области лица, шей, груди**
* **бронхоспазм**
* **правостороннее поражение сердца.**

Проявления карциноидного синдрома зависят от продукции серотонина. Возможны бессимптомные опухоли, которые являются находкой, например, при аппендэктомии. Метастазирование карциноида сопровождается развитием карциноидного синдрома.

Лабораторным методом диагностики является определение повышенной концентрации 5-оксииндолуксусной кислоты (метаболит серотонина) в моче.

Верификация диагноза гистологическая при исследовании операционного или биопсийного препарата.

Лечение консервативное и хирургическое.

Больные не должны потреблять продукты, содержащие много серотонина: бананы, ананасы, киви, грецкие орехи и др. Используют антагонисты серотонина: ципрогептадин (перактин) 4 мг 3-4 раза в сутки, или метисергид (сансерт) в начальной дозе 2 мг 3-4 раза в сутки. Октреотид (сандостатин) для купирования карциноидного синдрома вводят подкожно в суточной дозе 0,2-0,6 мг (по 0,1-0,2 мг 2-3 раза в день). Неэффективность данного лечения, выделение с мочой более 150 мг в сутки 5-оксииндолуксусной кислоты или развитие карциноидного поражения сердца является показанием к химиотерапии стрептозотоцином (500 мг на 1 м2 поверхности тела) и 5-фторурацилом (40 мг на 1 м2) в течение 5 дней. Циклы повторяют с интервалами 6 нед.

Опухоли диаметром менее 1 см можно удалять локально. Радикально удаляют всю пораженную область (гемиколэктомия, субтотальная гастрэктомия) обычно при диаметре карциноида более 2 см. При наличии метатстазов в печени выполняют резекцию пораженного сегмента или энуклеацию узла опухоли. После операции по поводу карционоида может развиться карциноидный криз, сопровождающийся сердечно-сосудистой недостаточностью, парезом желудка и кишечника и другой симптоматикой. Успешно купировать карциноидный криз можно внутривенным введением 0,1-0,5 мг сандостатина.

**Множественные эндокринные неоплазмы (МЭН)**

МЭН-1 (синдром Вермера): доброкачественные опухоли передней доли гипофиза, гиперплазия (аденома) паращитовидных желез, множественные доброкачественные и злокачественные опухоли островковых клеток поджелудочной железы, карциноидные опухоли. Клинически характеризуется сочетанием признаков гиперпаратиреоза и синдрома Золленгера-Эллисона. В 2/3 случаев заболевание протекает малосимптомно, диагностика основывается на результатах биохимического исследования (гиперкальциемия на фоне низкого или нормального уровня фосфора, повышение уровня паратгормона) и наличии осложнений в результате гиперкальциемии (МКБ, нефрокальциноз, поражение костей). Лечение начинают с паратэктомии.

МЭН-2 (синдром Сиппла): медуллярная карцинома щитовидной железы, феохромоцитома, гиперплазия (аденома) паращитовидной железы.

МЭН-3 (синдром Горлина): медуллярная карцинома щитовидной железы, феохромоцитома, множественный диффузный нейроматоз слизистых оболочек, “марфаноидная” структура тела.

**Литература**

1. Белоусов А.С. Дифференциальная диагностика болезней органов пищеварения. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина. - 1984. - 288 с.
2. Бельмер С.В. Целиакия //Русский медицинский журнал. - 1996. - №3. - С.188-191.
3. Гребенев А.Л., Мягкова Л.П.. Болезни кишечника (современные достижения в диагностике и терапии). – М.: Медицина, 1994. – 400 с.
4. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Диагностика и лечение хронических болезней органов пищеварения. - М.:Медицина, 1990. - 384 С.
5. Златкина А.Р. Лечение хронических болезней органов пищеварения. - М.: Медицина, 1994. - 336 с.
6. Калинин А.В. Клиническая картина, диагностика и лечение опухолей АПУД-системы //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – №3. – С.36-41.
7. Мягкова Л.П. Мальабсорбция //Русский медицинский журнал. - 1996. - №3. - С.183-187.
8. Окороков А.Н. Лечение болезней внутренних органов: Практ. Руководство: В 3 т. Т. 1. - 2-е изд., перераб. и доп. - Мн.: Выш.шк., Белмедкнига, 1997.
9. Руководство по гастроэнтерологии: В трех томах /Под общей редакцией Ф.И.Комарова и А.Л. Гребенева. Т.2. Болезни пищевода и желудка /Ф.И.Комаров, А.Л. Гребенев, А.А.Шептулин и др.: Под ред.Ф.И.Комарова, А.Л. Гребенева, А.А.Шептулина. - М.: Медицина, 1995. - С.171-463.
10. Фролькис А.В. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта. - Л.:Медицина, 1991.