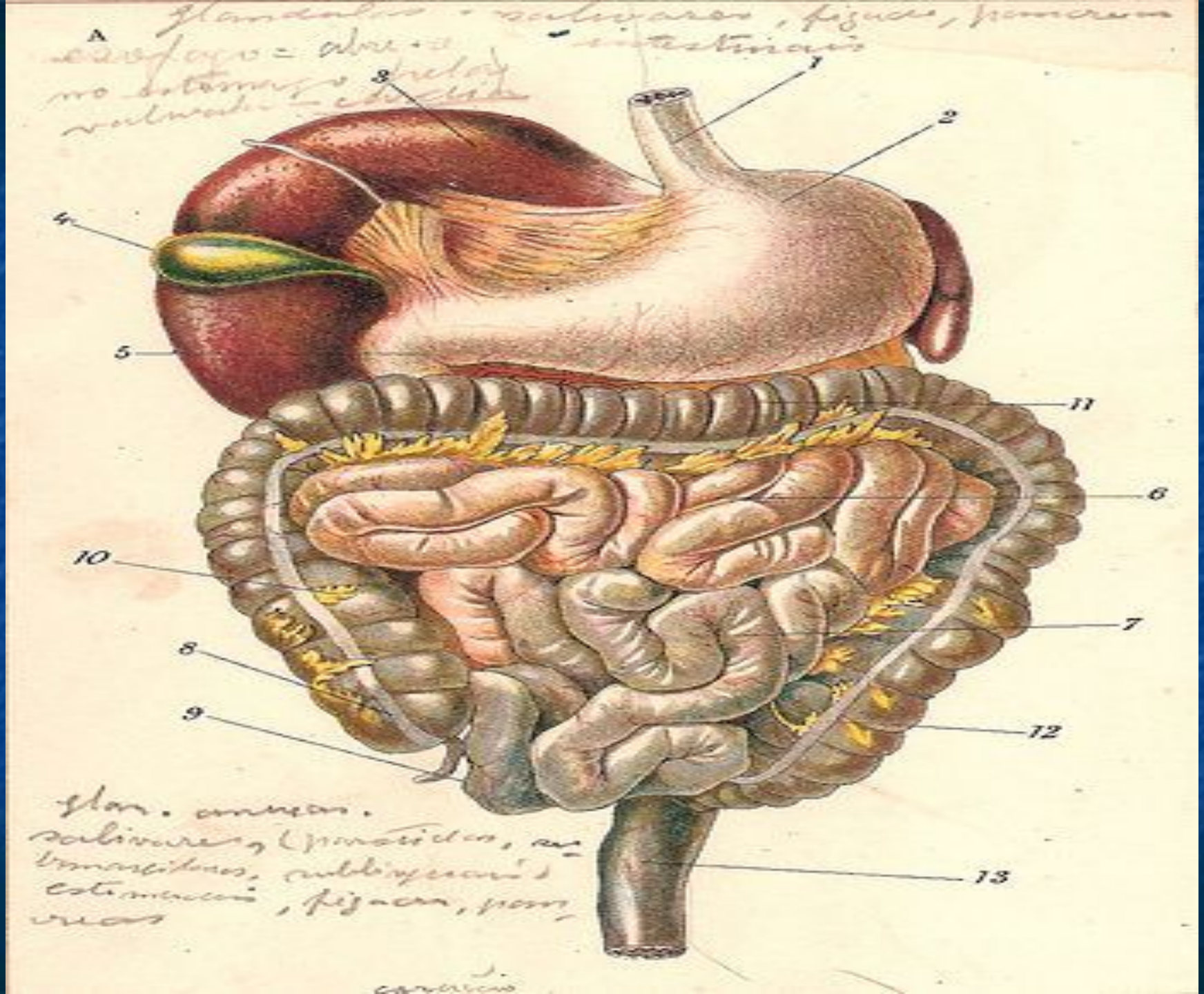
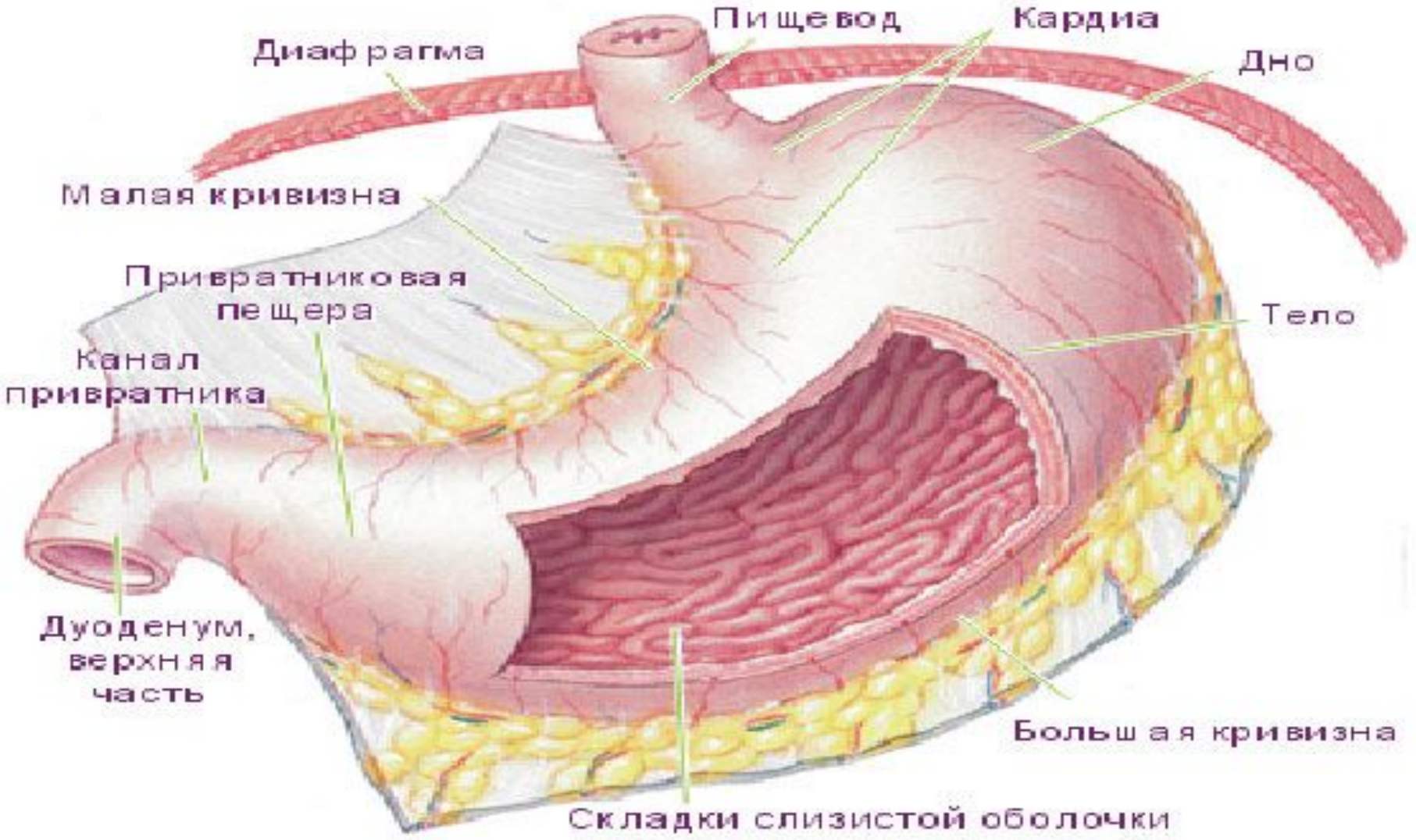
«ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ЖЕЛУДКА И КИШЕЧНИКА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ»

Кафедра гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ

профессор Зверков И.В.


A
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

Желудок расположен под диафрагмой, имеет отделы: кардиальный отдел, фундальный отдел (патологи: дно + тело), и пилорический отдел (антрум + пилорический канал + привратник), большая и малая кривизны. Визуально видны продольные складки слизистой оболочки, под лупой на ней видны выбухания («валики») и мелкие отверстия («вход в желудочковые ямки»).



В микроскопе видно, что слизистая оболочка (СО) желудка имеет равномерно расположенные «валики и ямки». «Желудочковые ямки» различны лишь глубиной: в фундальном отделе – ¼ часть и в пилорическом отделе – ½ толщины СО. СТЕНКА ЖЕЛУДКА образует 4-е ОБОЛОЧКИ: 1- СЛИЗИСТАЯ ОБОЛОЧКА состоит из а) покровно-ямочного (поверхностного) эпителия на базальной мембране; б) собственной пластинки с залегающими железами и в) мышечной пластинки СО; 2- ПОДСЛИЗИСТАЯ ОСНОВА желудка; 3 - МЫШЕЧНАЯ ОБОЛОЧКА и 4 - СЕРОЗНАЯ ОБОЛОЧКА желудка.

МОРФОЛОГИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА В НОРМЕ.

а) покровно-ямочный (поверхностный) эпителий

на базальной мембране – представлен однослойным высокопризматическим (цилиндрическим) железистым (!) эпителием с четкими границами между клеткам и выраженной полярностью.

Строение клетки – в базальной части ядро с хорошо развитым комплексом Гольджи, а в апикальной части секреторные гранулы.

Гистохимия клетки – в секреторных гранулах гормоны(пептид YY-моторика, катепсин Е) и нейтральные мукополисахариды (или гликопротеиды), ШИК-реакция в красный цвет – первая линия защиты. Вторая линия защита образуется поверхностным эпителием.

Образование их: из клеток-предшественников зоны роста путем деления (время обновления у человека 4-6 дней)

б) собственная пластинка слизистой оболочки

МОРФОЛОГИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА В НОРМЕ.

- б) собственная пластинка слизистой оболочки состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани, большая часть которой расположена между «желудочковыми ямками», образуя фовеолярный слой и меньшая часть между железистыми трубками, образуя железистый слой – в нем располагаются железы (около 30 000 000). Различают 3-е вида желез:
- кардиальные железы,
- фундальные (или раньше главные) железы,
- пилорические железы.

В железе принято различать: шейку, тело и дно – последние два образуют секреторный отдел железы.

В желудочковую ямку открывается от 1 до 4 желез.

МОРФОЛОГИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА В НОРМЕ.

- в собственной пластинке слизистой оболочки, помимо желез, еще микрососуды, различные клетки (лейкоциты, лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, тучные клетки, гистиоциты, фибробласты и т.д.). Лимфоциты и плазматические клетки образуют скопления (фолликулы) – система **«GALT»**

  Эпителий желез представлен экзокринными и эндокринными клетками. Экзокринные клетки содержат секреторные гранулы в апикальной части и выделяют секрет в просвет железы, а эндокринные клетки – выделяют секрет внутрь, то есть в кровь и имеют гранулы в базальной части.

Экзокринные клетки: недифференцированные клетки (в гранулах кислые и нейтральные мукополисахариды; стволовые клетки в дне жулудочковых ямок и шейки желез - » зона роста»), слизистые (или добавочные) клетки (в гранулах нейтральные мукополисахариды, ПГ**2**, групповые антигены крови), главные (или пепсиновые) клетки (в гранулах ПГ**1**, липаза) и париетальные (или обкладочные) клетки (гранул нет, система канальц от ядра к апикальной части - ионы хлора + на поверхности апикальной части клетки с ионами водорода из крови = соляная кислота, внутренний фактор Кастла).

Фундальные железы: недифференцированные клетки-**10%**, слизистые клетки-**10%**, главные клетки-**60%** и париетальные клетки -**20%**.

Пилорические железы: недифференцированные клетки-**10-20%**, слизистые клетки-**80-90%**,

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ЖЕЛУДКА В НОРМЕ

- в собственной пластинке слизистой оболочки, в эпителии желез кроме экзокринных клеток (недиференцированых, слизистых (или добавочных) клеток, главных (или пепсиновых) клеток и париетальных или обкладочных клеток) , находятся еще эндокринные клетки:
- Эндокринные клетки: их 8 типов, из них самые важные – гастринпродуцирующие (или G-) клетки, соматостатиновые (или D-) клетки, энтерохромафиноподобные (или ECL-) клетки и т.д.

в) мышечная пластинка слизистой оболочки представлена гладко-мышечной тканью и способствует выведению железистого секрета из желез в просвет желудка.

Точка приложения гастропротекторов – секреция щелочи, базальная мембрана, эндотелий сосудов и мышечная ткань.

Подслизистая основа: состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани, Мейснеровское (подслизистое) нервное сплетение (клетки Догеля типа 2- чувствительные)

Мышечная оболочка: три слоя мышц. Функции: двигательная (центры автоматии/или пейсмекеры) и Ауэрбаховское (мышечное) нервное сплетение (клетки Догеля типа 1- двигательные).

Серозная оболочка состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани (мезотелий)

1. ФАКТОРЫ “АГРЕССИИ”:

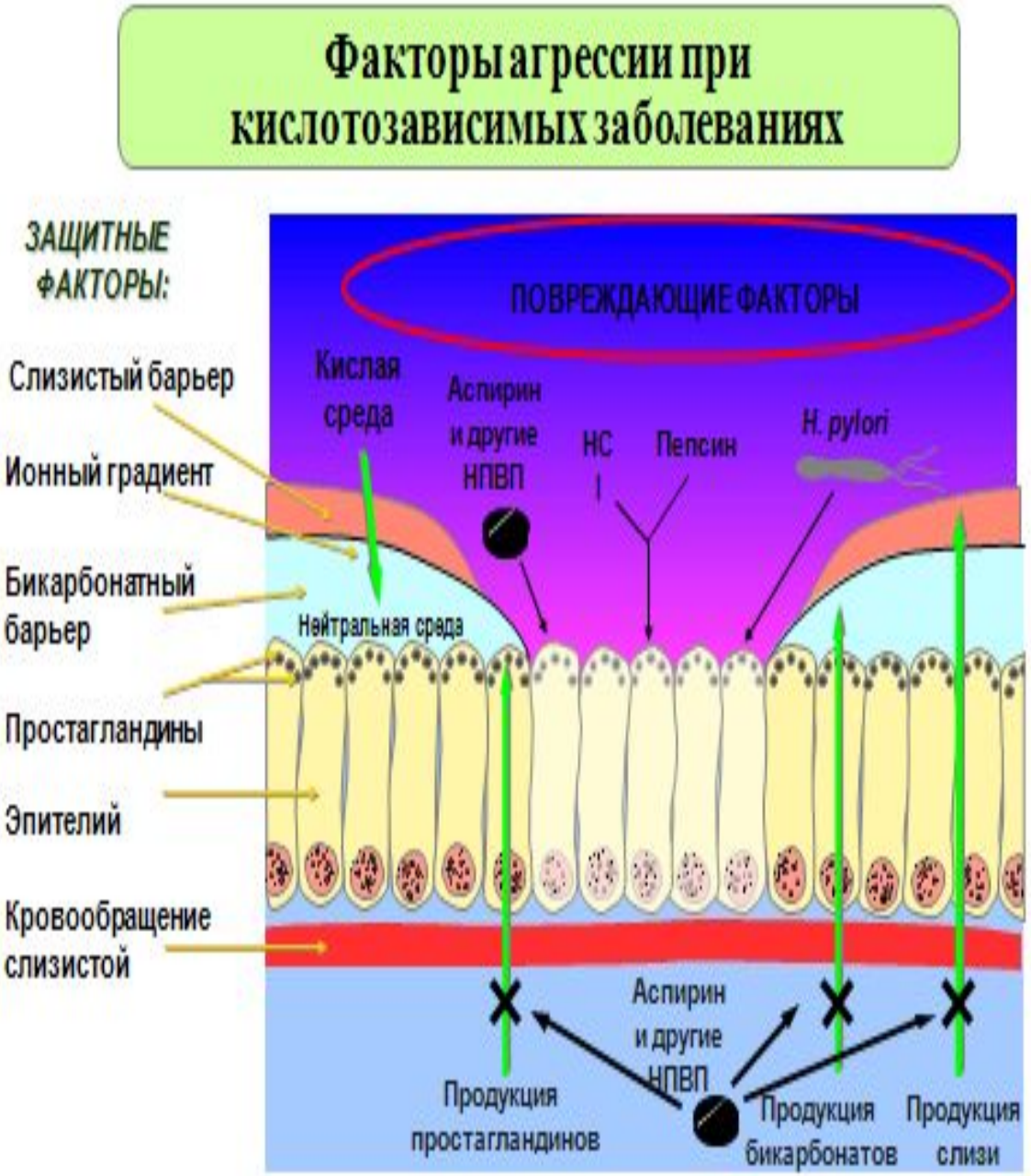
ОСНОВНЫЕ

СЕКРЕЦИЯ СОЛЯНОЙ КИСЛОТЫ И ЧИСЛО ПАРИЕТАЛЬНЫХ КЛЕТОК;

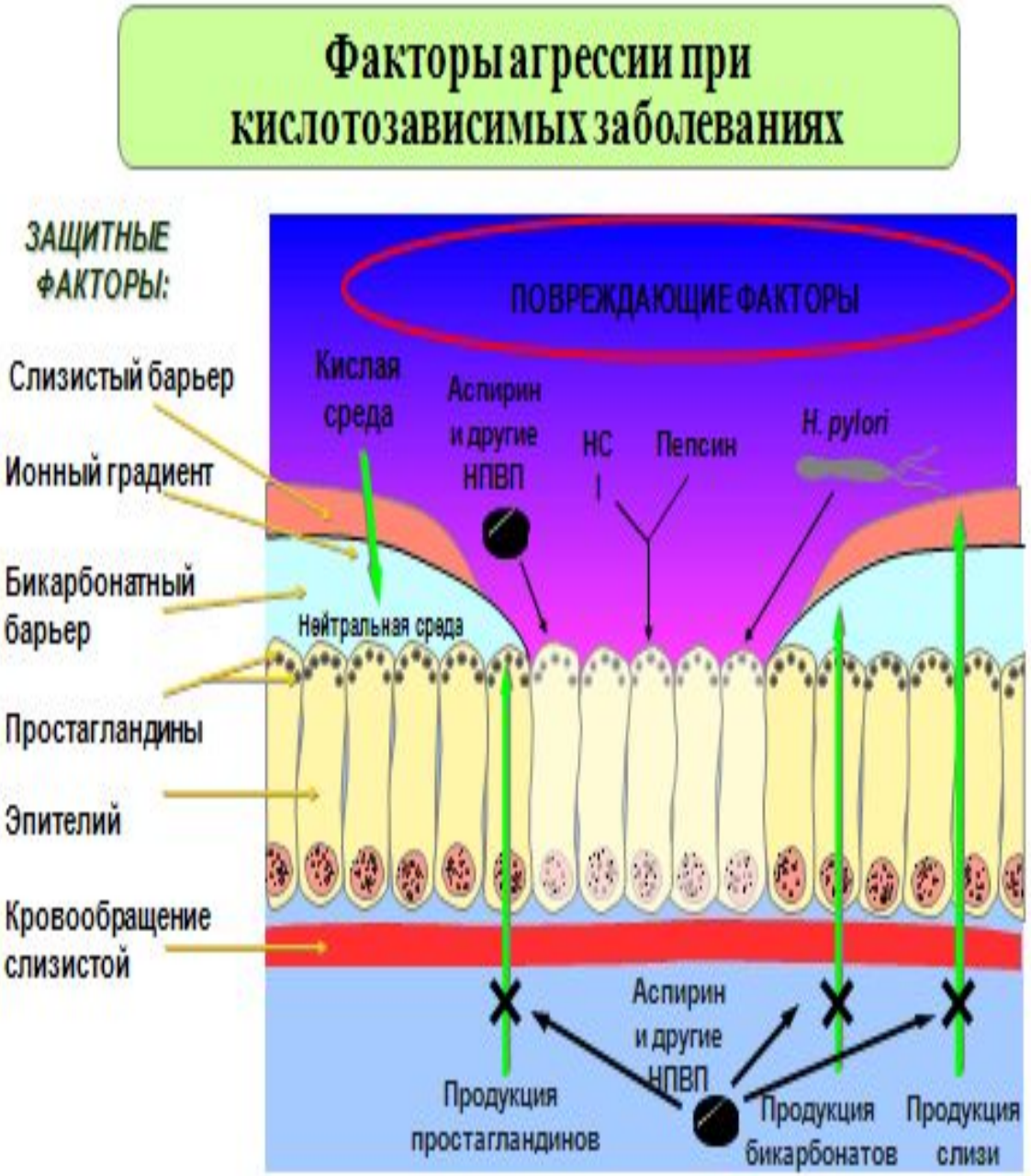
СЕКРЕЦИЯ ПЕПСИНОГЕНА (1-7 типов ПГ в содержимом желудка→протеазы или пепсины 1-7) И ЧИСЛО ГЛАВНЫХ или СЛИЗИСТЫХ КЛЕТОК;
СЕКРЕЦИЯ КАТЕПСИНОВ Д и Е.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ:

СЕКРЕЦИЯ ГАСТРИНА И ЧИСЛО АНТРАЛЬНЫХ ГАСТРИНОВЫХ КЛЕТОК;
СЕКРЕЦИЯ ГИСТАМИНА И ЧИСЛО ТУЧНЫХ КЛЕТОК;
СЕКРЕЦИЯ АЦЕТИЛХОЛИНА И ТОНУС БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА;
РАСТРОЙСТВО МОТОРИКИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ, В ТОМ ЧИСЛЕ ДУОДЕНО-ГАСТРАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС; СТЕПЕНЬ ОБСЕМЕНЕННОСТИ HELICOBACTER PYLORI.



- **2. ФАКТОРЫ “ЗАЩИТЫ” (3 ЛИНИИ ЗАЩИТЫ ПО ФОРСЕЛЮ, 2000):**
- **ПЕРВАЯ ЛИНИЯ** – НАД СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКОЙ
- СЛИЗИСТО - БИКАРБОНАТНЫЙ БАРЬЕР; ТОНКИЙ СЛОЙ БИОЛОГИЧЕСКИ – АКТИВНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ;
- **ВТОРАЯ ЛИНИЯ** - ПЛОТНО СОПРИКАСАЮЩИЕ КЛЕТКИ ПОВЕРХНОСТНОГО ЭПИТЕЛИЯ.
- КЛЕТОЧНОЕ ОБНОВЛЕНИЕ И РЕГЕНЕРАЦИЯ ПОВЕРХНОСТНОГО И ЖЕЛЕЗИСТОГО ЭПИТЕЛИЯ;
- **ТРЕТЬЯ ЛИНИЯ** - ПОД ЭПИЕЛИЕМ:
- БАЗАЛЬНАЯ МЕМБРАНА ПОВЕРХНОСТНОГО И ЖЕЛЕЗИСТОГО ЭПИТЕЛИЯ;
- МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ;
- МНОГОЧИСЛЕННЫЕ КЛЕТКИ СОБСТВЕННОЙ ПЛАСТИНИКИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ (МИКРОФАГИ, МАКРОФАГИ, ЛИМФОЦИТЫ, ПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ, ФИБРОБЛАСТЫ, ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ, ГИСТИОЦИТЫ);
- **ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ:**
- СЕРЕЦИЯ СОМАТОСТАТИНА И СОМАТОСТАТИНОВЫЕ КЛЕТКИ;
- СЕКРЕЦИЯ ПРОСТАГЛАНДИНА Е2.



Primary regions of gastric acid-related disease

Acid reflux

- Oesophagitis
- Strictures
- Barrett's oesophagus
- Oesophageal adenocarcinoma

Gastritis

Peptic ulcer disease

(Includes NSAID-induced ulcers)

Functional dyspepsia

Duodenitis

Duodenal ulcer

Представление ХГ: острый и хронический гастрит (ХГ).

Две точки зрения на заболевание «хронический гастрит» (ХГ):

1. ХГ является клинико-морфологическим понятием (отечественная: Рысс С.М, Масевич Ц.Г., 1968 г.);
2. ХГ - это чисто морфологическое понятие (зарубежная – Yeh I, Ray M. et al, 2009). Под морфологической сущностью ХГ понимают нарушение процессов регенерации клеток эпителия и воспаление СОЖ.

- Воспаление слизистой оболочки желудка бывает двух видов: в виде лейкоцитарной инфильтрации (собственное воспаление) и в виде лимфоплазмоцитарной инфильтрации (иммунное воспаление) - постоянным атрибутом любого ХГ.

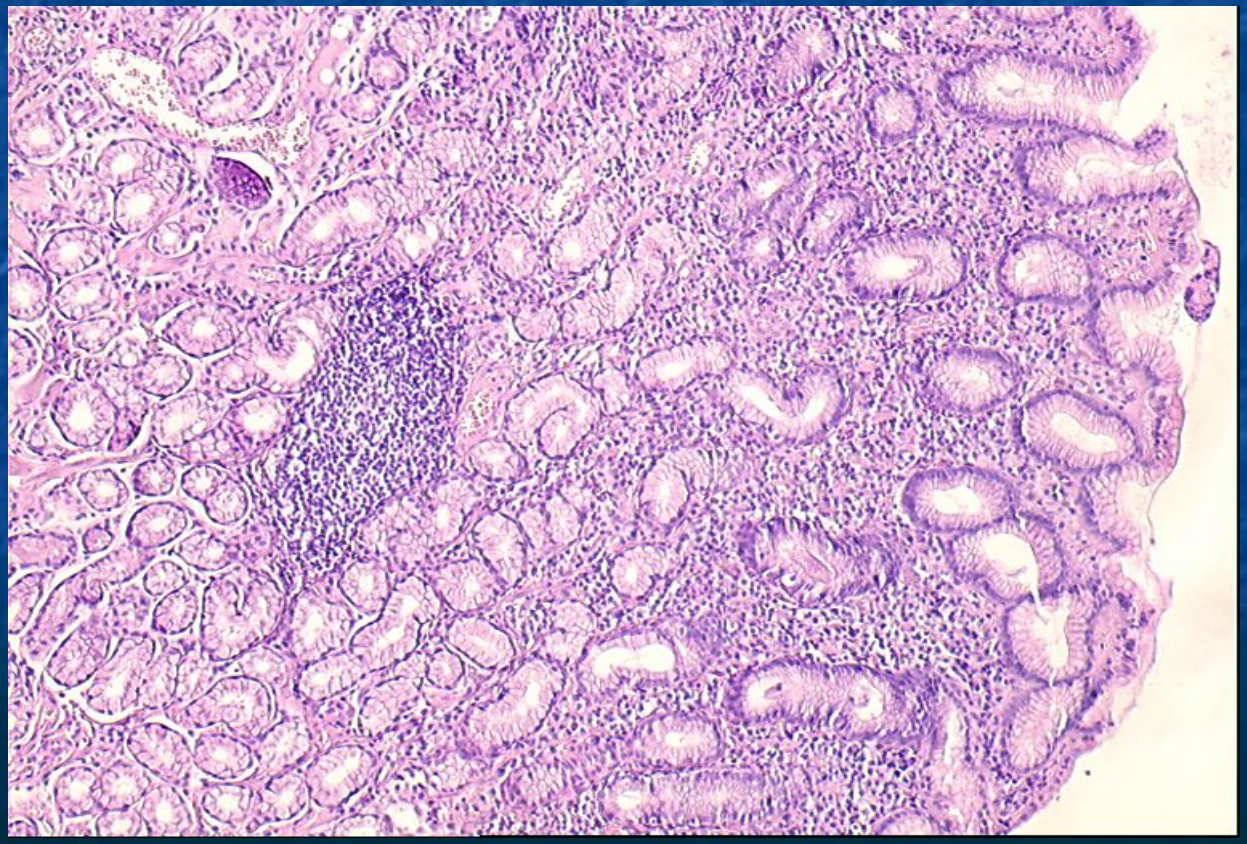
Классификация ХГ 1.

Морфологическая (Масевич Ц.Г.1967, Yeh I, Ray M. et al, 2009)

- Острый гастрит,
- Хронический гастрит:
- Поверхностный / неатрофический (слабо выраженный, умеренно выраженный и сильно выраженный - степени 1, 2 и 3),
- ХГ с поражением желез без атрофии
- Атрофический (слабый, умеренный и выраженный – стадии атрофии 1, 2 и 3), в 50% случаев элементы «структурной перестройки» - кишечная метаплазия, пилорическая метаплазия фундальных желез, панкреатическая метаплазия, «ворсинчатая» метаплазия, дисплазия эпителия (неоплазия) – предраковое изменение.

Поверхностный / неатрофический гастрит: эпителий из высокопризматического (цилиндрического) (норма) уплощается с трансформацией в кубический эпителий (квадратный) за счет апикальной части до **40%** поле зрения (слабо выраженный, степень **1**), от **40** до **60%** поле зрения (умеренно выраженный, степень **2**), свыше **60%** поле зрения (сильно выраженный,степень **3**

Локализация воспалительного инфильтрата между желудочковыми ямками (степень **1**), глубже между железами (степень **2**) и до мышечной пластинки СО (степень **3**). Толщина СО в норме.

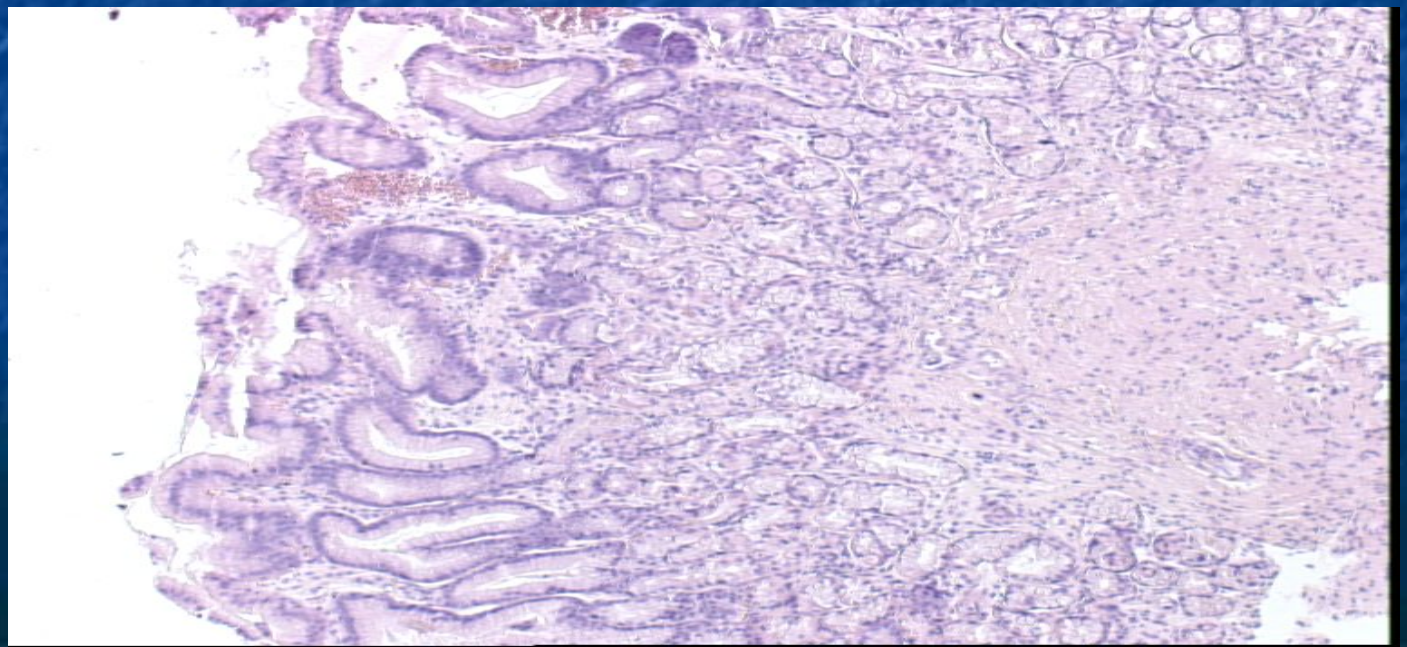


Поверхностный гастрит, х100.

Атрофический гастрит (слабый, умеренный и выраженный – стадии атрофии 1, 2 и 3) с уменьшением числа желез - их исчезновение до 40% поля зрения (слабая атрофия, стадия 1), от 40 до 60% поля зрения (умеренная атрофия, стадия 2), свыше 60% поле зрения (выраженная атрофия, стадия 3): эпителий уплощен и представлен кубическим (квадратным) до 100% поле зрения, единичные атипичные клетки.

Локализация воспалительного инфильтрата до мышечной пластинки. В оставшихся железах «полная мукоидизация эпителия желез» (в эпителии желез резко ↓ число специализированных клеток и много молодых (незрелых) клеток, смешанных клеток (или клеток-гибридов), по виду обычных клеток с кишечными ферментами (ЩФ, лейцинаминопептидаза и т.д.), единичных атипичных клеток. Толщина СО истончается, появляются лимфоидные фолликулы.

При АГ в 50% появляются элементы «структурной перестройки» - кишечная метаплазия, пилорическая метаплазия фундальных желез, панкреатическая метаплазия, «ворсинчатая» метаплазия, дисплазия эпителия (неоплазия) – предраковое изменение.

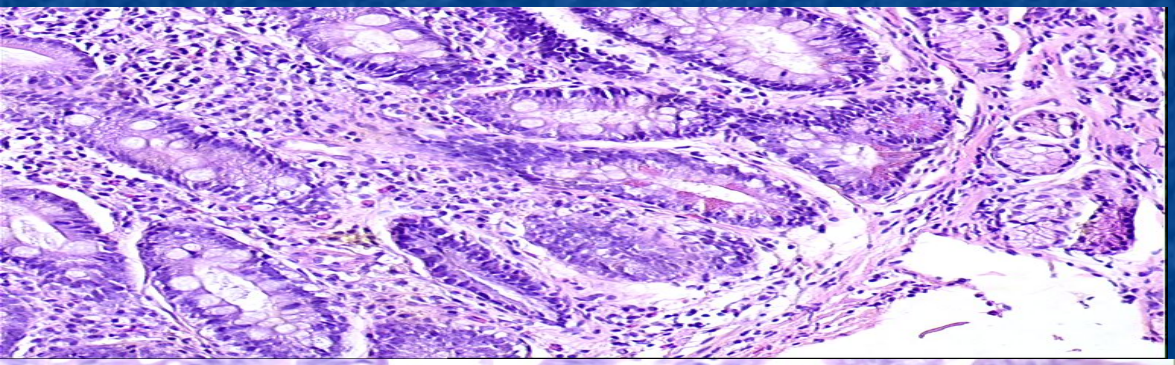


Атрофический гастрит, х40.

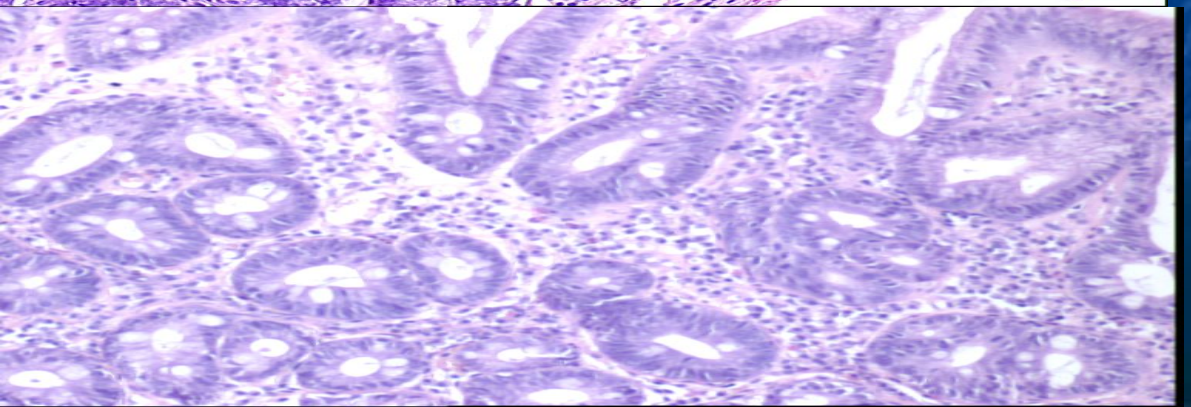
Структурная перестройка при АГ.

1. Кишечная метаплазия желудка – замещение желудочного эпителия «зоны роста» (дно желудочковых ямок и шейки желез) кишечным эпителием (КМ)(Купфер ,1883). Выделяют 4 стадии развития КМ: первая – начальная с появлением среди клеток «переходных» клеток с кишечными ферментами, вторая – кишечный эпителий сформировался и занял всю «зону роста» (каемчатые энтероциты, бокаловидные клетки, клетки Панета и т.д.); третья – и четвертая стадии КМ замещает весь железистый эпителий до мышечной пластинки. КМ растет быстро. Выделяют полную (или тонкокишечную) и неполную (или толстокишечную) метаплазии.

КМ относили раньше к факультативному предраку. Сейчас как нарушение клеточной дифференцировки. Рак желудка возникает в очагах дисплазии (неоплазии) кишечного эпителия.



Полная кишечная метаплазия, х100



Неполная кишечная метаплазия, х100.

David Y. Graham, M.D., M.A.C.G.
Professor of Medicine
Michael E. DeBakey Veterans Affairs
Medical Center
2002 Holcombe Blvd. (111D)
Room 3A-320
Houston, Texas 77030

В настоящее время есть очевидное подтверждение того, что кишечная метаплазия не приводит к раку желудка, но является довольно просто определяемым маркером атрофии

Классификация ХГ 1.

Структурная перестройка при АГ.

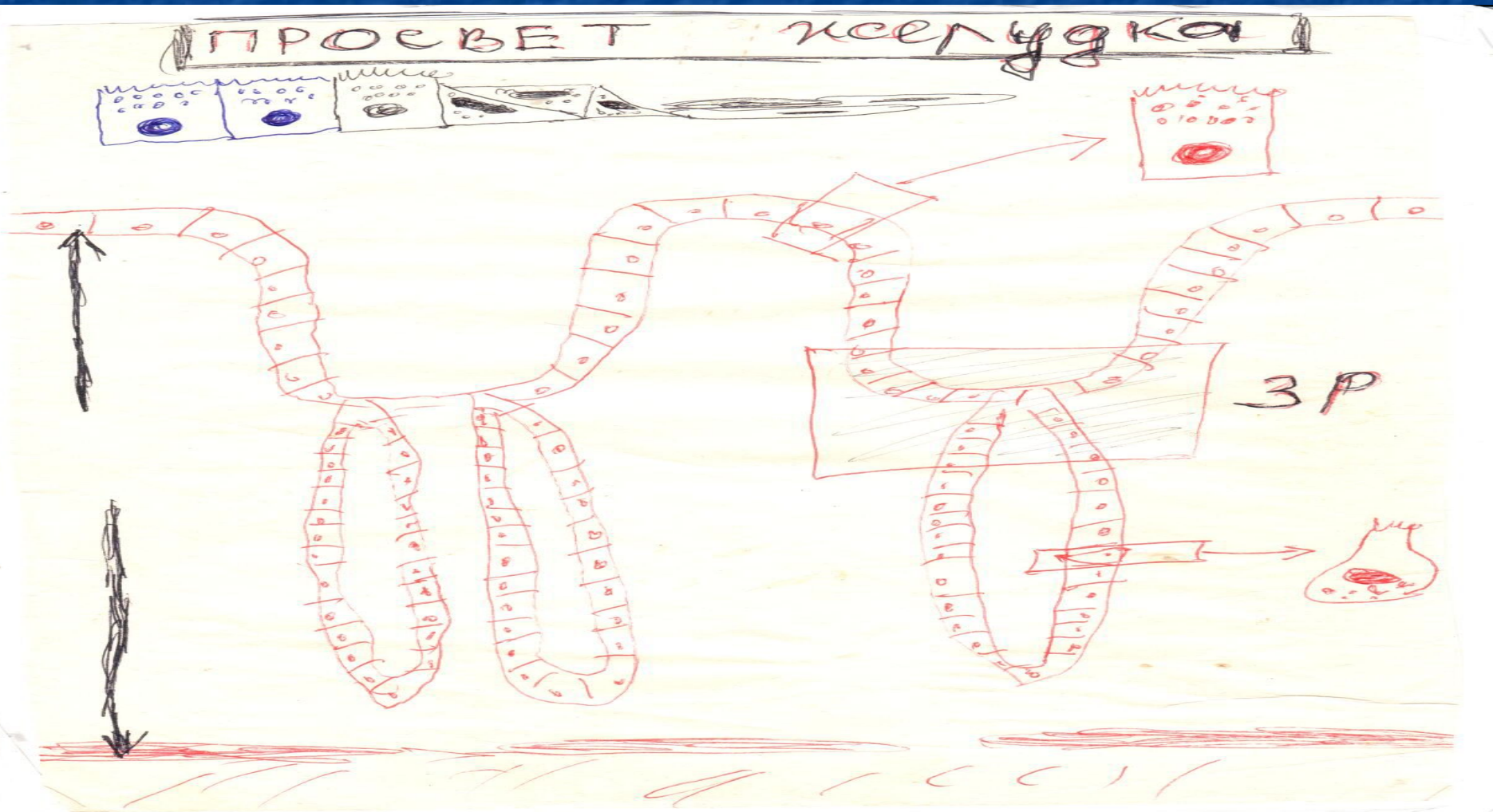
- **2. Псевдопилорическая (или пилорическая) метаплазия фундальных желез желудка –** замещение фундальных желез на пилорические железы **(**Штерк**, 1922)** и бывает часто при атрофии**.** Пилорическая метаплазия **(**ПМ**)** бывает **2-**х видов**:** ПМ при патологии **(**хроническом атрофическом гастрите**)** и реже **–** как результат возрастного распространения пилорического отдела на фундальный отдел**.** Причина **–** задержка дифференцировки развития главных или париетальных клеток на стадии слизистых клеток или обратной дифференцировки главных и париетальных клеток в слизистые клетки **-** время обновления **4-6** суток**.**
- **3. Панкреатическая метаплазия желудка –** замещение ацинарными клетками поджелудочной железы поверхностного эпителия желудочковых ямок и валиков **(**отличие от хористомы желудка**).**

Классификация ХГ 1.

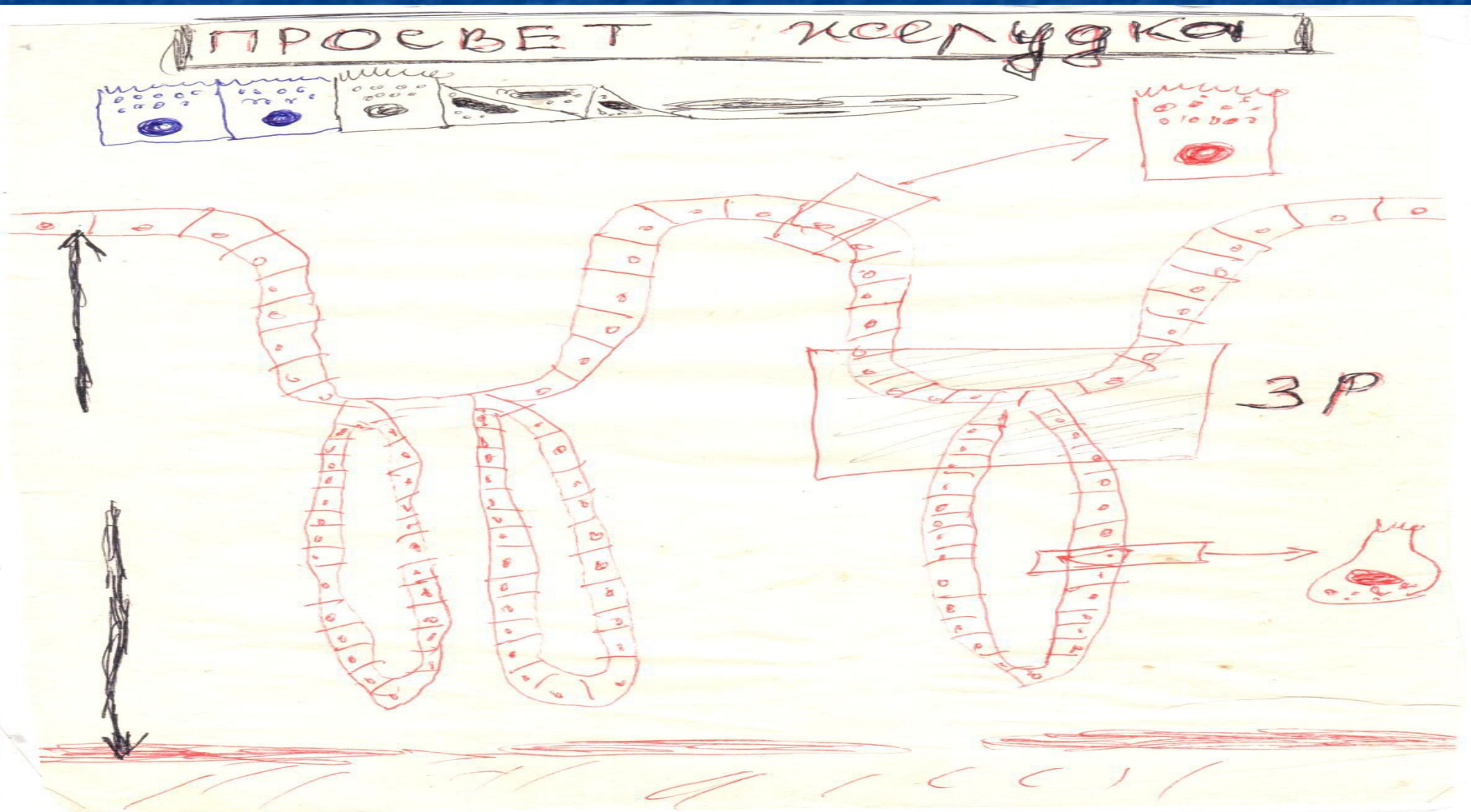
Структурная перестройка при АГ.

- **4. «Ворсинчатая» метаплазия желудка –** замещение реснитчатой метаплазией поверхностного эпителия и эпителия желез **(**Каватай**, 1986).** Отличие реснитчатой метаплазии от КМ в том**,** что на энтероцитах вместо щеточной каймы длинные реснички и обычно в эпителии пилорических желез**.** Встречается в **35% -** кистовидно расширенных железах**,** в **43% -** в дисплазии**,** в **41%-** при раке желудка и только в **16%-**при язве желудка**.**
- **5. Дисплазия (или неоплазия) желудка –**нарушение развития роста и строения эпителия и самой СО в результате усиленной пролиферации недифференцированных клеток **«**зоной роста**» -** это предрак**.**
- Дисплазия эпителия впервые описана в **1930** году Шабадой**.** Затем забыта и впервые узаконена в **1972** году**.**

- **5. Дисплазия (или неоплазия) желудка -** в **1978** году дисплазия эпителия в виде триады**:** клеточная атипия**,** нарушение дифференцировки эпителия и нарушение строения СО**.** **1.** Клеточная атипия**.** В норме клетки поверхностного эпителия имеют три основных признака**:** полярность**,** компактность **(**тесно прилежат друг к другу**)** и на базальной мембране**.** При клеточной атипии нарушается полярность клеток в виде смещения ядер к центру и гиперхромии их**;** появление сначала многорядности**……,** а потом многослойности клеток эпителия**……** – но не выходят за базальную мембрану**.** Атипия – образование неправильных структур клетками**,** потерявшие специфические признаки нормальной ткани**.**



- **5. Дисплазия (или неоплазия) желудка - 2.** Нарушение дифференцировки эпителия**.** Наличие в местах**,** н-р в **«**зоне роста**»,** вместо зрелых недифференцированных клеток **(**в ядрах которых много РНК и ДНК**)** незрелых клеток похожих на атипичные клетки со своими свойствами **(**в ядрах еще больше РНК и ДНК**,** снижена секреция мукополисахаридов**,** короткая продолжительность жизни и т**.**д**.).**
- **3.** Нарушение строения **(**или архитектоники**)** слизистой оболочки**.** Она проявляется в виде нерегулярного положения желез**,** их тесным расположением**,** почкованием и ответвлением**;** возможен также папиломатозный рост клеток поверхностного эпителия желудочковых валиков**.**



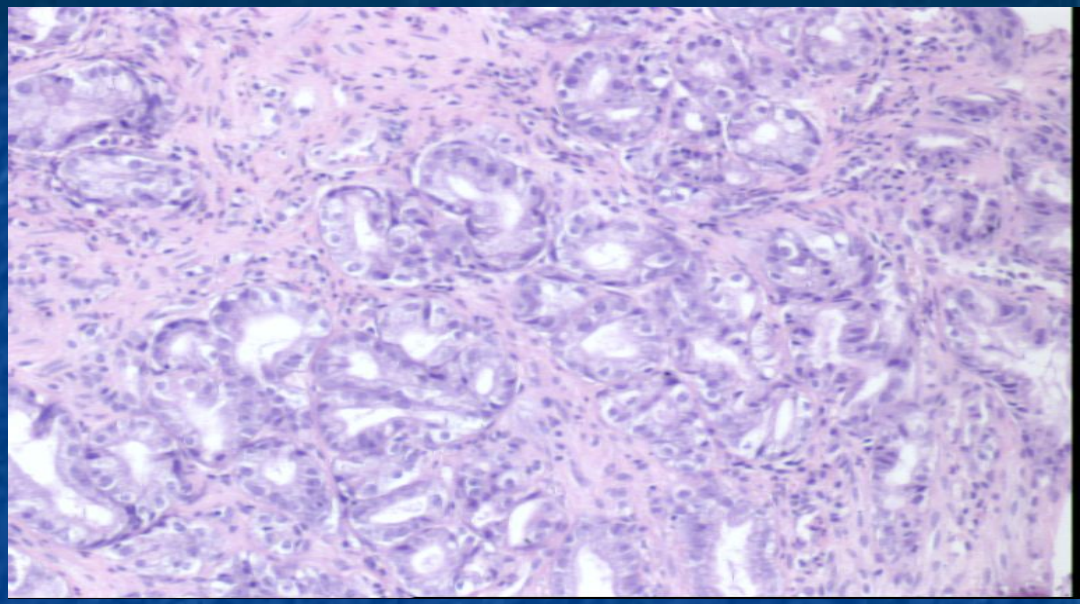
Классификация ХГ 1.

Структурная перестройка при АГ.

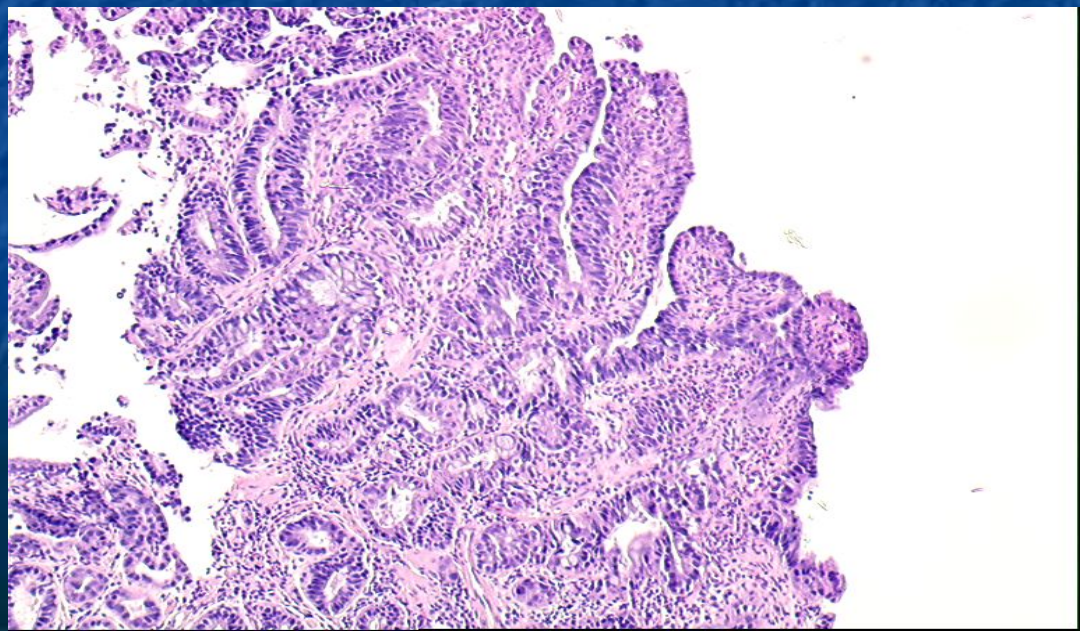
- **5. Дисплазия (или неоплазия) желудка может быть в эпителии КМ и что из нее, а не из самой КМ, возникает рак. Дисплазия имеет формы (аденоматозная, микрогландулярная, глобоидная или перстеновидноклеточная и диффузная) и стадии (слабая, умеренная и выраженная или тяжелая).**
- **При слабой дисплазии – нарушена полярность клеток с гиперхромными ядрами, клетки располагаются в один ряд, архитектоника СО не нарушена.**
- **При умеренной дисплазии - нарушена полярность клеток с гиперхромными ядрами, клетки многорядные или в два слоя, первые признаки нарушения архитектоники СО.**
- **При выраженной (или тяжелой) дисплазии – резко нарушена полярность клеток с выраженной гиперхромией ядер, многослойность клеток в 3 слоя, резкое нарушение архитектоники СО в виде почкования желез с увеличением их числа.**
- **Тяжелая дисплазия трансформируется в рак «in sity» в течение от 3 мес до 20-30 лет. Рак «in sity» как и дисплазия не выходят за базальную мембрану и трудно различимы. Критерием из различия служит ДНК-гистограмма (в раковых клетках в 2-3 раза больше ДНК чем в клетках дисплазии). Рак «in sity» через 5 -10 лет трансформируется в «ранний» рак (поверхностная и инвазивная формы).**

5. Дисплазия (или неоплазия) желудка

Дисплазия умеренной степени, х100.



Дисплазия тяжелой степени, х100.



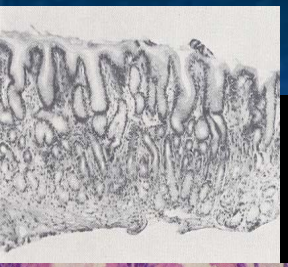
Морфогенез атрофии и метаплазии в слизистой оболочке желудка (G. Fallet, T. Kirchner, 2005)

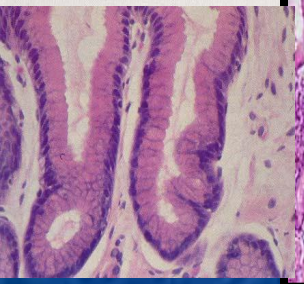
3

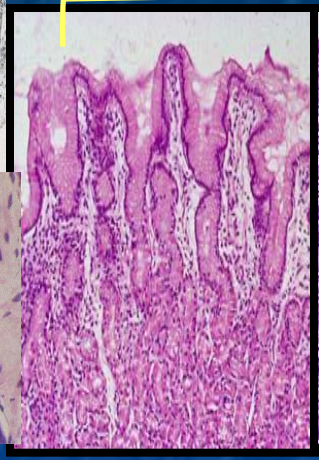
Течение ХГ.

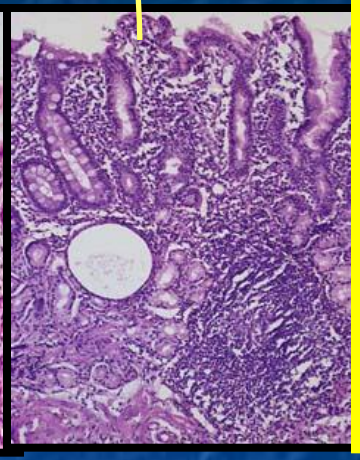
H. pylori

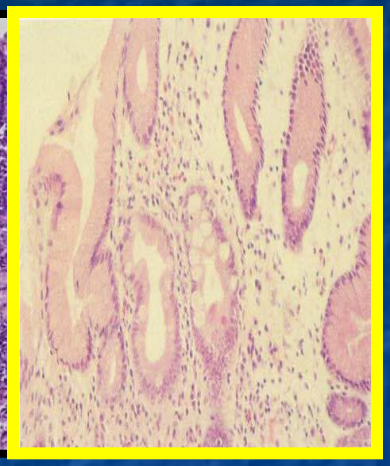
Рак желудка

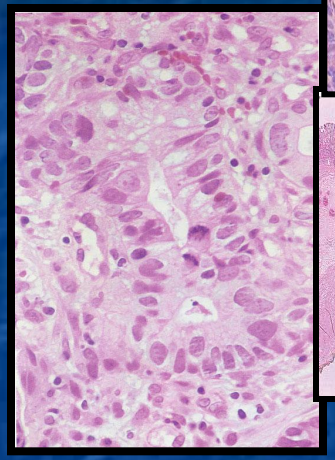


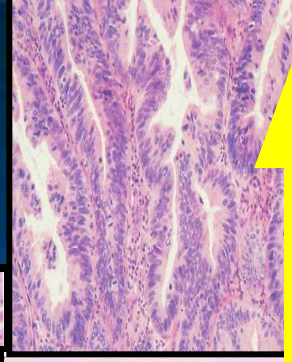


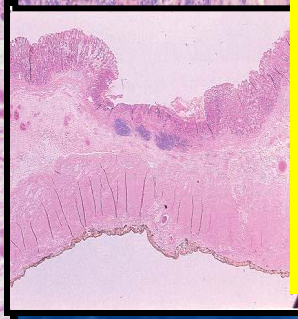












N

ХНГ

ХАГ

Кишечная метаплазия

Дисплазия

Ранний рак

Ранние стадии

воспаление, усиление пролиферации, апоптоза, атрофия, ахлоргидрия

Поздние стадии

Накопление генетических изменений, бесконтрольный клеточный рост, ослабление апоптоза, инвазивный рост опухоли, метастазирование

20 – 50 лет

«Последовательный» каскад (Correa P,1995) повреждений СОЖ с помощью H. pylori.

Нормальная слизистая

Поверхностный гастрит — 100%

Атрофический гастрит — 50%

Кишечная Метаплазия — 40%

Дисплазия — 2-4%

Рак желудка — 1-2%

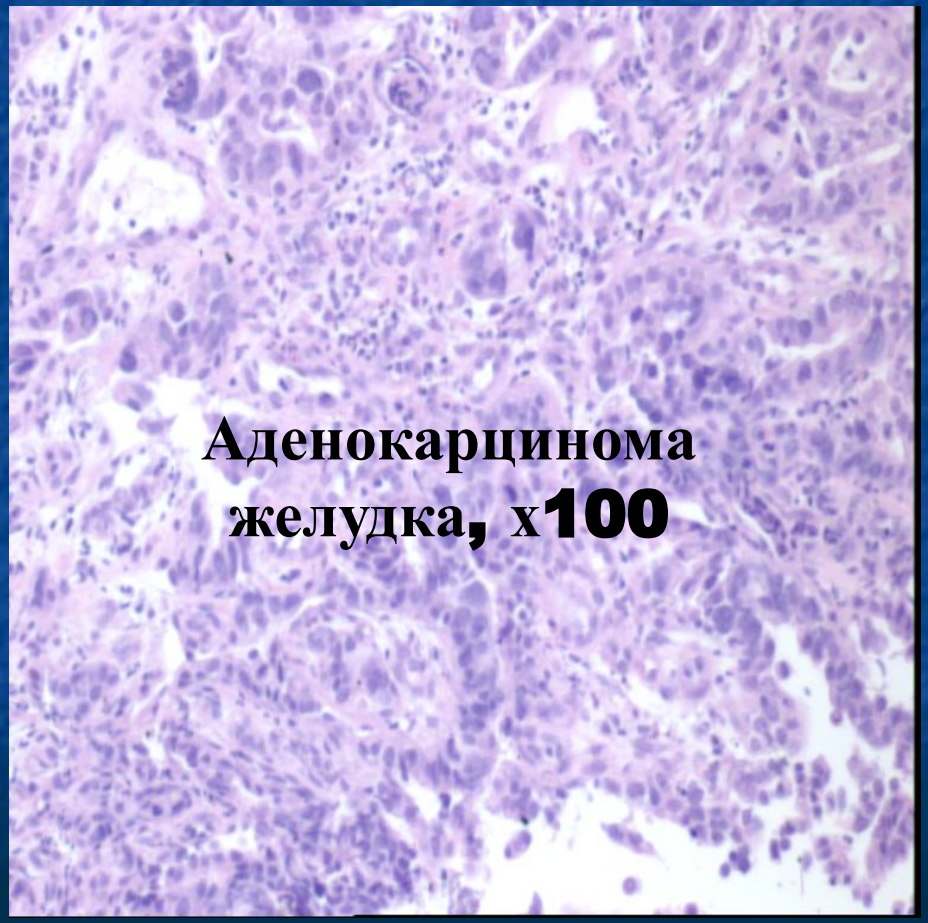
Исходы длительной персистенции инфекции H.pylori.

Поверхностный гастрит

Атрофический гастрит

Кишечная метаплазия

Дисплазия



Аденокарцинома желудка, х100

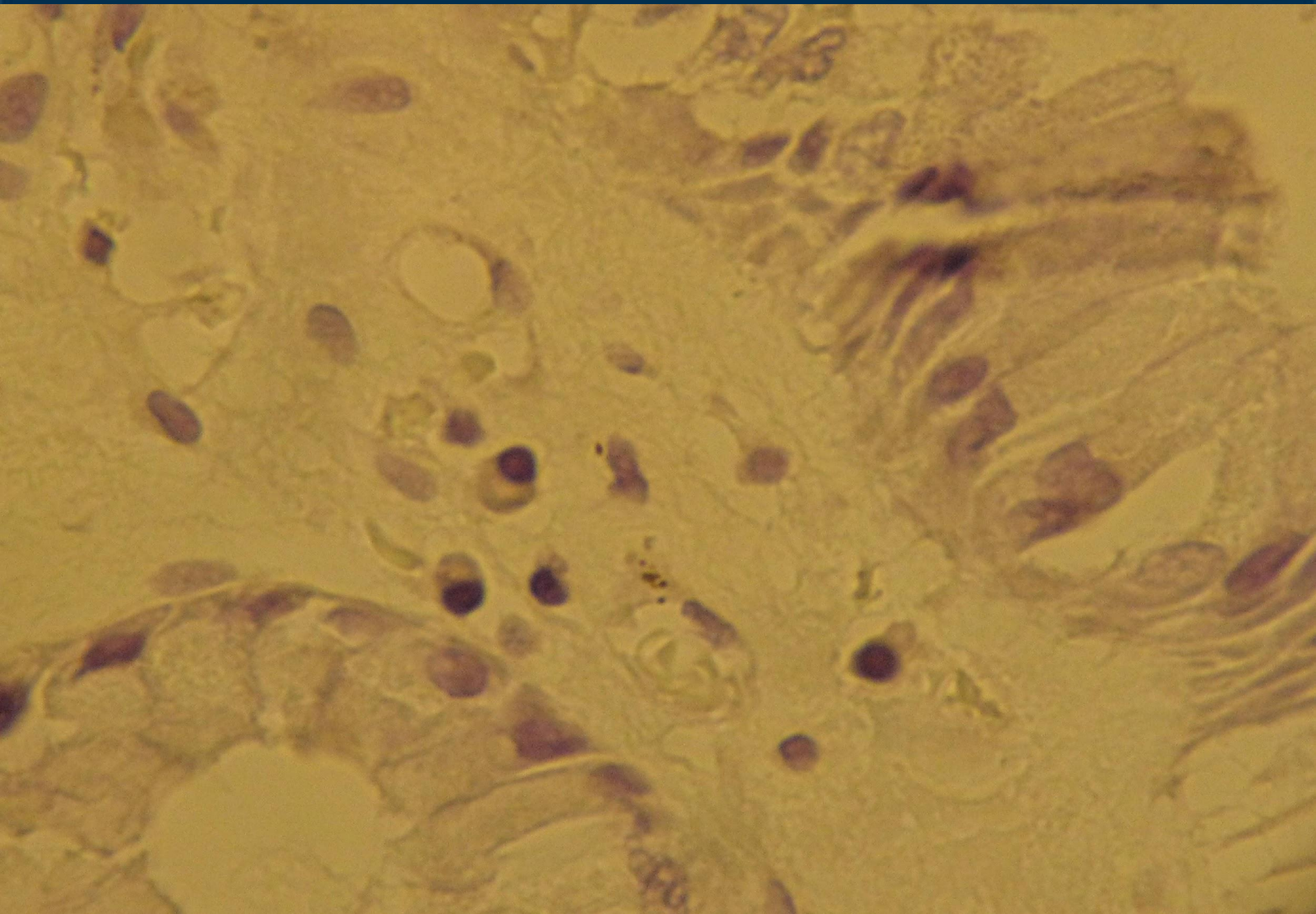
Классификация ХГ 1.

Морфологическая (1967 - 2009 гг.):

- Особые формы ХГ (в 3-5% случаев)–

- атрофически - гиперпластический (или полипозный),
- гипертрофический,
- гигантский гипертрофический - болезнь Менетрие,
- гранулематозный (саркаидоз, болезни Крона и Вегенера),
- лимфоцитарный,
- коллагенновый,
- эозинофильный (пищевая аллергия),
- радиционный (лучевая болезнь),
- инфекционный [гастроспириллы, грибы, TTV, герпетическая – цитомегаловирусы (ЦМВ), вирус Эпштейн – Барра (ВЭБ), вирус простого герпеса (ВПГ) I и II типов)].

Клетки, содержащие цитомегаловирус, в СОЖ.



Классификация хронического дуоденита (ХД).

Морфологическая (Масевич Ц.Г.1967, Yeh I, Ray M. et al, 2009)

- Острый дуоденит,
- Хронический дуоденит без атрофии:
- Поверхностный / неатрофический
- Диффузный (или интерстициальный)
- Хронический атрофический дуоденит:
- Атрофический дуоденит с преимущественной атрофией ворсинок (умеренно выраженный),
- Атрофический дуоденит с преимущественной атрофией крипт (сильно выраженный)

Классификация ХД.

Хронический дуоденит без атрофии: дистрофия кишечного эпителия и воспалительная инфильтрация собственной пластинки СО разной степени тяжести.

- **Поверхностный / неатрофический**
- **Диффузный (или интерстициальный).**
- Кишечный эпителий очагами уплощен, со стертыми границами между клетками, отсутствием щеточной каймы в основном, ворсинок (поверхностная форма) и затем крипт (диффузная форма) с «желудочной» метаплазией – в ней селится HP-инфекция.
- В собственной пластинке отмечается воспалительная инфильтрация в ворсинках и верхней части между криптами (поверхностная форма) и глубже до мышечной пластинки СО (диффузная форма).
- Ворсинки часто деформированы, утолщены.
- Крипты не изменены.
- Бруннеровы железы не изменены.

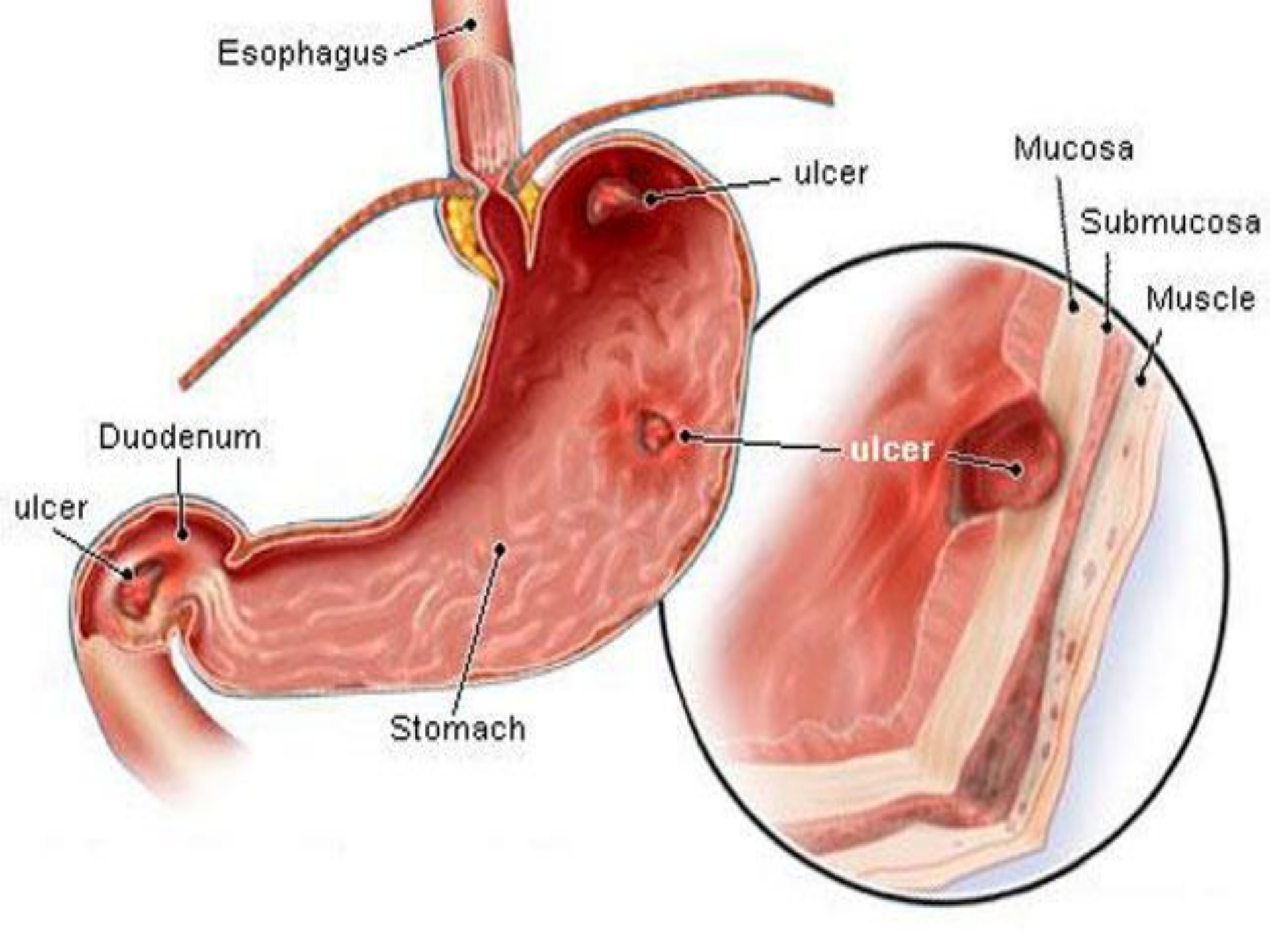
Классификация ХД.

Хронический атрофический дуоденит:

- **Атрофический дуоденит с преимущественной атрофией ворсинок (умеренно выраженный):** ворсинки уплощены и укорочены, а крипты расширены - по количеству и по длине в «норме».
- Кишечный эпителий уплощен, иногда «оголение» с дистрофией эпителия ворсинок; число бокаловидных клеток уменьшено, а число эндокринных клеток и клеток Панета в криптах в «норме»
- В собственной пластинке - выраженная воспалительная инфильтрация до мышечной пластинки С0.
- Бруннеровы железы не изменены.
- **Атрофический дуоденит с преимущественной атрофией крипт (сильно выраженный):** ворсинок нет, а крипты истончены и в количестве уменьшены с уменьшением числа бокаловидных и эндокринных клеток, клеток Панета в них.
- В собственной пластинке - выраженная воспалительная инфильтрация до мышечной пластинки С0
- Бруннеровы железы гиперплазированы с выраженной пролиферцией эпителия – как дополнительный источник регенерации кишечного эпителия.

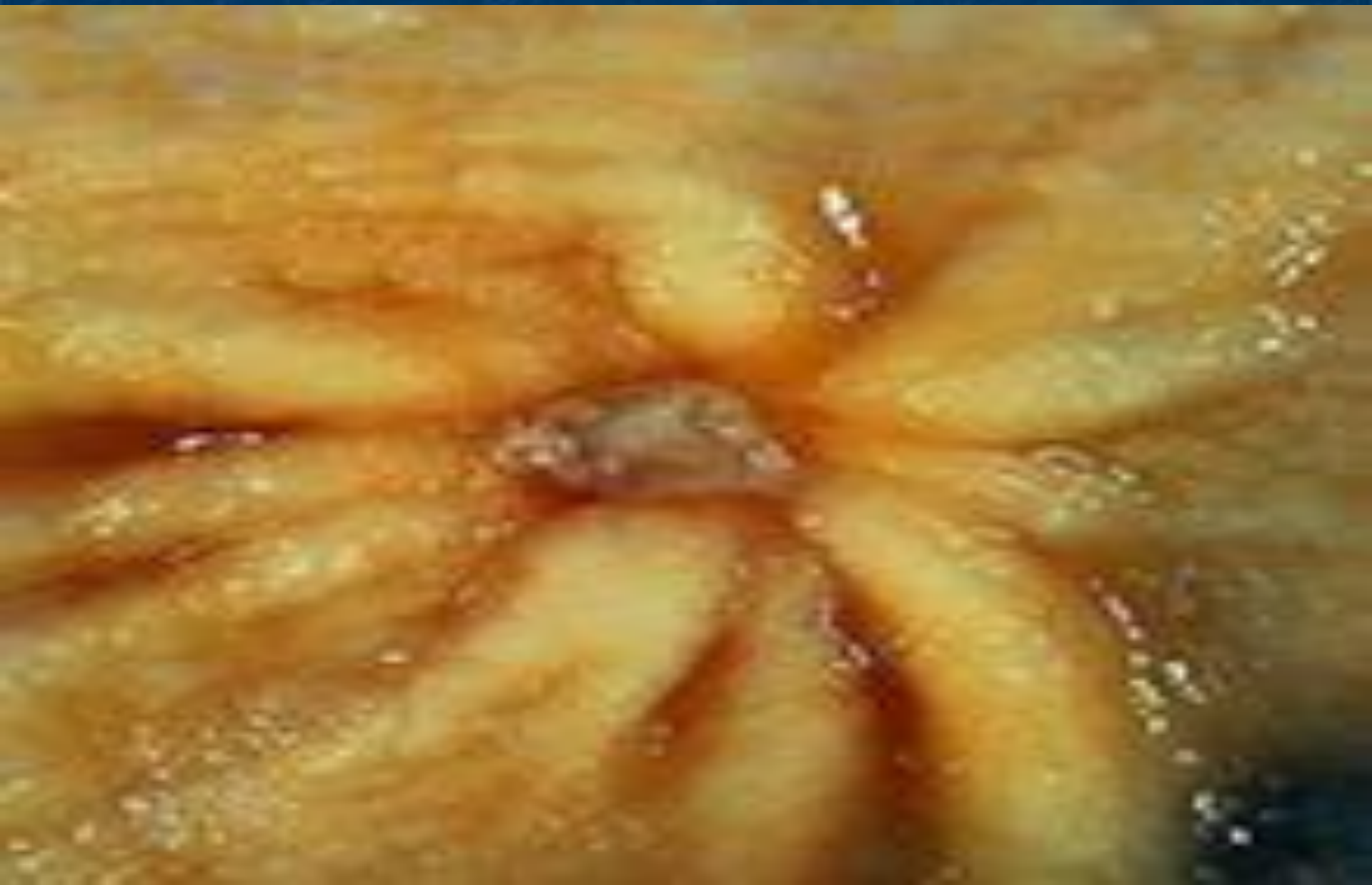
ЭРОЗИИ - ЯЗВЫ желудка и двенадцатиперстной кишки:

- **Микроэрозия (дефект в пределах эпителия, базальную мембрану не проникает),**
- **Эрозия (дефект проникает в слизистую оболочку, но не затрагивает подслизистую основу),**
- **Язва (дефект проникает в подслизистую основу, но не затрагивает мышечную оболочку)**


Esophagus
ulcer
Mucosa
Submucosa
Muscle
Duodenum
ulcer
ulcer
Stomach

ЯЗВА 12-ПЕРСТНОЙ КИШКИ (ДАННЫЕ ЭГДС).

ЯЗВА ЖЕЛУДКА.



КАЛЛЕЗНАЯ ЯЗВА ЖЕЛУДКА.

Bon Appetito !