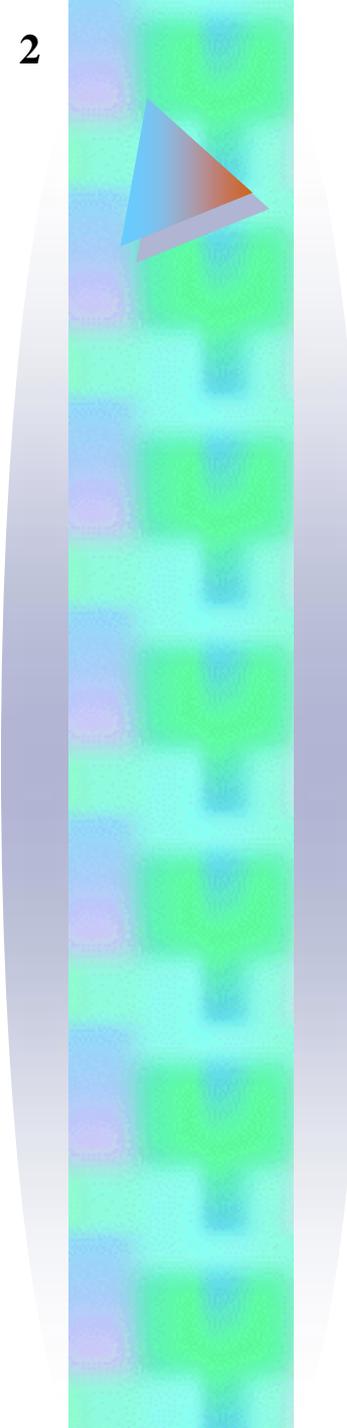


Нарушение функций кишечного эпителия как причина псориаза. Режим Пегано.

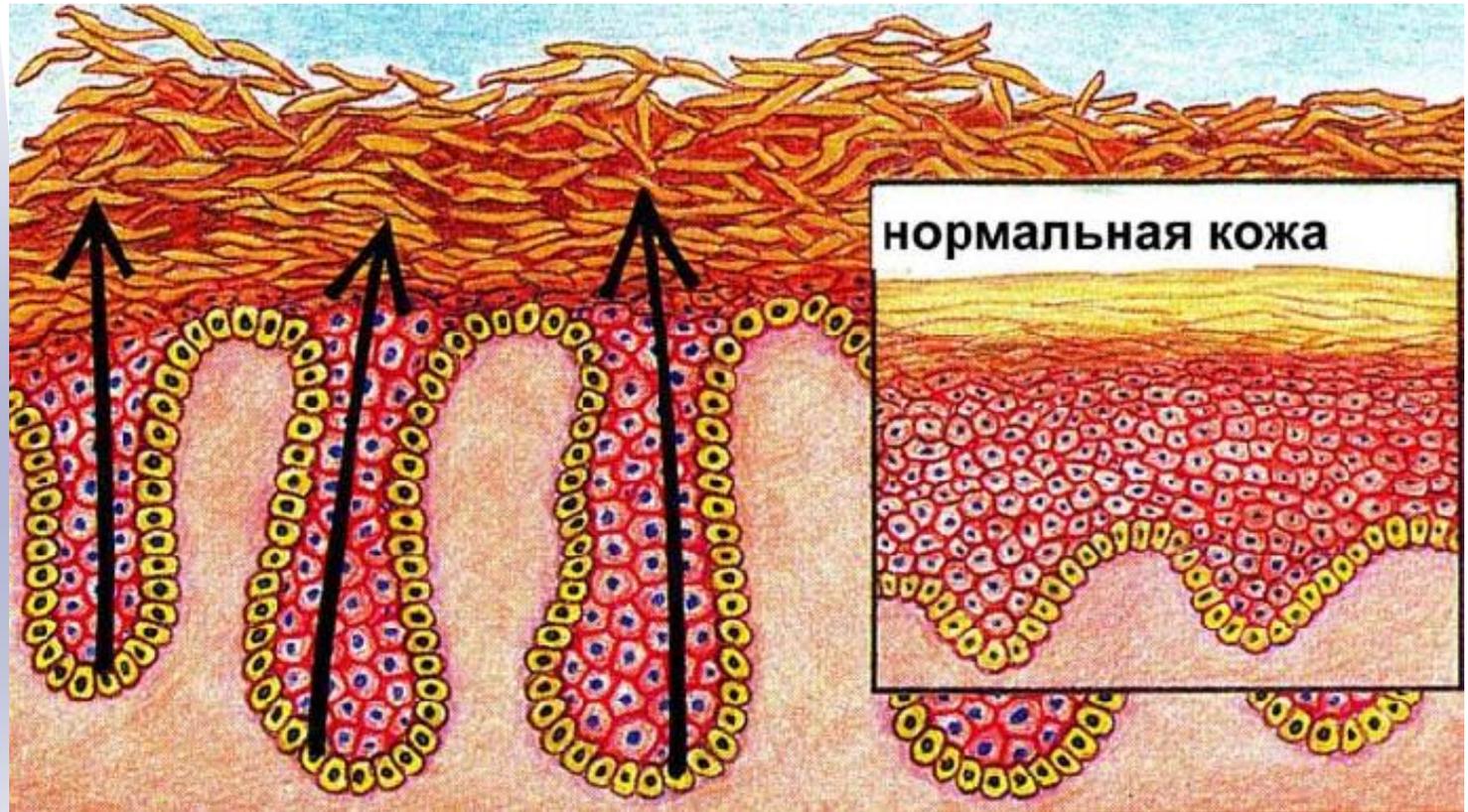
Часть А.

**Короткий Н. Г., заведующий кафедрой
кожных и венерических болезней
РГМУ, д.м.н., профессор, член-корр.
РАЕН**

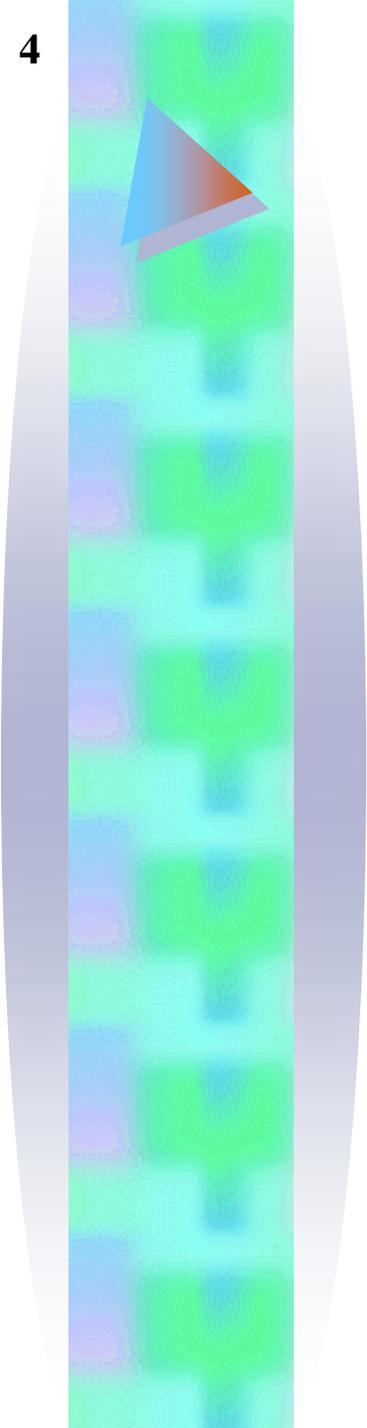


Кожа состоит из нескольких слоев. Более глубокий слой называется дермой и включает кровеносные сосуды, железы, нервы и т. д. Поверхностный слой называется эпидермисом. В самом нижнем базальном слое эпидермиса производятся его новые клетки, которые, постепенно меняясь, мигрируют наружу, чтобы превратиться в клетки самого верхнего рогового слоя эпидермиса. На это им требуется около двух недель. И еще две недели в качестве клеток роговического слоя, чтобы постепенно отмереть и отслоиться. Итого 4 недели или 28 дней. К этому моменту созревшие новые клетки уже готовы заменить отмирающие. При псориазе процесс нарушается – новые клетки производятся, мигрируют наружу (не будучи к этому готовыми) и отмирают в авральном, ускоренном порядке – за 3–4 дня.

Эпидермис при псориазе и в норме

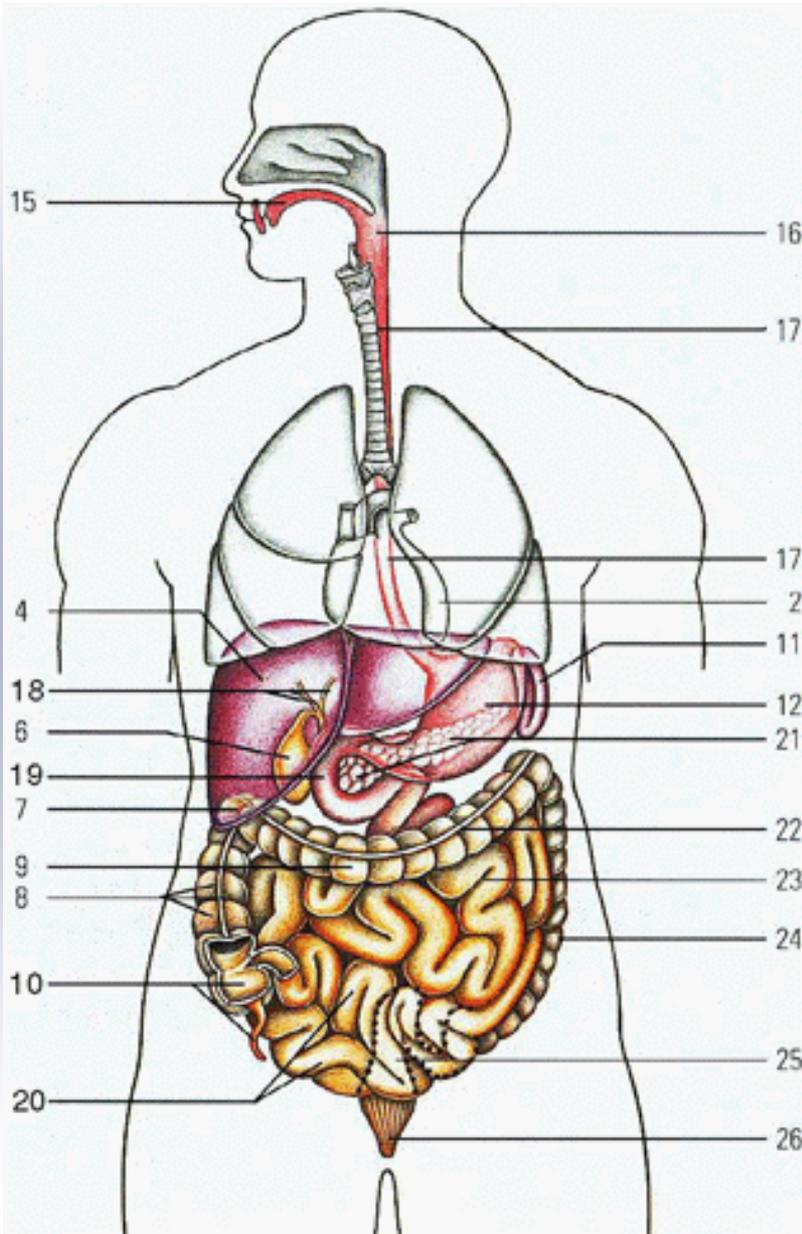


Рост высоты сосочков дермы приводит к увеличению толщины дермо–эпидермальной области. Стрелки показывают направление интенсивной пролиферации клеток эпидермиса.

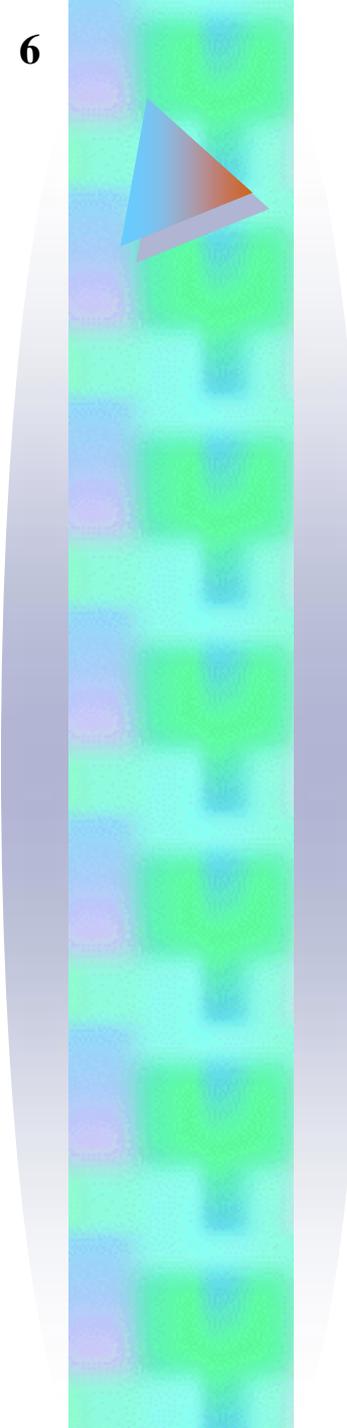


Система пищеварения расположена главным образом в брюшной полости. Печень, желудок и поджелудочная железа находятся в верхней части полости. Желудок через привратниковую часть выходит начальную часть тонкой кишки - двенадцатиперстную (19 - Duodenum). Последующая часть тонкой кишки называется тощей кишкой (23 - jejunum), конечная – подвздошной кишкой (20 - ileum). Толстая кишка образует вокруг петель тонких кишок своего рода гирлянду. В малом тазу толстая кишка переходит в прямую кишку (26) и заканчивается заднепроходным каналом (Anus).

Система пищеварения

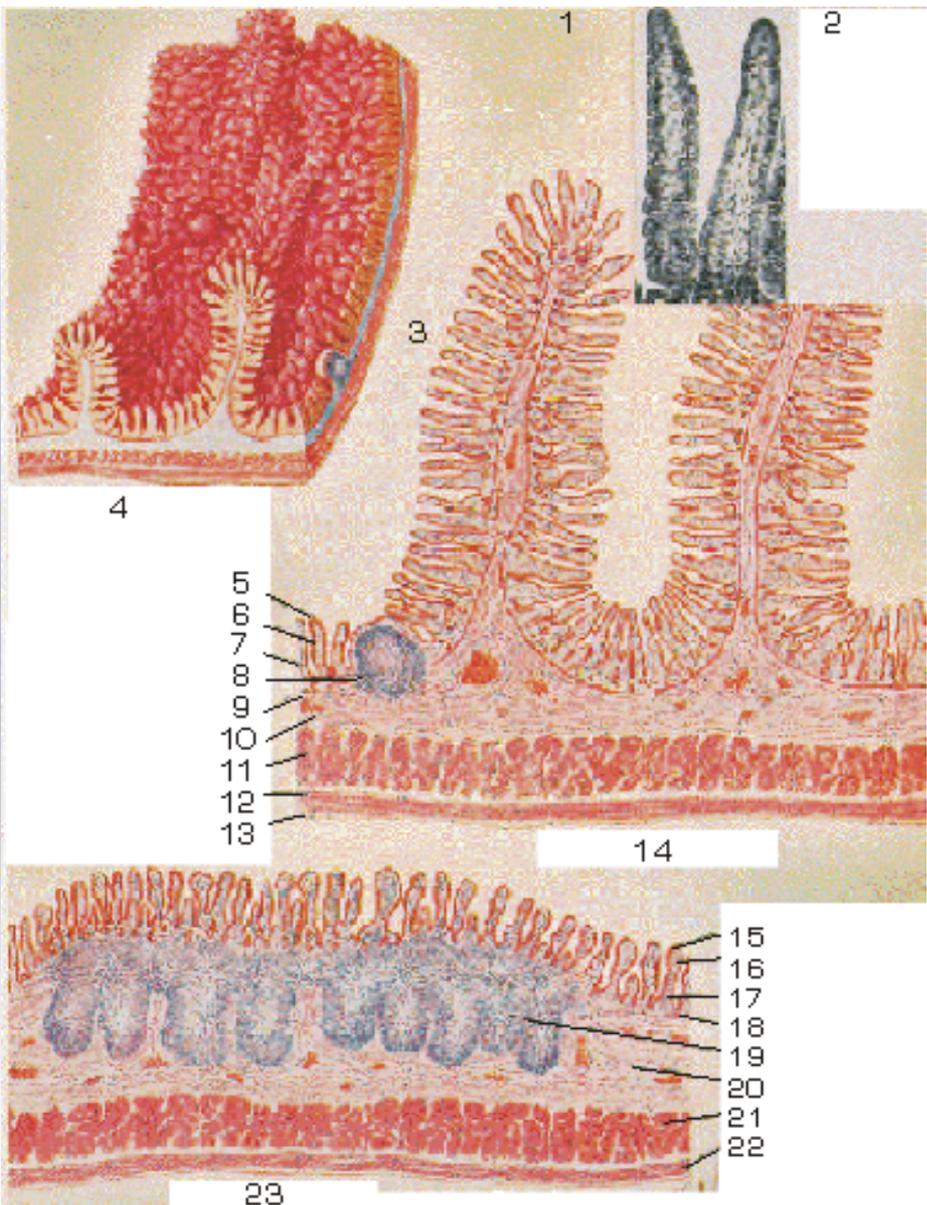


4. Печень;
6. Желчный пузырь;
8. Восходящая часть толстой кишки;
9. Поперечно-ободочная кишка;
10. Слепая кишка;
11. Селезенка;
12. Желудок; 15. Полость рта;
16. Глотка; 17. Пищевод;
18. Желчные протоки;
19. Двенадцатиперстная кишка (верхняя часть тонкой)
20. Подвздошная кишка; (нижняя часть тонкой)
21. Поджелудочная железа;
22. Толстая кишка
23. Тощая кишка (средняя часть тонкой);
24. Нисходящая кишка;
25. Сигмовидная кишка;
26. Прямая кишка

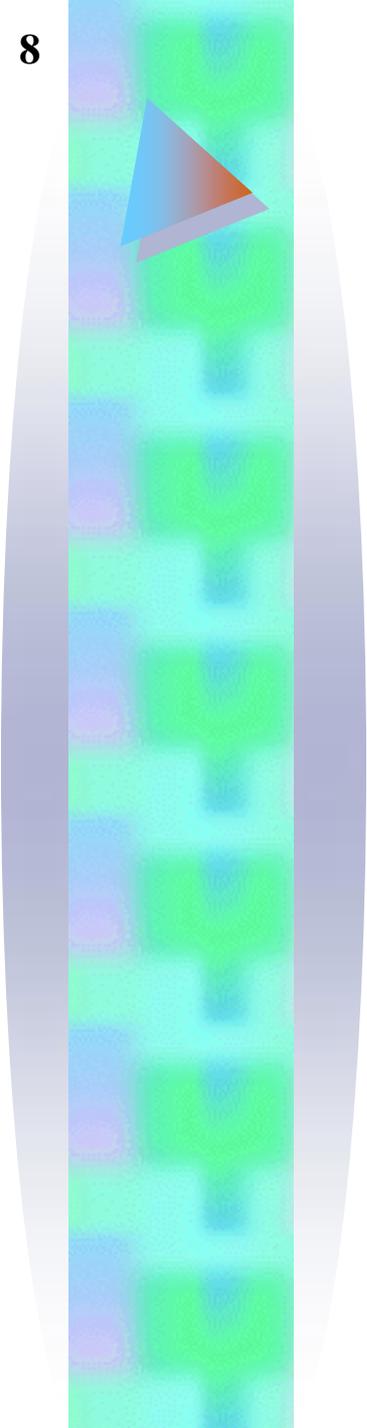


Длина тонкой кишки составляет около 5 м; изнутри она выстлана маленькими, похожими на пальчики ворсинками, покрытыми еще более мелкими микроворсинками. Увеличение площади поверхности в тонкой кишке по сравнению с гладкой поверхностью за счет складок - в 3 раза, за счет ворсинок - еще в 10 раз, за счет микроворсинок - еще в 20 раз, тем самым суммарное увеличение поверхности - в 600 раз. Благодаря складкам, ворсинкам и микроворсинкам поверхность всасывания тонкой кишки возрастает до 350 кв. м. В сутки ворсинки могут переработать до 12 л содержимого кишечника, пищи, воды и секретов. Всасывание питательных веществ осуществляется путем их транспортировки через клетки ворсинок (энтероциты) в поток крови или лимфы.

Стенки и эпителий тонкой кишки

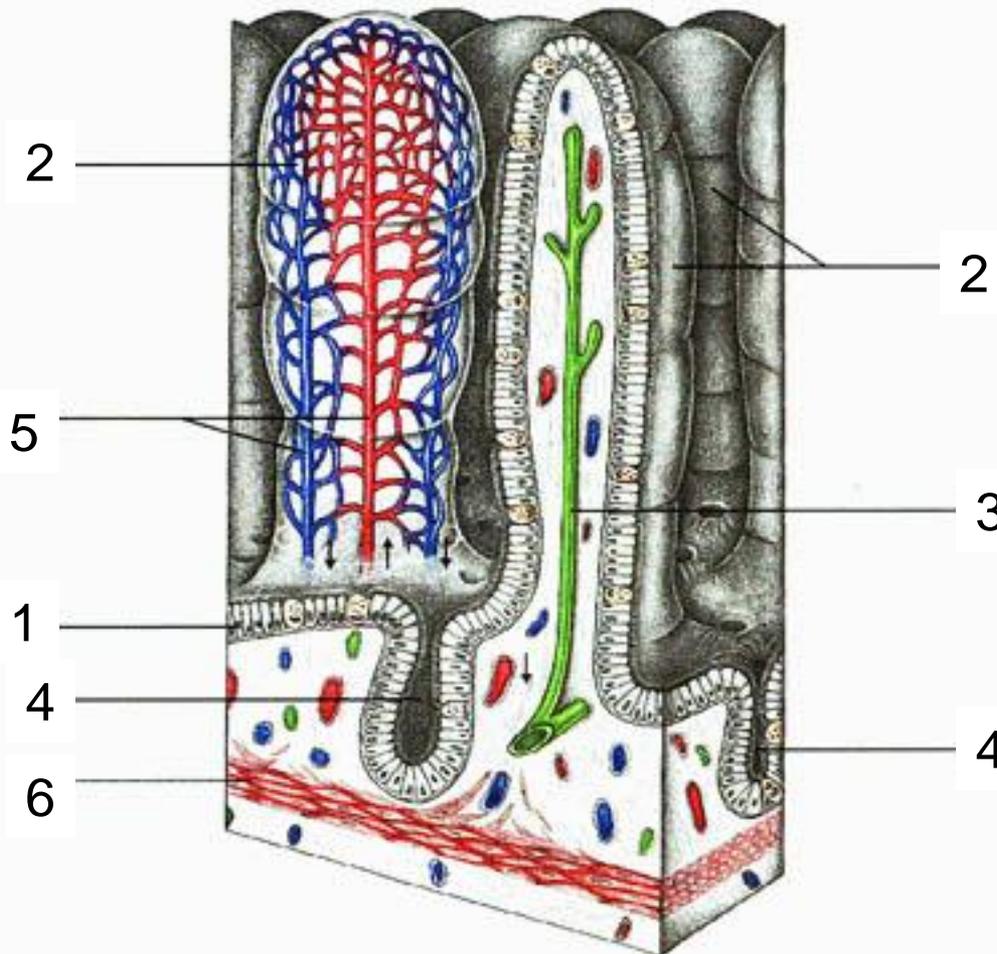


- 3. Складка, покрытая ворсинками
- 4. Вид стенки тощей кишки
- 5. Эпителий; 6. Ворсинка
- 7. Лимфатический капилляр
- 8. Лимфоидный узелок
- 9. Слизистая оболочка
- 10. Подслизистая основа
- 11. Круговая мышца
- 12. Продольная мышца
- 13. Серозная оболочка
- 14. Оболочка тощей кишки
- 15. Эпителий; 16. Ворсинка
- 17. Лимфатический капилляр
- 18. Слизистая оболочка



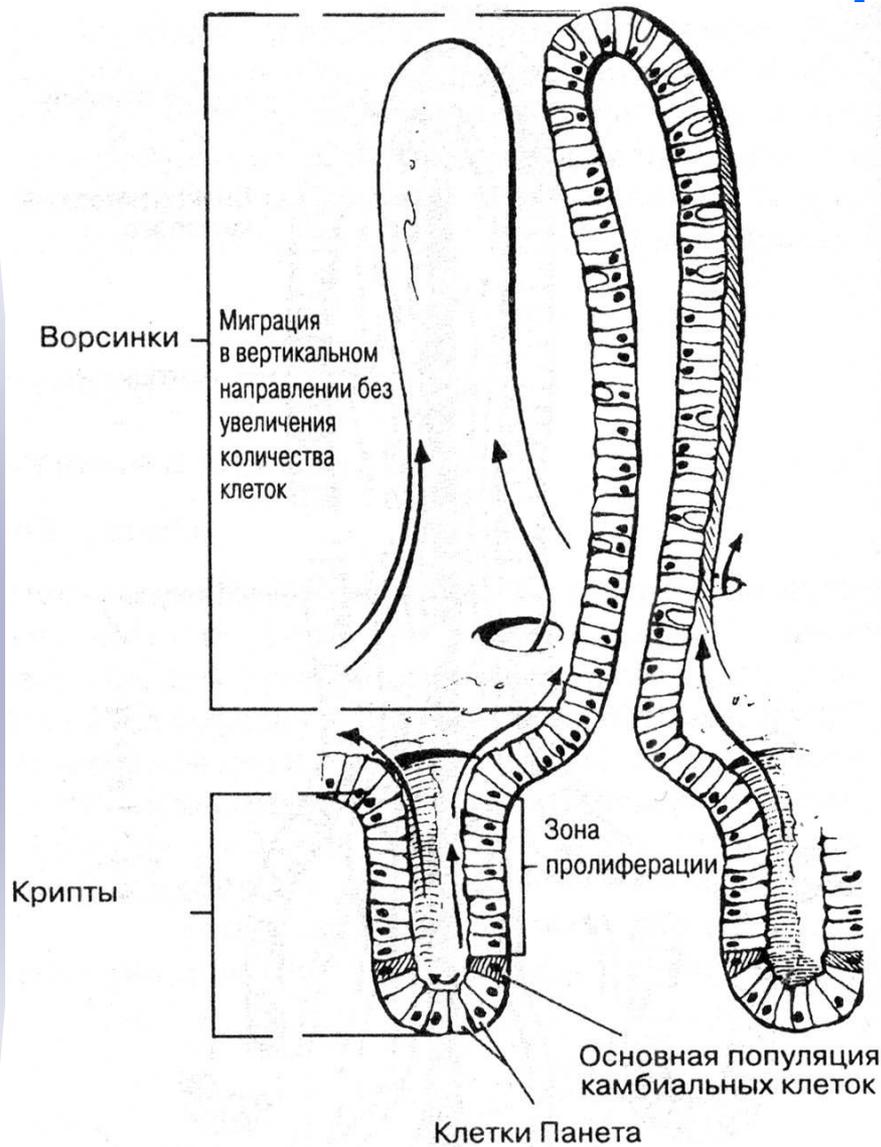
Каждая ворсинка содержит сеть кровеносных сосудов и лимфатический сосуд (3). Между ворсинок в эпителии тонкой кишки имеются крипты (4) – места рождения энтероцитов. Энтероциты сразу после рождения неполноценны, по мере перемещения наверх созревают и становятся полноценными.

Строение ворсинки

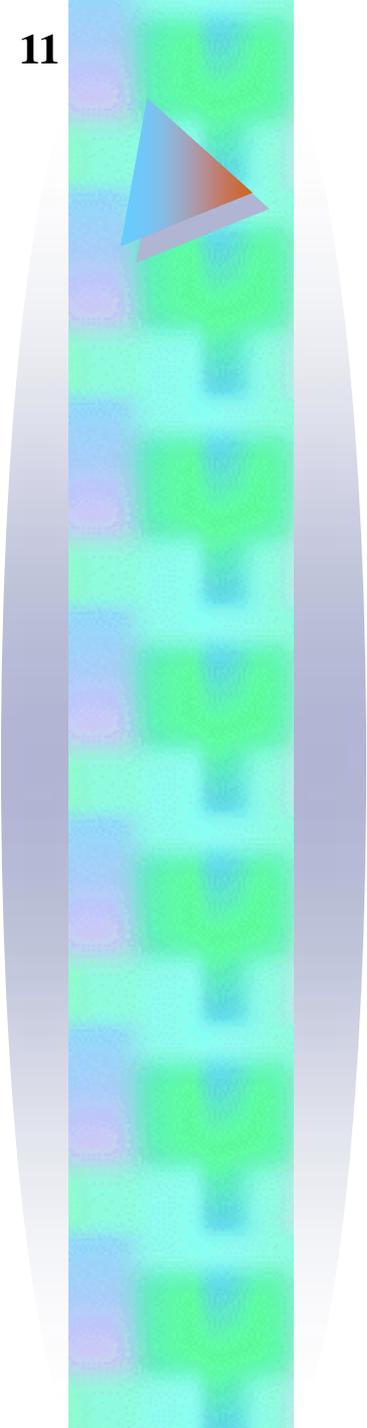


1. Кишечные клетки (однослойный эпителий)
2. Ворсинки
3. Центральный лимфатический сосуд
4. Крипты (железы Либеркюна)
5. Кровеносные сосуды ворсинки: вены (синие); артерии (красные)
6. Мышечный слой слизистой оболочки

Жизнь энтероцитов

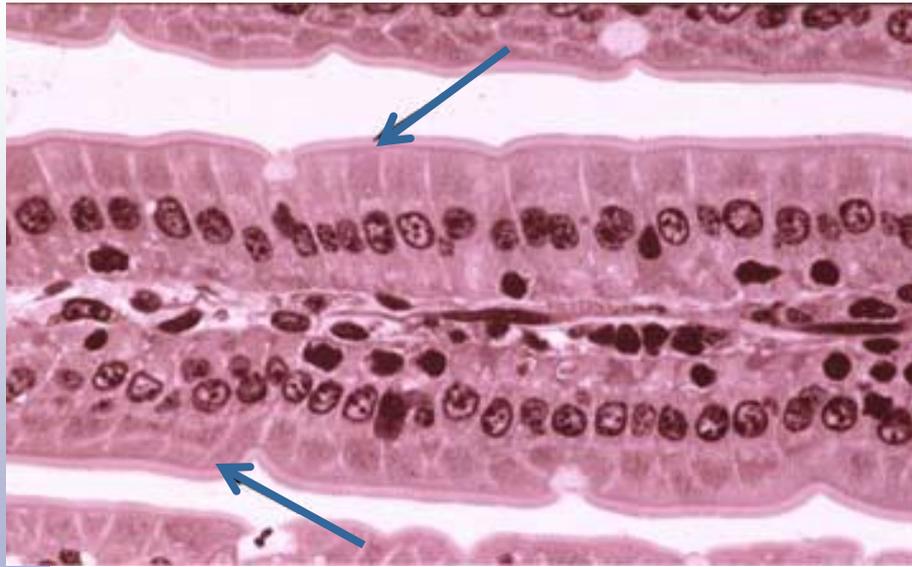


Энтероциты живут 3-7 дней, продвигаясь из крипт (зоны пролиферации) к верху ворсинок. По мере продвижения вверх они созревают и начинают вырабатывать все необходимые для пищеварения и адсорбции ферменты. Достигая верха они слущиваются и заменяются новыми.

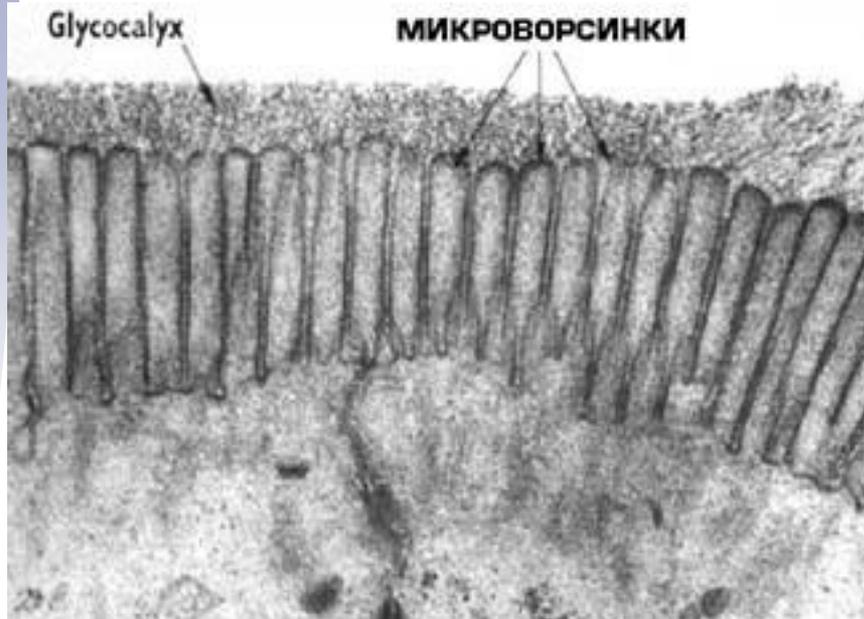


На апикальном (обращенном наружу) участке своей мембраны энтероцит (рис. А) покрыт микроворсинками (рис. В), которые усиливают переваривание и увеличивают всасывательную поверхность тонкой кишки. Энтероциты тесно соединены друг с другом, так что практически вся абсорбция проходит в микроворсинках, а не через межклеточное пространство.

Ворсинка и микроворсинки



А. Срез ворсинки, состоящей в основном из энтероцитов (отмечены стрелками). (Электр. микроскоп.)



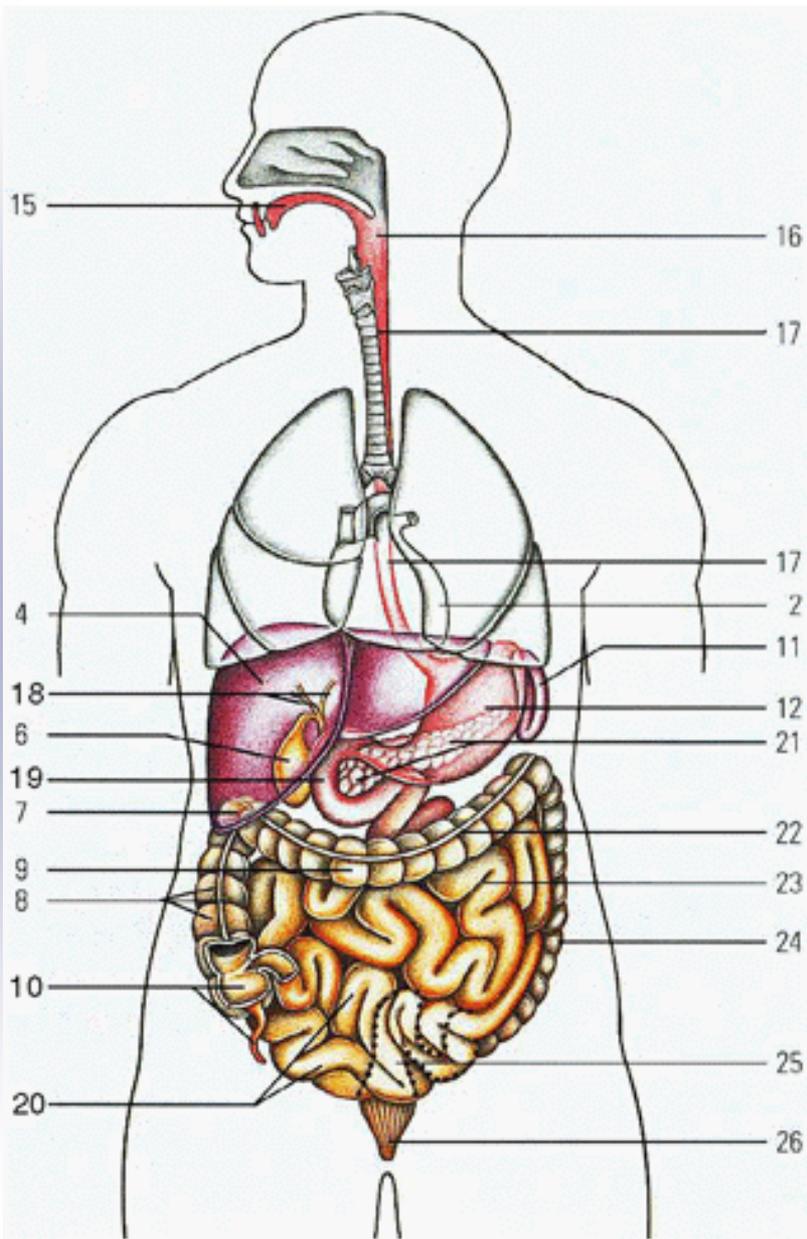
В. Участок, отмеченный верхней стрелкой на рис.А, увеличен в 20 раз. Апикальный участок каждого энтероцита плотно покрыт микроворсинками (Электр. микроскоп.)



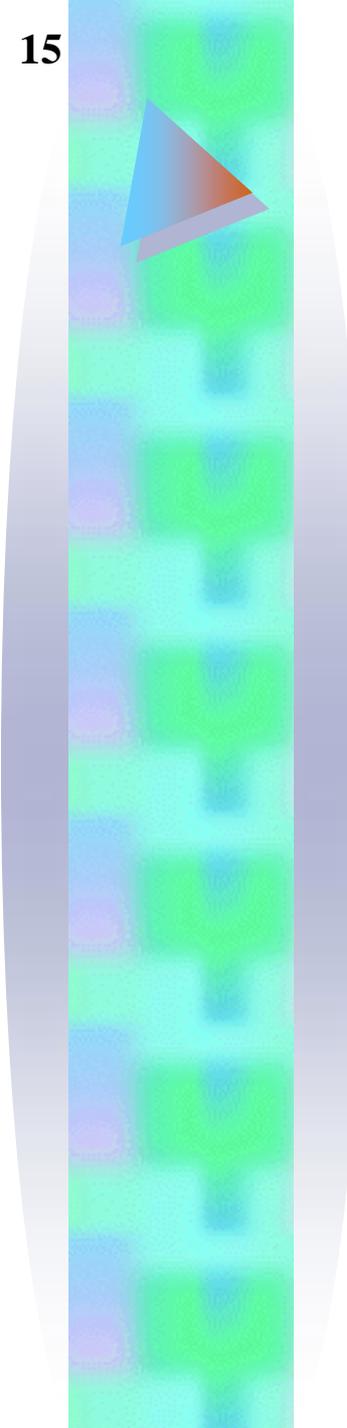
Все начинается с жевания в полости рта (15), при котором пища измельчается, повышается общая площадь ее поверхности. Жевание необходимо для эффективной химической обработки пищи в желудке (12). При этом слюна смачивает пищевой комок, что облегчает глотание. Компоненты слюны участвуют в переваривании углеводов. Затем пища через пищевод (17) поступает в желудок (12). В желудке она подвергается механической и химической обработке, превращаясь в гомогенную жидкую массу – химус. Для этого выделяется соляная кислота и желудочный сок. Желудок выполняет функции накопления и перемешивания пищи. Белки, жиры и углеводы перевариваются разное по длительности время в желудке (принципы раздельного питания основаны именно на этом факте). По мере своей готовности к дальнейшему перевариванию и всасыванию химус через привратник поступает в верхний отдел тонкой кишки - двенадцатиперстную кишку (ДПК) (19). Через желчный проток в ДПК поступает желчь, необходимая для всасывания жиров. Через специальный проток в ДПК выделяется секрет поджелудочной железы (21), содержащий ферменты, гидролизующие белки, жиры и крахмал. Процесс всасывания в основном происходит в тонкой кишке (19, 20, 23). По мере прохождения химуса через тонкую кишку осуществляется пристеночное пищеварение.

В этом активно участвует пристеночная микрофлора, образующая вместе со слизью, выделяемой кишечными железами, биопленку. В норме эта биопленка весьма тонка или вообще отсутствует в верхних отделах тонкого кишечника (1000/мл), но по мере приближения к толстой кишке (10^{12} /мл в толстой кишке) становится значимей как в качественном так и в количественном отношении. Концентрация ферментов и транспортеров больше в начальном отделе тонкой кишки (двенадцатиперстная и тощая кишка), чем в подвздошной кишке, однако специфические рецепторы для всасывания отдельных веществ, например витамина B_{12} , есть только в подвздошной кишке.

Процесс пищеварения



4. Печень;
6. Желчный пузырь;
8. Восходящая часть толстой кишки;
9. Поперечно-ободочная кишка;
10. Слепая кишка;
11. Селезенка;
12. Желудок;
15. Полость рта;
16. Глотка;
17. Пищевод;
18. Желчные протоки;
19. Двенадцатиперстная кишка (верхняя часть тонкой)
20. Подвздошная кишка; (нижняя часть тонкой)
21. Поджелудочная железа;
22. Толстая кишка
23. Тощая кишка (средняя часть тонкой);
24. Нисходящая кишка;
25. Сигмовидная кишка;
26. Прямая кишка



Среднее потребление жидкости составляет около 2 литров в сутки, тогда как через тонкую кишку проходит около 9 л жидкости.

Основное всасывание (около 8,5 л) происходит в тонкой кишке, около 0,5 л доходит до толстой кишки. Всасываемая вода затем вновь поступает в ЖКТ со слюной, желудочным и кишечным соком, соком поджелудочной железы и желчью, а затем всасывается вновь и т.д. (Рис. из Хендерсон Дж. М. Патофизиология органов пищеварения. "Бином" и "Невский диалект". 1999)

Суточный баланс жидкостей в ЖКТ

Поступление
воды 2000 мл/сут



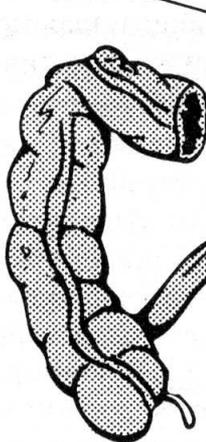
Слюна 1500 мл/сут

Желчь
500 мл/сут

Желудочная
секреция
2000 мл/сут

Сок поджелудочной
железы 1500 мл/сут

Секреция в тонкой
кишке 1500 мл/сут



Всасывание
в тонкой кишке
8500 мл/сут

Всасывание в
толстой кишке
400 мл/сут

Экскреция воды \approx 100 мл/сут

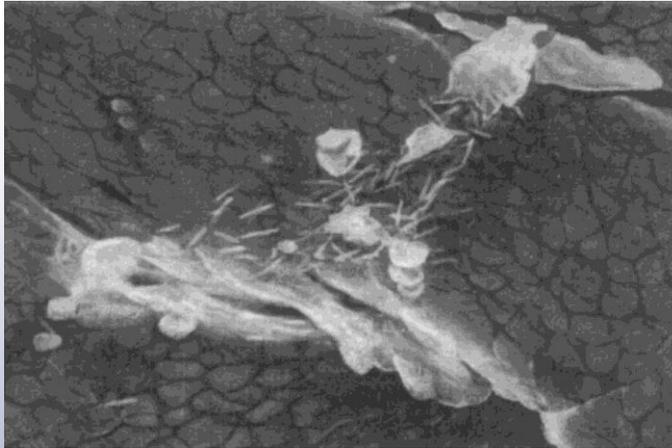
Прием внутрь	+2л
Слюна	+1,5л
Желудочный сок	+2л
Желчь	+0,5л
Сок поджелудочной железы	+1,5л
Кишечный сок	+1,5л
Всасывание в тонкой кишке	-8,5л
Всасывание в толстой кишке	-0,4л
Экскреция	-0,1л
Итого поступление / всасывание	+/-9л



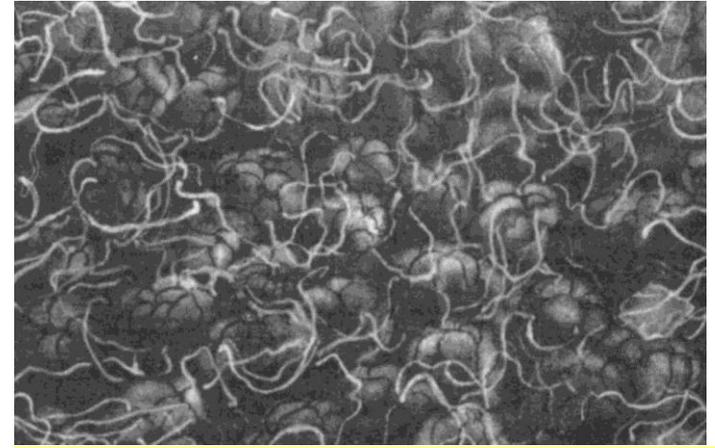
Колонизация бактерий осуществляется четко по этапам. В желудке здорового человека их практически нет, что обусловлено действием желудочного сока. Верхние отделы тонкой кишки также относительно свободны от бактерий (менее 1000/мл), Но нижние отделы тонкой кишки и, особенно, толстой кишок представляют поистине резервуар бактерий всего организма человека. Их содержание может достигать 10¹²/мл фекальных масс. ЖКТ новорожденного можно назвать стерильным, т.к. он содержит незначительное количество бактерий, проникших во время прохождения по родовым путям, но его интенсивная колонизация начинается уже в течение первых суток жизни. Малая часть микробов обитает в просвете кишечника, основная же масса образует колонии на кишечных стенках. В норме колонии покрывают эпителий непрерывной многослойной биопленкой, находясь с ним в симбиозе, плотно сцепляясь с микроворсинками. На слайде представлены электронные фотографии начальных этапов формирования такой биопленки. Толщина и плотность этой биопленки растет по мере приближения к толстой кишке. Эта биопленка обеспечивает качество пристеночного пищеварения и эффективное функционирование энтероцитов. Доказано, что от того, какой именно микробиоценоз составляет биопленку, зависит не только качество усвоения питательных веществ, сопротивляемость пищевым инфекциям, но даже длительность жизни человека.

(Фото из Шендеров Б.А. "Медицинская микробная экология и функциональное питание", Москва, Грантъ, 1998)

Формирование биопленки



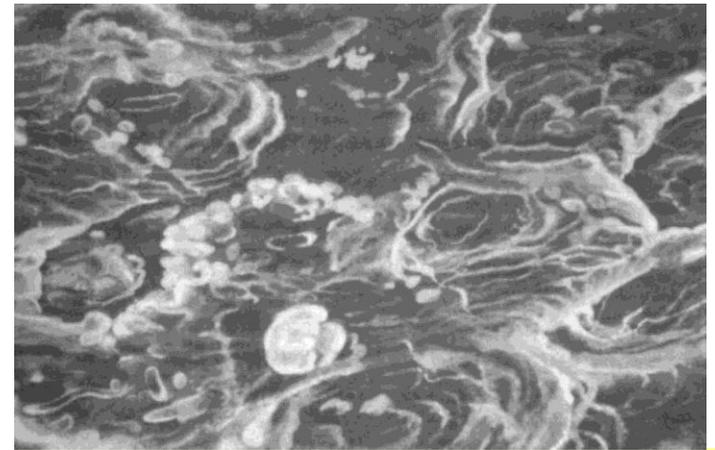
1. Случайная колонизация



2. Формирование сети из ленточных бактерий

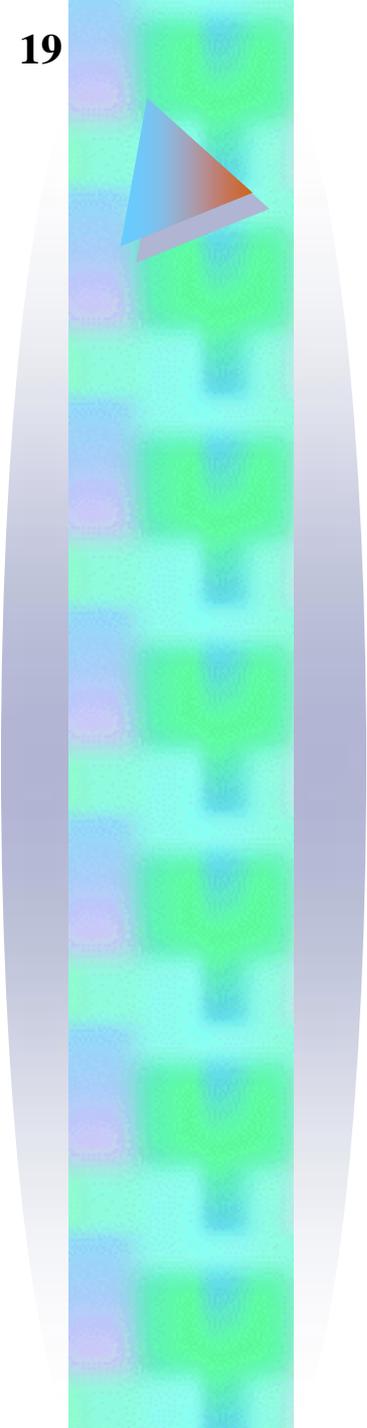


3. Фиксация палочковидных к ленточным бактериям



4. Биопленка сформирована

Темный фон – кишечный эпителий, светлые участки – бактерии и слизь.



Качество микробиоценоза кишечника младенца во многом зависит от состава молока матери, искусственных смесей, условий его пребывания и болезней. Вероятность возникновения дисбиозов у искусственников намного выше чем у детей, вскормленных матерью. И как следствие выше вероятность дерматозов. Микробиоценозы тонкого и толстого кишечника формируются в первые годы жизни. У разных людей складываются различные микробиоценозы. Это зависит от расы, питания, экологии, генетически обусловленной толерантности к тем или иным видам микробов и т.д.

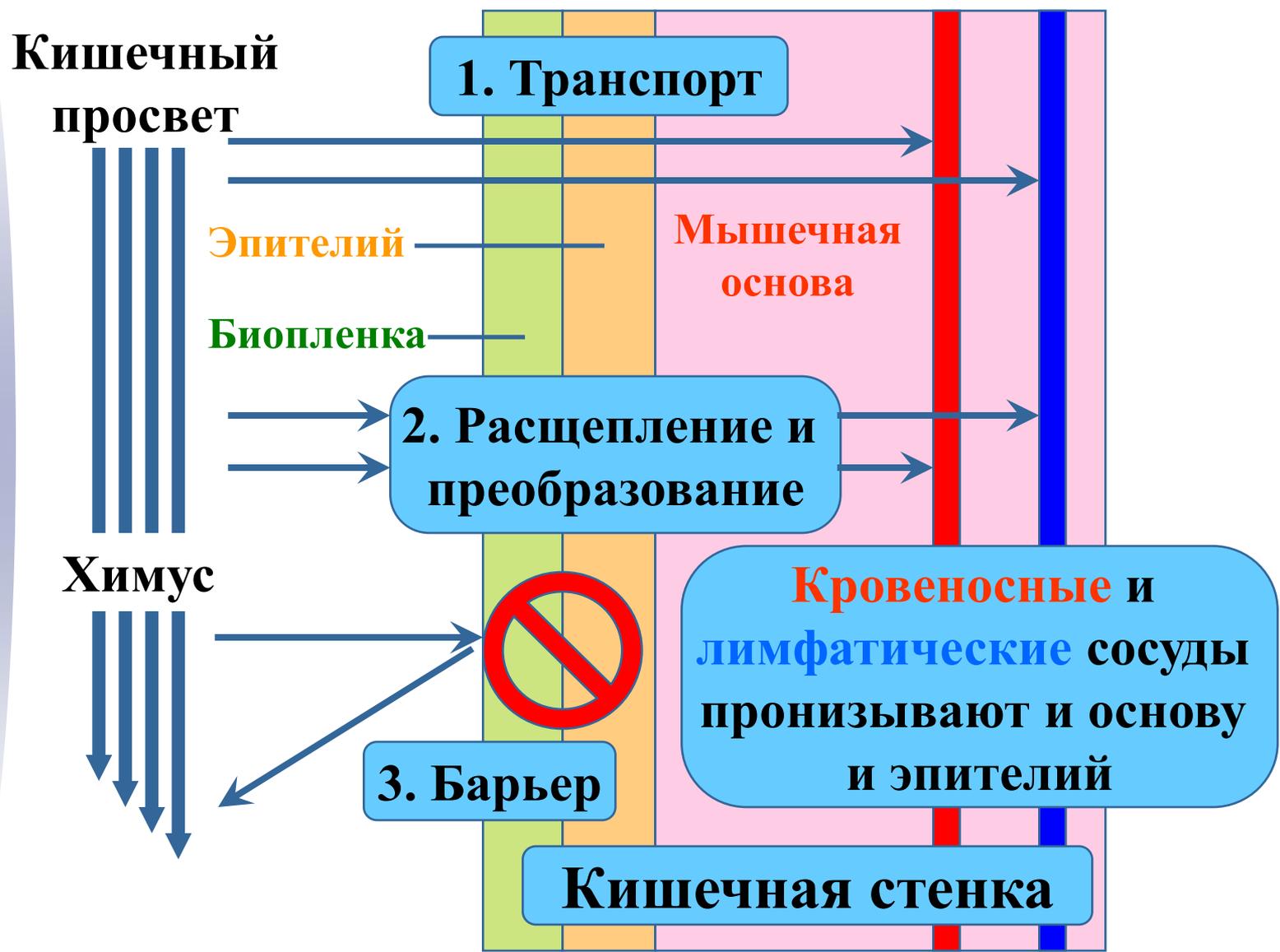
Основные виды микрофлоры тонкой кишки (в норме)

Вид	Частота обнаружения
Энтерококки	Часто
Лактобациллы	Обычно
Клостридии	Часто
Энтеробактерии	Часто
Бактероиды	Обычно
Микобактерии	Часто
Пептострептококки	Иногда

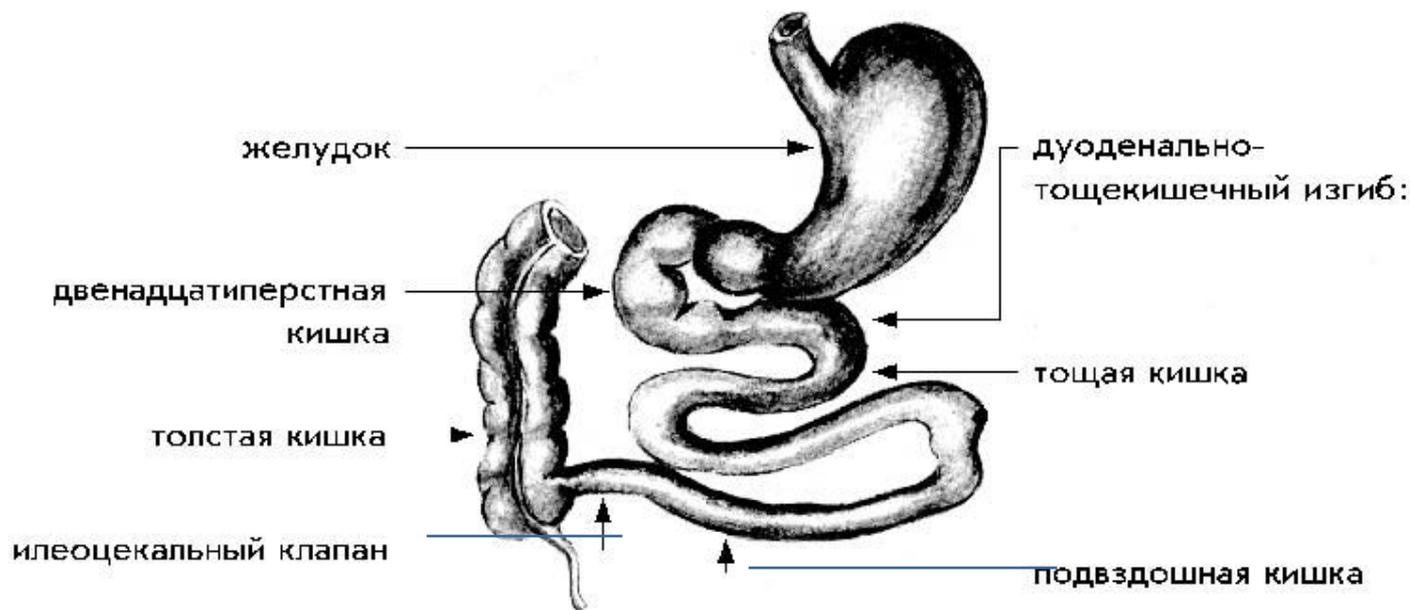


Химус движется по тонкой кишке благодаря ее перистальтической активности. Содержащиеся в нем белки, жиры и углеводы, а также другие вещества, как полезные, так и вредные (в том числе и различные микроорганизмы) благодаря разнице осмотических давлений стремятся попасть через кишечные стенки в кровеносное и/или лимфатическое русло. На этом пути их встречают энтероциты, покрытые биопленкой. Всасывание происходит благодаря множеству химических процессов. На слайде схематично изображены три основных процесса: 1) активный транспорт; 2) пристеночное пищеварение - расщепление и преобразование при участии микроорганизмов биопленки, кишечного сока, ферментов энтероцитами и последующий транспорт и 3) осуществление барьерной функции; Нарушение любого из этих процессов приводит к синдрому мальабсорбции = к неполному или, наоборот, чрезмерному всасыванию. Для каждого из основных питательных веществ может быть определена норма проницаемости (всасывательной функции) кишечника – это скорость всасывания этого вещества в единицу времени. Если проницаемость для конкретного вещества заметно отличается от нормы (неважно больше или меньше) – это свидетельствует о серьезных нарушениях всасывательной функции.

Проницаемость кишечника

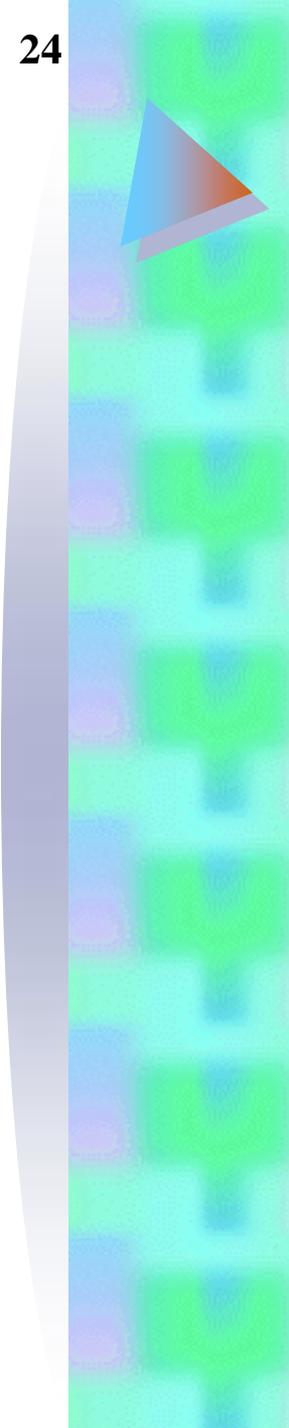


Нарушения кишечного эпителия и его функций



Исследования последних лет показали, что у **всех** больных псориазом имеются микро- и макроскопические нарушения кишечного эпителия и его функций в желудке, двенадцатиперстной, тощей и толстой кишках.

**Что это за нарушения? Из-за чего они происходят?
Как достичь их устранения?**



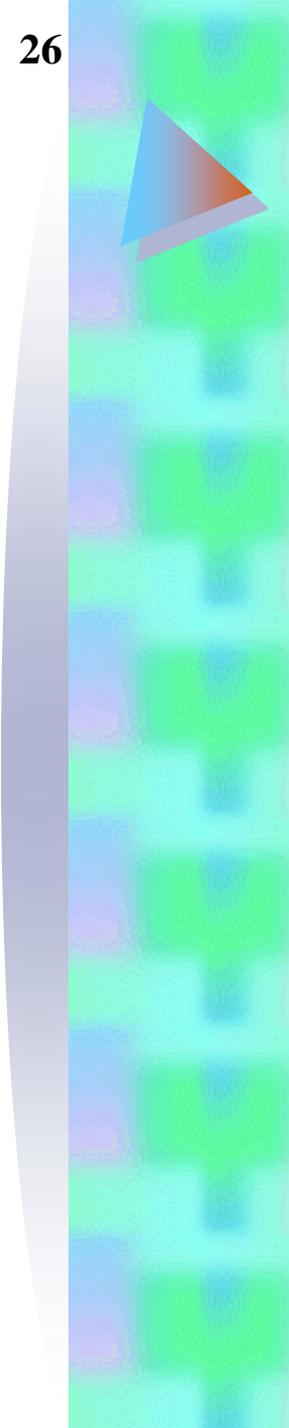
Тест лактулоза/маннитол заключается в одновременном приеме внутрь по 5 г двух абсолютно безвредных сахаров - лактулозы и маннитола. Моносахарид маннитол абсорбируется через кишечные стенки в количестве от 5 до 25 % от принятой дозы (в среднем 14 %). В то же время дисахарид лактулоза абсорбируется менее 1 % от принятой дозы. Эти абсорбированные сахара не усваиваются организмом и полностью выделяются в мочу в течение 6 часов. Последующий анализ мочи определяет отношение абсорбированных лактулозы и маннитола (0,01-0,06 в норме). Более высокие значения означают повышенную абсорбцию лактулозы или сниженную абсорбцию маннитола. На слайде отображены результаты эксперимента, проведенного в США в 1999 г. В нем участвовали 5 пациентов с разной степенью выраженности псориаза. До начала соблюдения режима Пегано практически у всех наблюдалось отклонение относительной проницаемости кишечника (лактүлоза/маннитол) от нормы.

Этот параметр пришел в норму у всех пациентов после 6-ти месяцев соблюдения режима Пегано. Состояние кожи пациентов при этом также улучшилось (см. значения PASI).

Проницаемость кишечника при псориазе (лактолоза/маннитол)

Результаты обследования до начала режима Пегано и после шести месяцев его соблюдения (Прил. Н-1)

N	Отн. лактулоза /маннитол		PASI	
	До	После	До	После
1	0,134	0,038	07,0	04,8
2	0,084	0,022	30,7	18,4
3	0,034	0,019	14,0	00,7
4	0,047	0,024	02,3	00,0
5	0,029	0,026	37,0	19,8
Сред.	0,066	0,026	18,2	08,7



Д-ксилоза это моносахарид, всасывание которого зависит только от функционального состояния тонкой кишки. Она не ассимилируется тканями организма, и на уровень ее экскреции с мочой не влияет состояние других органов. Д-ксилоза всасывается в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тонкой кишки, выведение ее с мочой в основном заканчивается в течение 5 часов. У здоровых лиц абсорбируется около 58-65% принятой d-ксилозы. При вовлечении в патологический процесс тонкой кишки прежде всего страдает всасывание жира, как наиболее трудноусвояемого продукта. Метод Камера позволяет определить среднесуточное количество жира, выделяемое с калом. Во время обследования больные находятся на диете (стол N5), содержащей 70 г жира в сутки. В течение 3-х суток производится сбор и анализ кала. Затем в нем определяется кол-во жира, полученные результаты усредняются. Усредненное значение условно можно назвать «непроницаемостью» для жира, так как большие значения соответствуют худшей всасывательной функции, то есть сниженной проницаемости по жиру. Чем тяжелее псориаз, чем дольше он протекает, тем в большей степени снижена проницаемость для d-ксилозы и жира. Причиной этого, как и в случае лактулозы/маннитола, являются серьезные изменения в эпителии тонкого кишечника.

Проницаемость кишечника при псориазе (d-ксилоза, жир)

В 1999-2000 гг. в Сибирском медуниверситете под руководством д.м.н., профессора Пестерева П.Н. были обследованы 45 пациентов с псориазом. Состояние их псориаза было следующим:

Степень тяжести	Всего	В том числе по стадиям:	
		Прогрессирующая	Стационарная
Средняя	36	24	12
Тяжелая	9	9	-

Получены следующие результаты по проницаемости (в среднем):

Группа обследованных	Проницаемость для d-ксилозы (экскреция с мочой в г/5 час.)	Непроницаемость для жира (метод Камера, г/сут*)
45 пациентов	1,17	7,07
15 здоровых лиц	1,66	2,5

* - значения, превышающие норму, соответствуют худшей проницаемости. Данные взяты из книги С.А. Хардиковой, Э.И.Белобородовой и П.Н.Пестерева «Псориаз, кишечное всасывание», Томск, 2000 г.

Биоэлектрическая активность тонкой кишки

В 1999-2000 гг. в Сибирском медуниверситете под руководством д.м.н., профессора Пестерева П.Н. было обследовано 12 пациентов с псориазом. С помощью прибора ЭГС-4М с частным фильтром в период пищеварения были зарегистрированы биопотенциалы с поверхности тела (в среднем):

Группа обследованных	Пропульсивные волны		Непропульсивные волны	
	Частота в мин.	Амплитуда в Мв	Частота в мин.	Амплитуда в Мв
12 пациентов	1,06	0,34	2,4	0,14
12 здоровых лиц	1,05	0,68	2,83	0,26

Отмечено достоверное снижение амплитуды волн у больных псориазом, что доказывает гипокинезию (вялость перистальтических и тонических сокращений) тонкой кишки.

Данные взяты из книги С.А. Хардиковой, Э.И.Белобородовой и П.Н.Пестерева «Псориаз, кишечное всасывание», Томск, 2000 г.

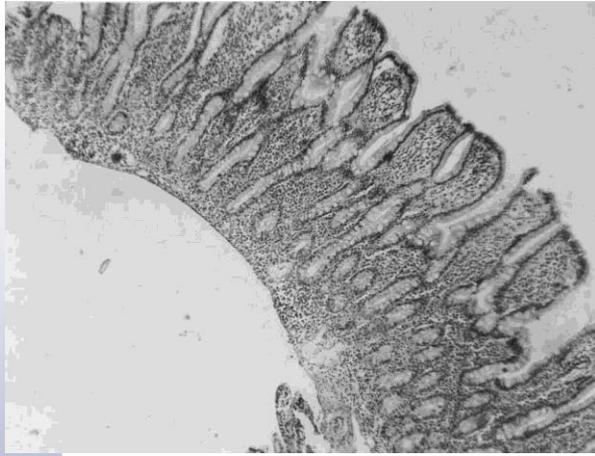
Морфология эпителия двенадцатиперстной кишки

В 1999-2000 гг. в Сибирском мединверситете под руководством д.м.н., профессора Пестерева П.Н. у 20 пациентов с псориазом была выполнена эндоскопия и взяты биоптаты двенадцатиперстной кишки. В результате их анализа обнаружено следующее (см. фото на следующем слайде):

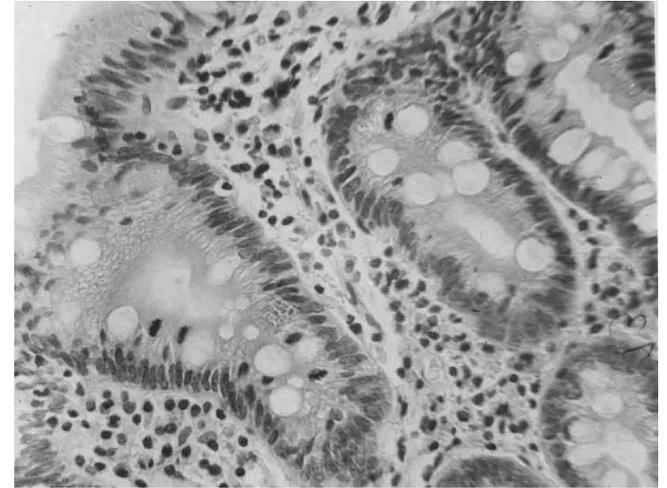
- Хронический диффузный гастродуоденит у всех пациентов (100%)
- Ворсинки утолщены и имеют неправильную форму.
- Ворсинки покрывают множество дистрофических энтероцитов.
- Местами клетки эпителия уплощены, а ворсинки оголены.
- Слизистый слой гликокаликса, покрывающий эпителий, прерывается на значительном протяжении.
- В слизистом слое часто встречаются активированные межэпителиальные лимфоциты, преобладают плазматические и лимфоидные клетки, много эозинофильных лейкоцитов.
- Крипты углублены, значительно увеличена их митотическая активность.
- Гиперплазия брунеровых желез обнаружена у 3 чел.

Данные взяты из книги С.А. Хардиковой, Э.И.Белобородовой и П.Н.Пестерева «Псориаз, кишечное всасывание», Томск, 2000 г.

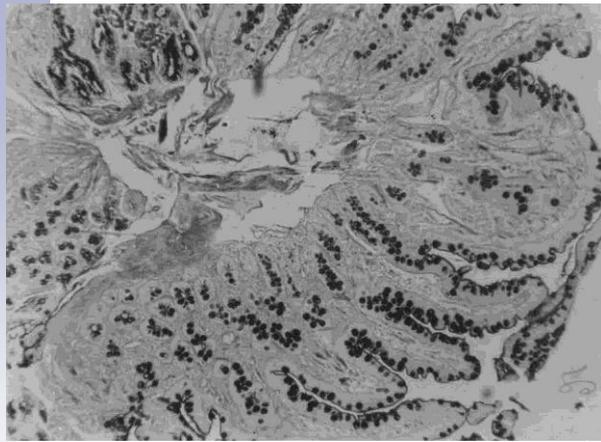
Морфология эпителия ДПК (фото)



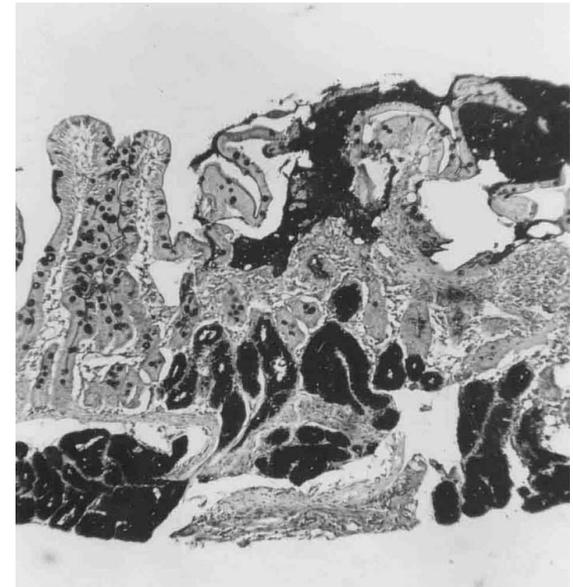
Ворсинки укорочены, эпителий уплощен, крипты углублены. Обильная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация



Митозы в верхних отделах крипт.



Увеличение числа бокаловидных клеток.



Гиперплазия брунеровых желез

Морфология эпителия кишечника

В 1997 г. в отделении дерматологии госпиталя в Уппсала, Швеция под руководством профессора Михаэльссона у 37 пациентов с псориазом (8 со средним, 13 - с умеренным и 16 - с сильным) была выполнена эндоскопия и взяты биоптаты двенадцатиперстной кишки. Наряду с другими результатами обнаружено, что число триптаз-положительных тучных клеток значительно увеличено - в среднем до 131 клеток /мм² ([Рефераты. Статья 4](#)).

Однако признаков явного воспаления не было ни у кого, кроме одного пациента.

В 2000 г. в институте ревматологии в Неаполе, Италия под руководством профессора Скарпа были обследованы 15 пациентов с сильным псориазом и псориатическим артритом **не имеющие никаких симптомов кишечных заболеваний**. Была выполнена колоноскопия и взяты биоптаты толстой кишки.

- Макроскопически нормальная слизистая оболочка – 6 пациентов
- Макроскопические нарушения разной степени (в т.ч. нейтрофильная полиморфная инфильтрация) - 9 пациентов
- Микроскопические изменения (рост числа плазматических клеток, лимфоцитов, лимфоидных скоплений) – 15 пациентов
- Атрофия желез - 3 пациента ([Рефераты. Статья 7](#))

Как в первой так и во второй работах микроскопические изменения в эпителии кишечника обнаружены даже там, где макроскопически он казался нормальным. Большинство пациентов не имело никаких симптомов кишечных заболеваний.



В течение жизни в кишечнике могут неоднократно происходить изменения микробиоценоза, определяемые причинами, перечисленными на слайде. Изменения могут носить временный характер, если вызвавшая их причина временна, а колонизационная резистентность постоянного микробиоценоза велика.

Однако, если хотя бы одно из этих условий не выполнено, то происходит значимая смена микробиоценоза.

Если эта смена не влияет или влияет положительно на качество и скорость пристеночного пищеварения и на функционирование энтероцитов, обеспечивающих абсорбцию питательных веществ, то эти изменения не влекут болезненные проявления. Если же влияние этой смены отрицательно, то это дисбактериоз (дисбиоз).

Причины смены микробиоценоза кишечника

- смена диеты
- изменение экологии
- кишечные инфекции
- прием антибиотиков
- хронические болезни органов
пищеварения
- анатомические или
послеоперационные нарушения ЖКТ
- физический или психический стресс
- снижение иммунитета
- заселение тонкой кишки микробами
из толстой

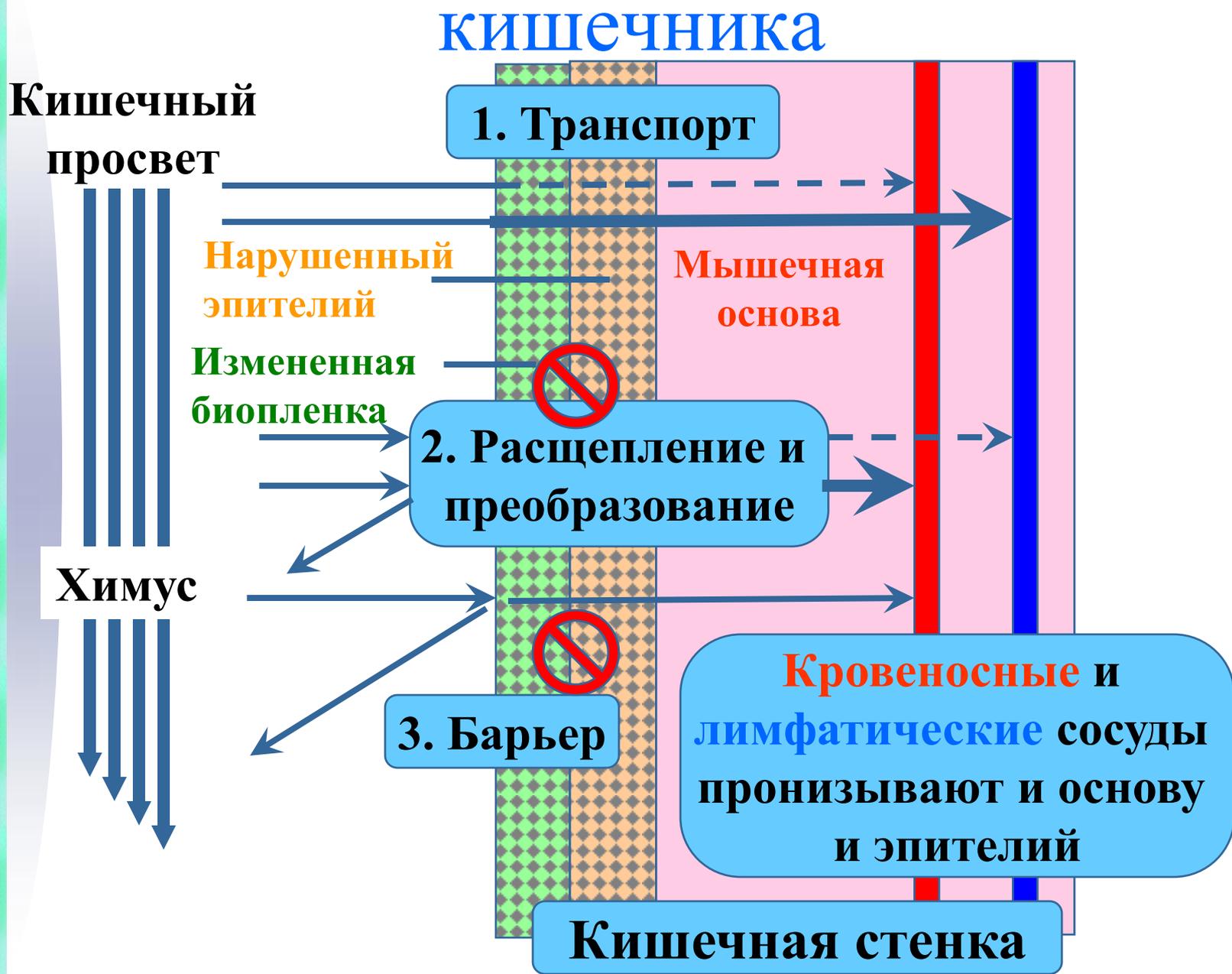


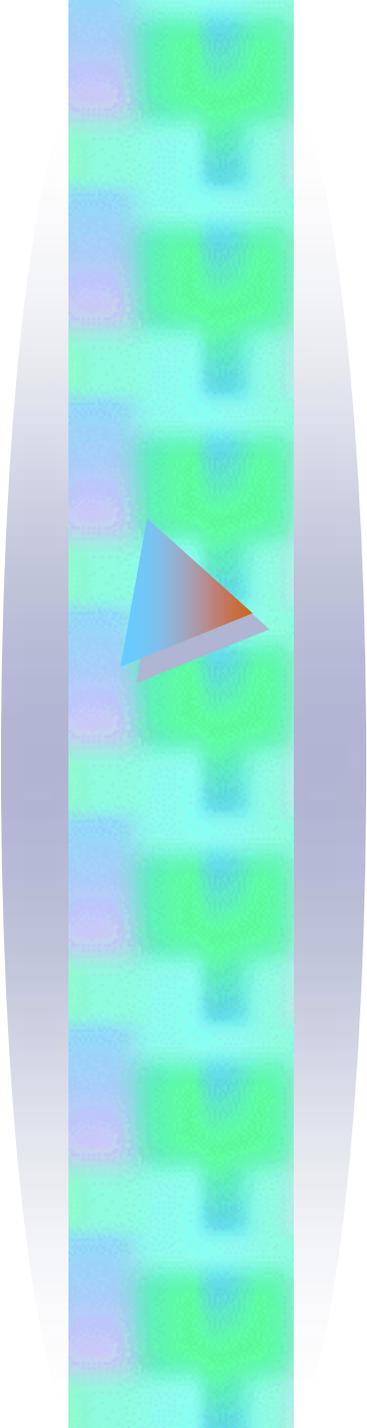
У больных псориазом, экземой, нейродермитом часто наблюдается дисбиоз тонкого кишечника. Колонии некоторых микроорганизмов, в норме имеющие весьма ограниченное распространение, чрезмерно разрастаются. Они нарушают нормальное функционирование кишечного эпителия, искажают его барьерную функцию. В результате в кровь и лимфоток попадают продукты их жизнедеятельности и пищевые токсины, в то время как скорость всасывания полезных веществ ухудшается. Иногда дисбиоз тонкого кишечника легко определяется по симптомам. Чаще такой диагноз ставится только после специального обследования. При незначительном отклонении дисбиоз может быть устранен при помощи диеты с добавлением фиточаев. Важнейшую роль при этом играет строгое соблюдение рекомендаций. И после выздоровления соблюдение режима способствует стабилизации и сохранению нормального микробиоценоза.

На слайде представлена возможная причинно-следственная связь: Дисбиоз --> Измененная биопленка --> Нарушение функций биопленки, либо Нарушенный эпителий --> Нарушение функций эпителия. В результате разбалансируются транспортировка, преобразование и расщепление, нарушается работа барьерной функции.

Проницаемость для конкретных веществ может как уменьшиться так и увеличиться по сравнению с нормой – тем самым одни вещества начинают поступать в избытке, а другие в недостатке. Штриховыми стрелками обозначена сниженная проницаемость, утолщенными стрелками – повышенная.

Нарушенная проницаемость





Нарушение функций
кишечного эпителия
как причина псориаза.

Режим Пегано.

Часть В.