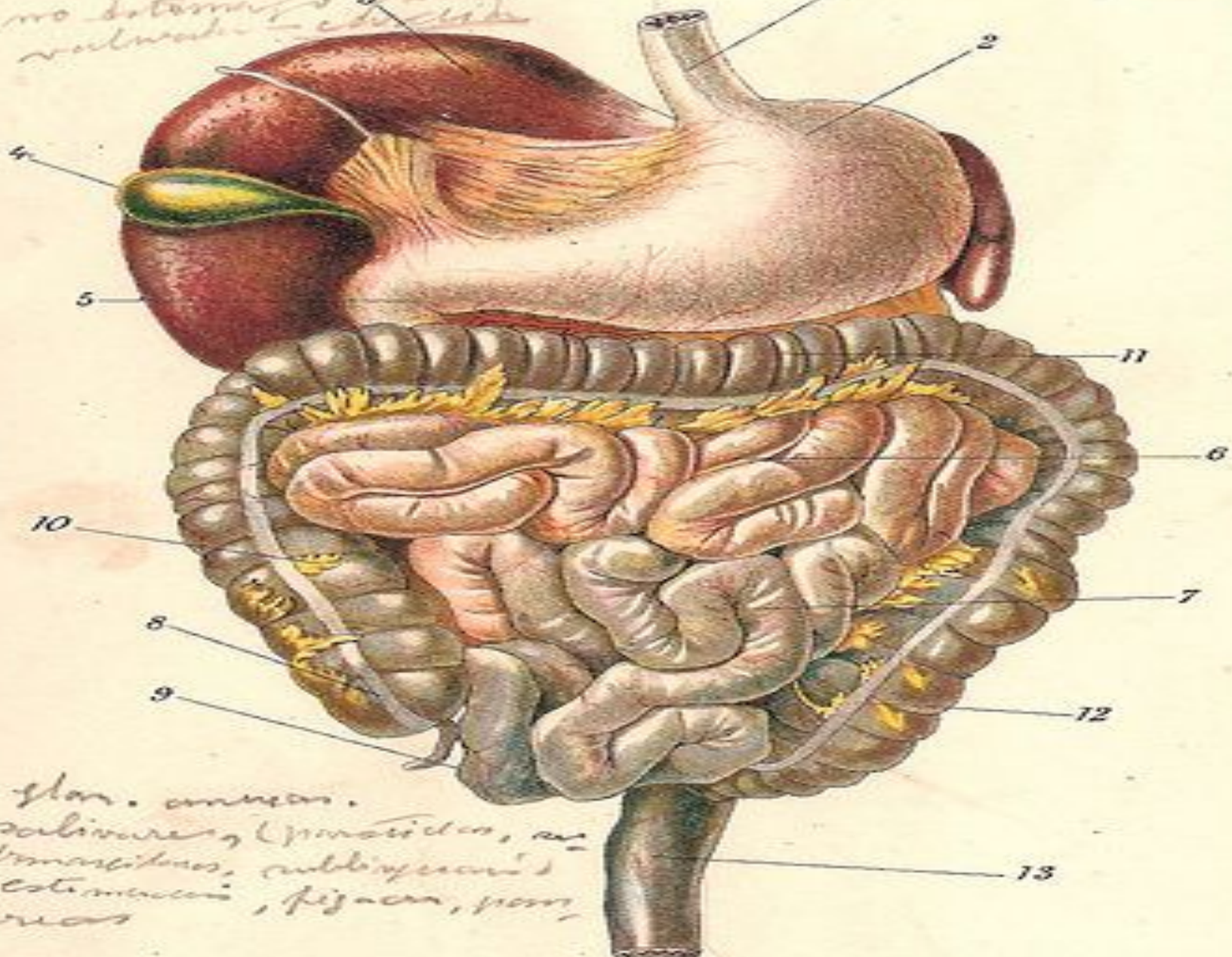


«ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ЖЕЛУДКА И КИШЕЧНИКА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ»

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

профессор Зверков И.В.

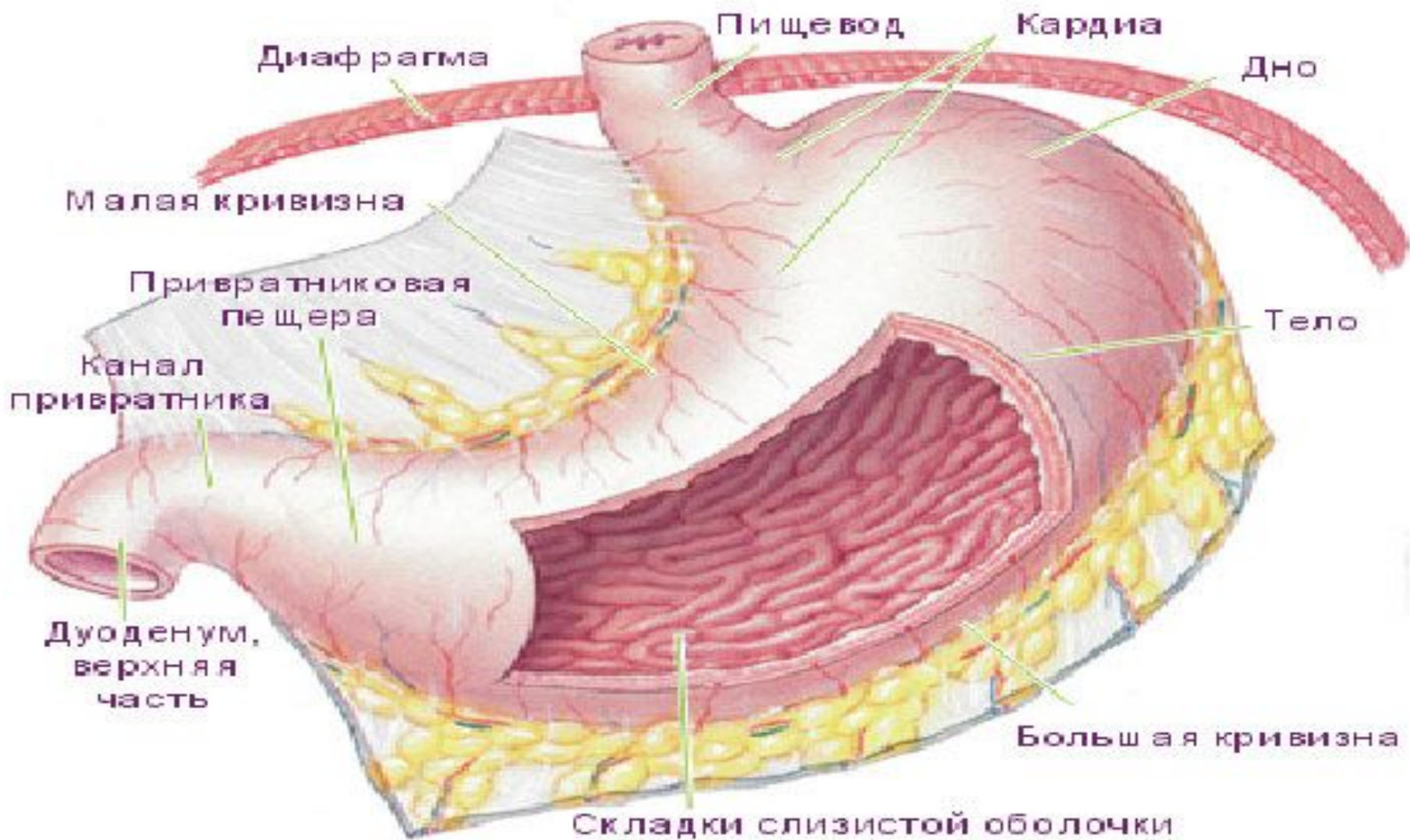
A
 glandulas salivares, figura, pancreas
 esophagus = abore
 no stomacho & prelo
 valvula = chylida



gland. conreas.
 salivares, (pancreas, as
 lymphaticas, sublinguales)
 estomacis, figura, pan-
 creas

coracis

Желудок расположен под диафрагмой, имеет отделы: кардиальный отдел, фундальный отдел (патологи: дно + тело), и пилорический отдел (анtrum + 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 – $\frac{1}{4}$ часть и в пилорическом отделе – $\frac{1}{2}$ 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 E) 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 желудочковых ямок и шейки желез - «зона роста»), слизистые (или добавочные) клетки (в гранулах нейтральные мукополисахариды, ПГ₂, групповые антигены крови), главные (или пепсиновые) клетки (в гранулах ПГ₁, липаза) и париетальные (или обкладочные) клетки (гранул нет, система канальцев 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** (недифференцированных, 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;

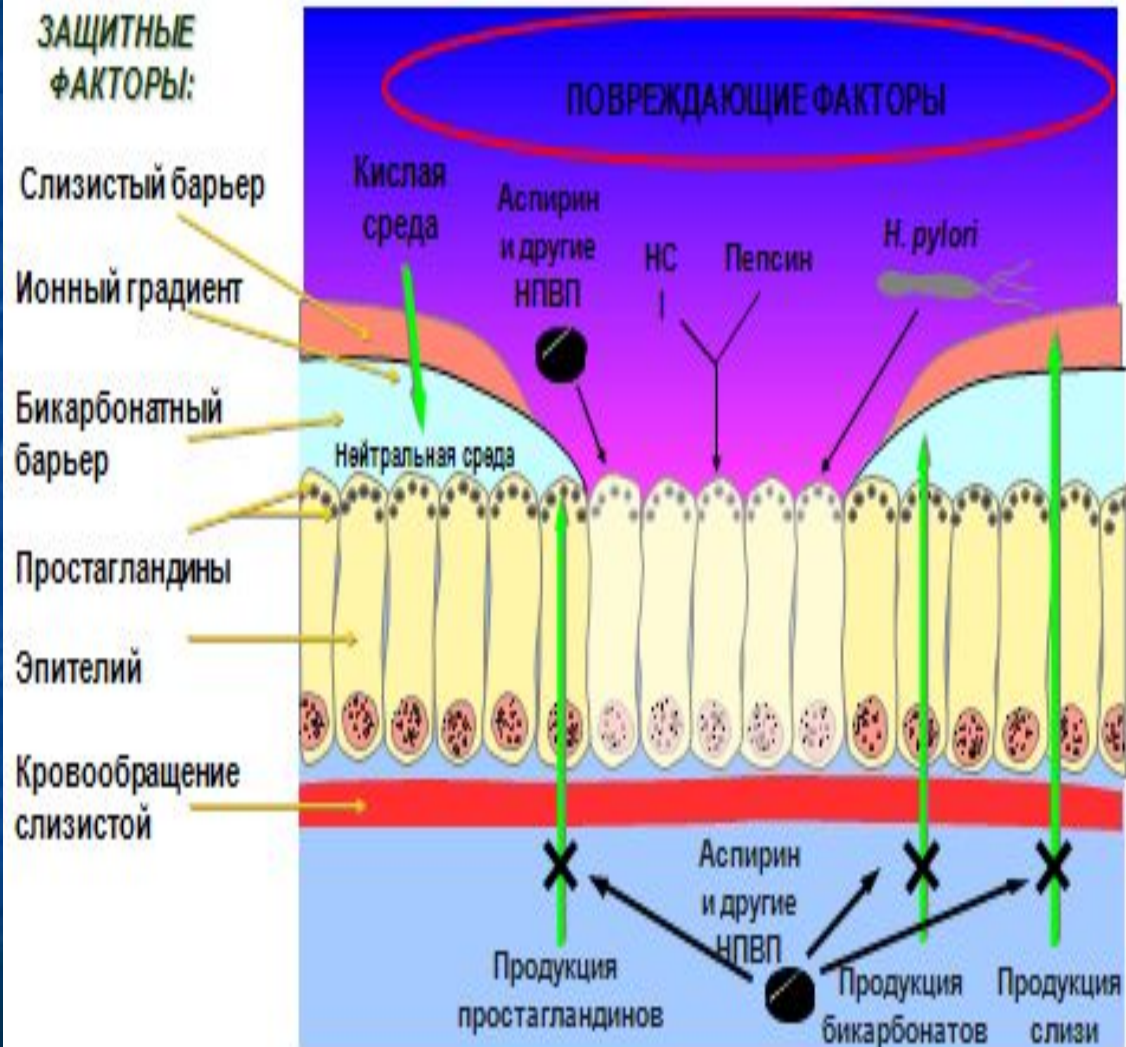
СЕКРЕЦИЯ ГИСТАМИНА И ЧИСЛО ТУЧНЫХ КЛЕТОК;

СЕКРЕЦИЯ АЦЕТИЛХОЛИНА И ТОНУС БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА;

РАСТРОЙСТВО МОТОРИКИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ, В ТОМ ЧИСЛЕ ДУОДЕНО-ГАСТРАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС; СТЕПЕНЬ ОБСЕМЕНЕННОСТИ

HELICOBACTER PYLORI.

Факторы агрессии при кислотозависимых заболеваниях



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 ЭПИТЕЛИЕМ:
БАЗАЛЬНАЯ МЕМБРАНА ПОВЕРХНОСТНОГО И ЖЕЛЕЗИСТОГО ЭПИТЕЛИЯ;

МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ;

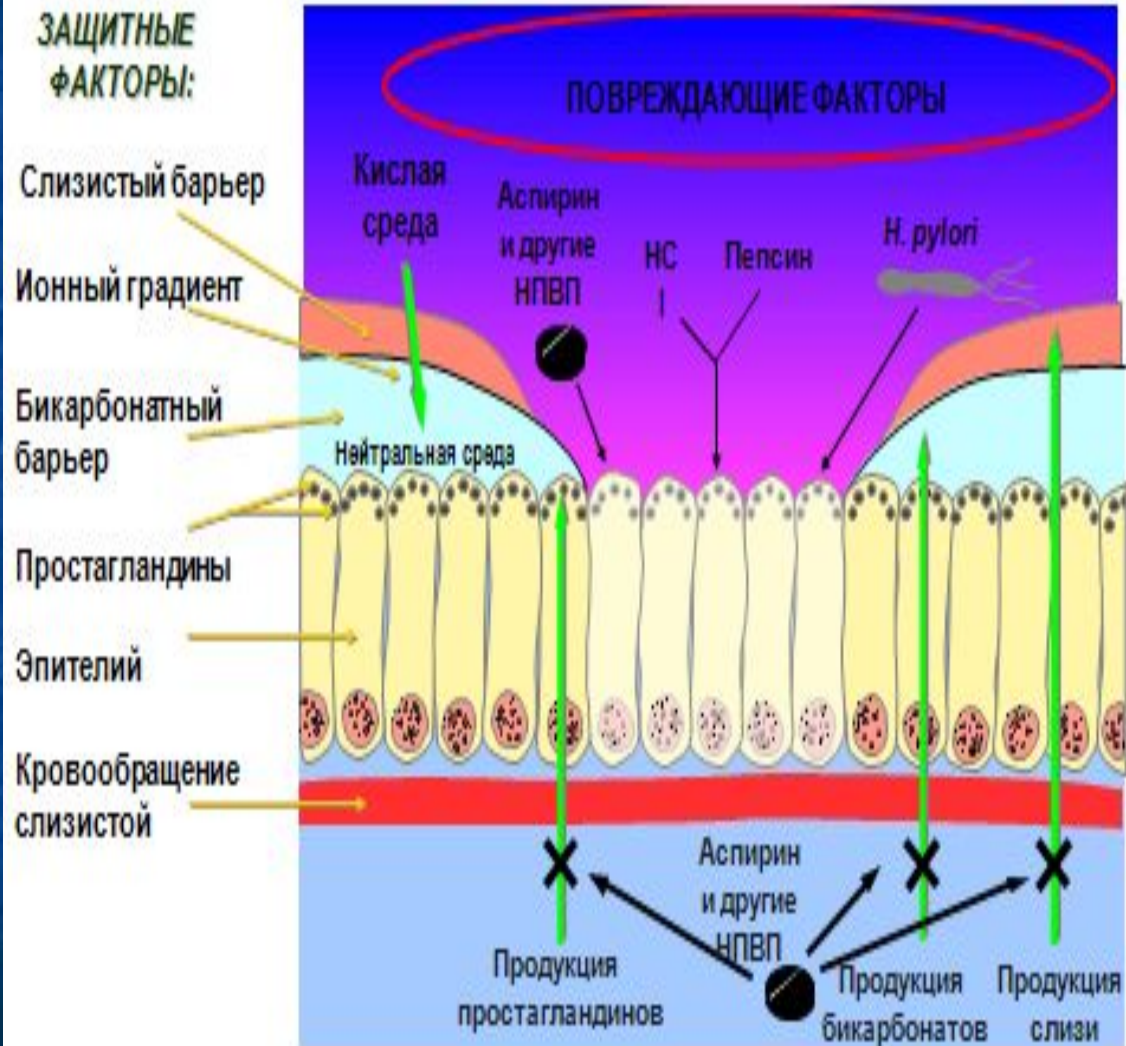
МНОГОЧИСЛЕННЫЕ КЛЕТКИ СОБСТВЕННОЙ ПЛАСТИНКИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ (МИКРОФАГИ, МАКРОФАГИ, ЛИМФОЦИТЫ, ПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ, ФИБРОБЛАСТЫ, ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ, ГИСТИОЦИТЫ);

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ:

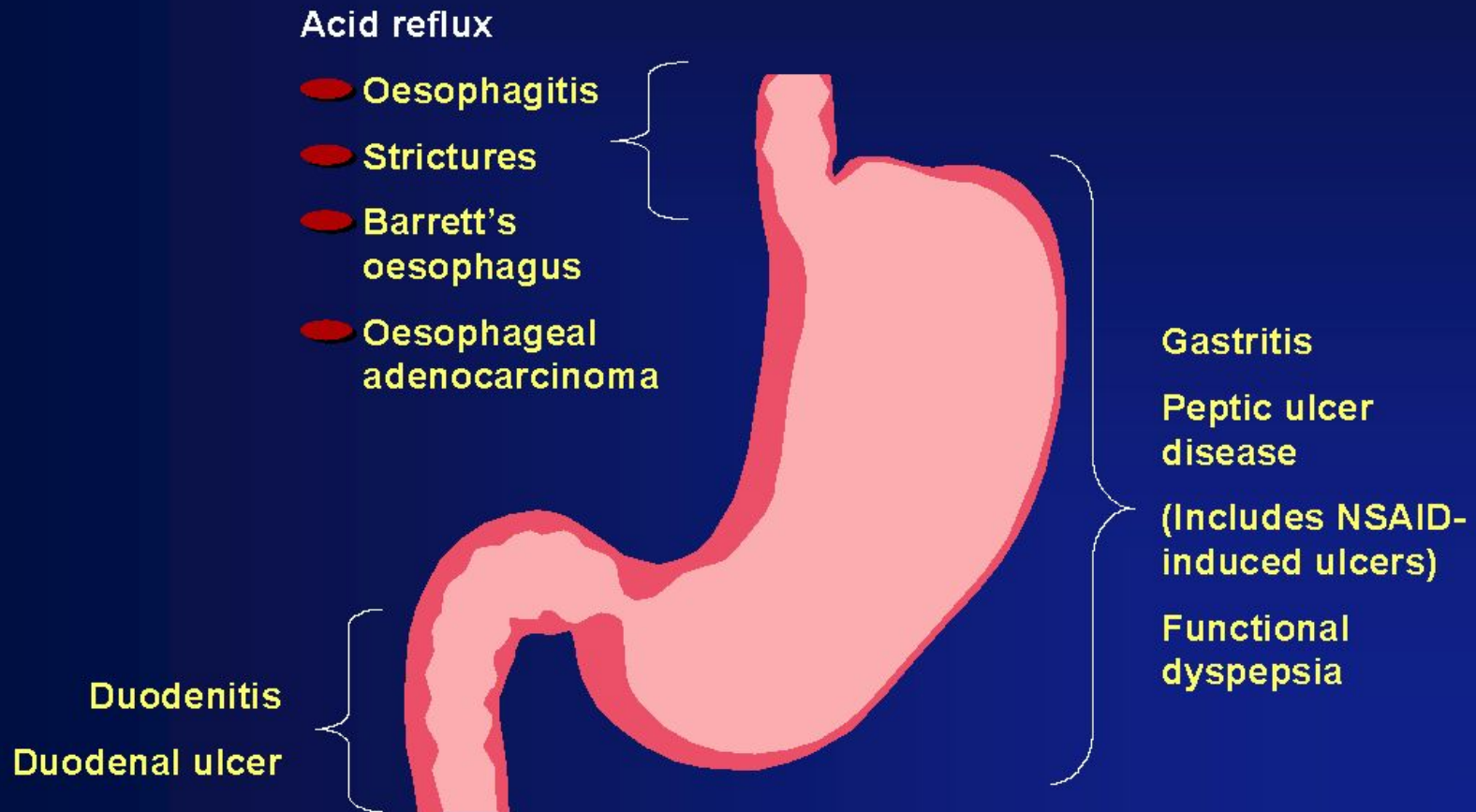
СЕКРЕЦИЯ СОМАТОСТАТИНА И СОМАТОСТАТИНОВЫЕ КЛЕТКИ;

СЕКРЕЦИЯ ПРОСТАГЛАНДИНА E2.

Факторы агрессии при кислотозависимых заболеваниях



Primary regions of gastric acid-related disease



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.

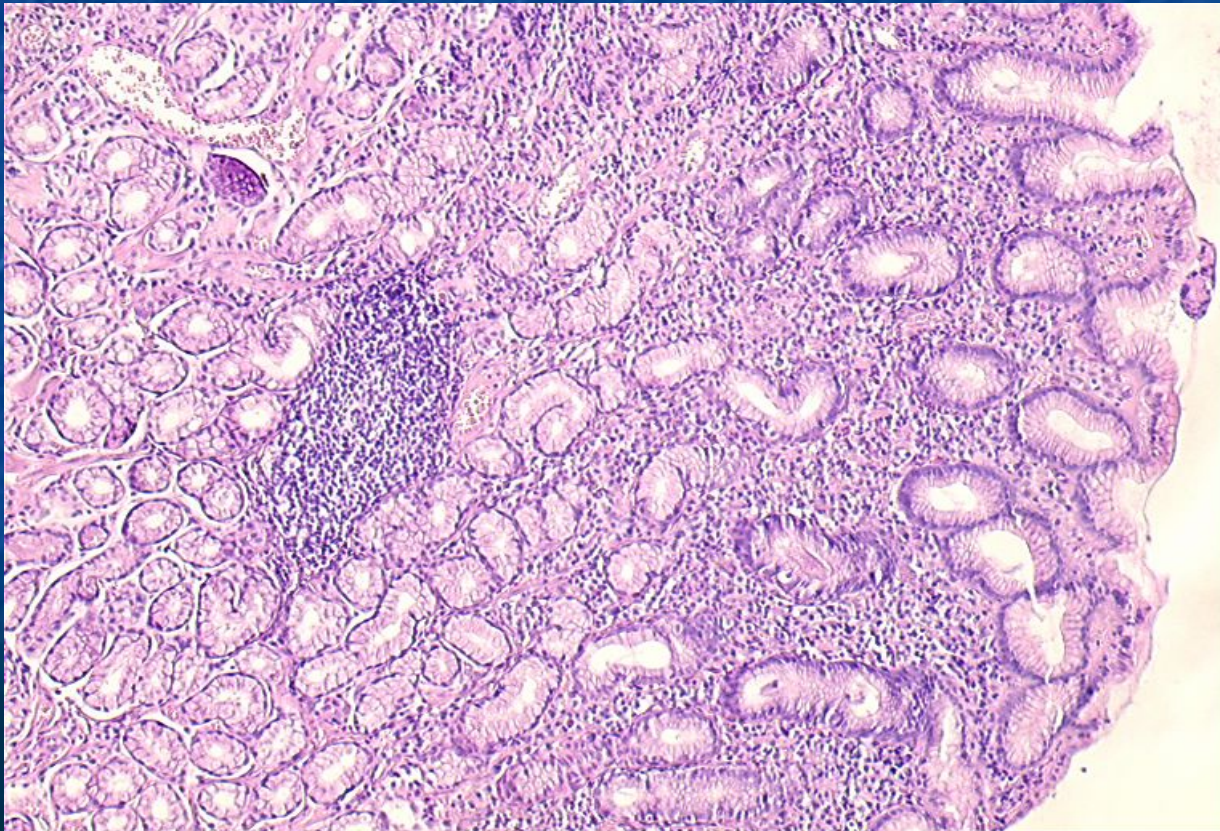
Морфологическая (Масевич Ц.Г.1967, Yeh I, Ray M. et al, 2009)

- 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.

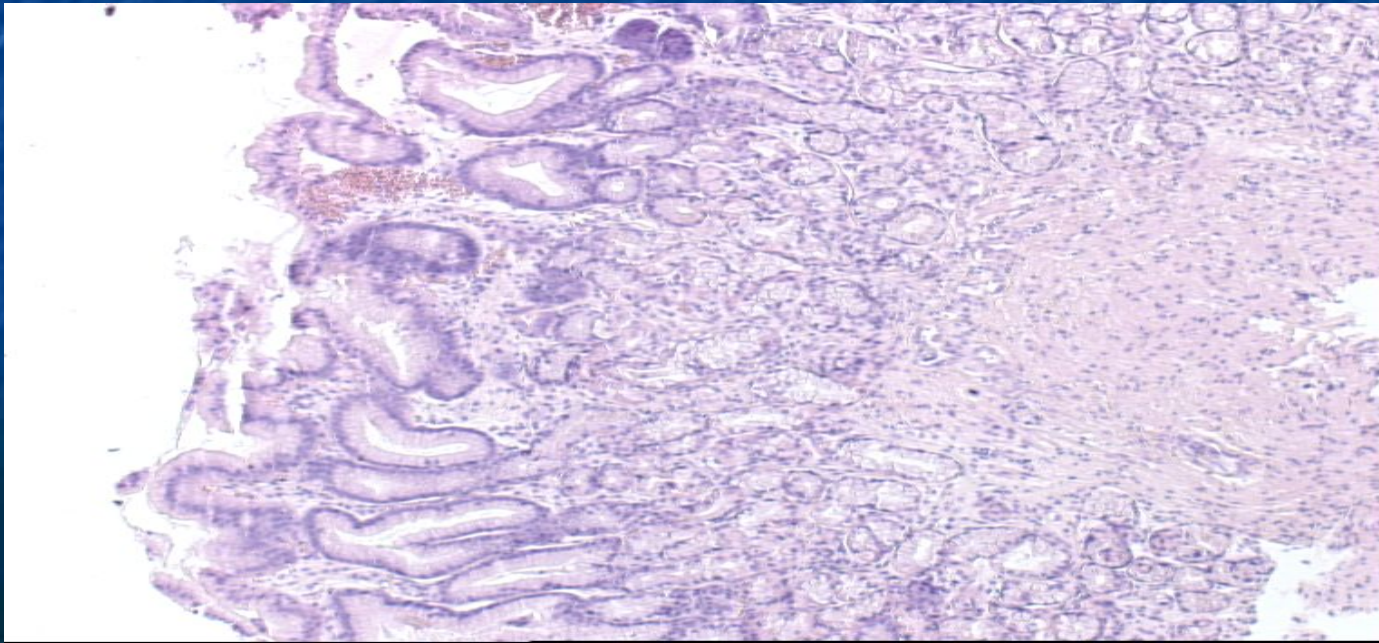


Поверхностный гастрит, x100.

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.

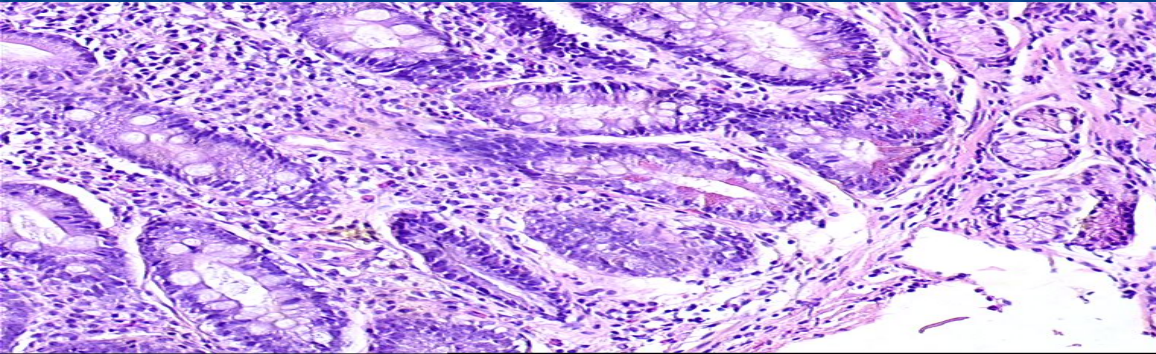


Атрофический гастрит, х40.

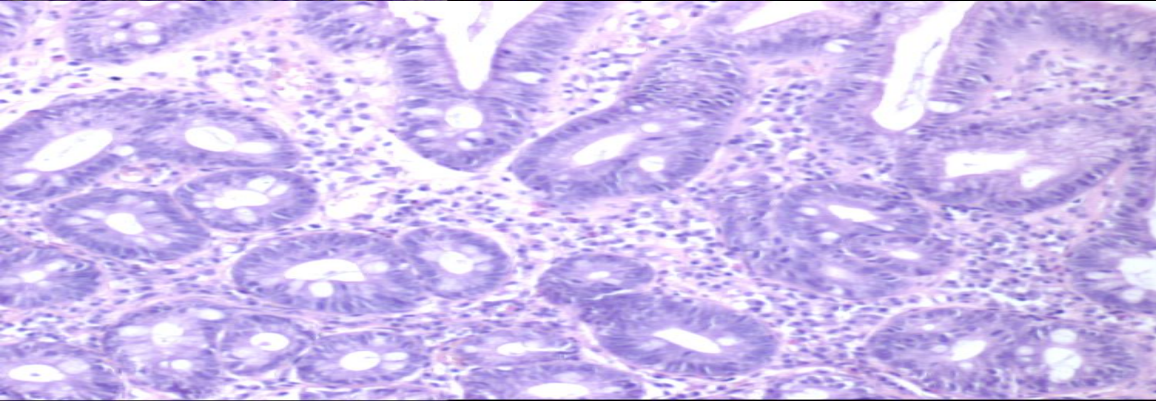
Структурная перестройка при АГ.

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, x100



Неполная кишечная метаплазия, x100.



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

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

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.

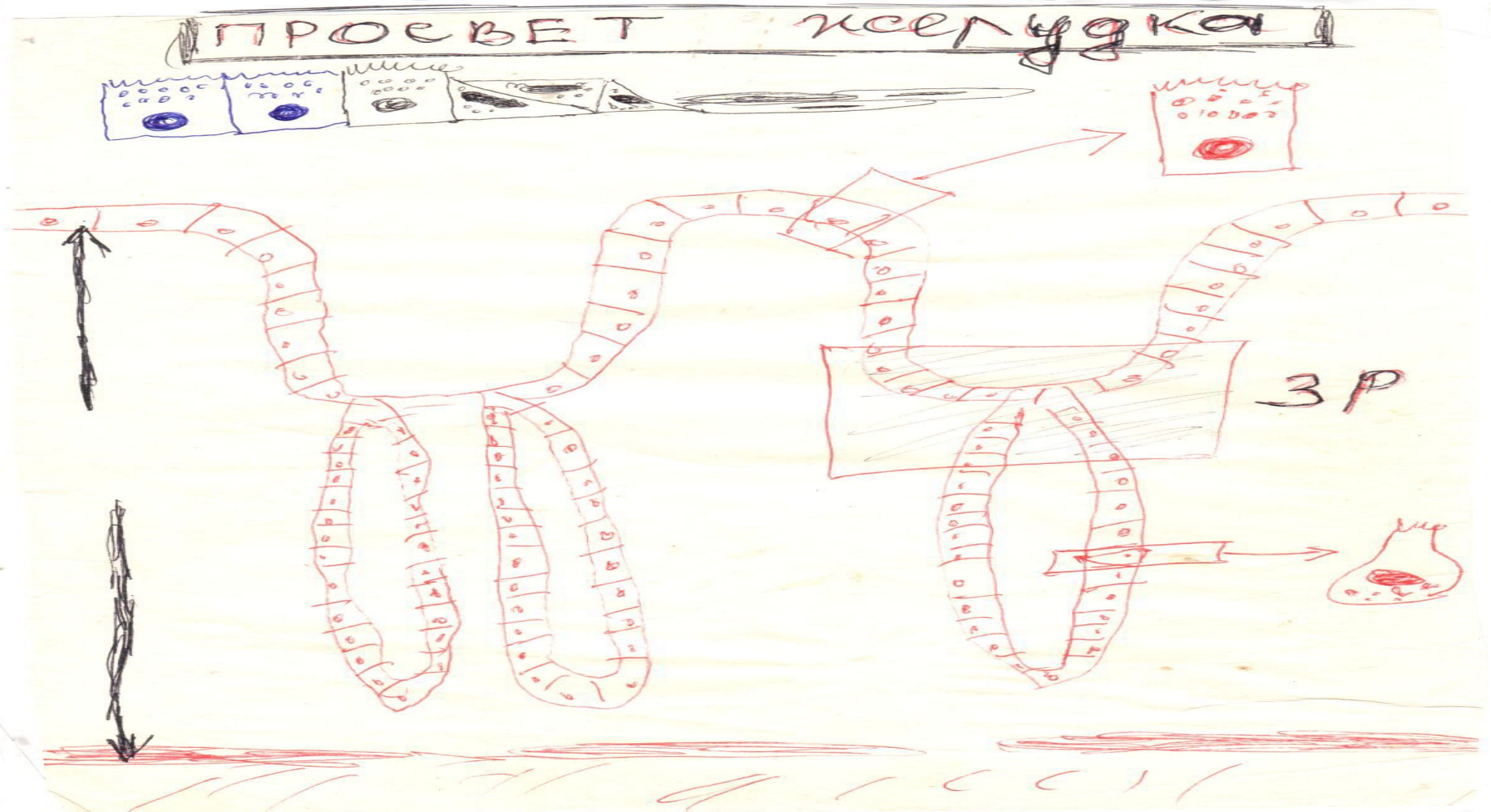
Структурная перестройка при АГ.

- **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.

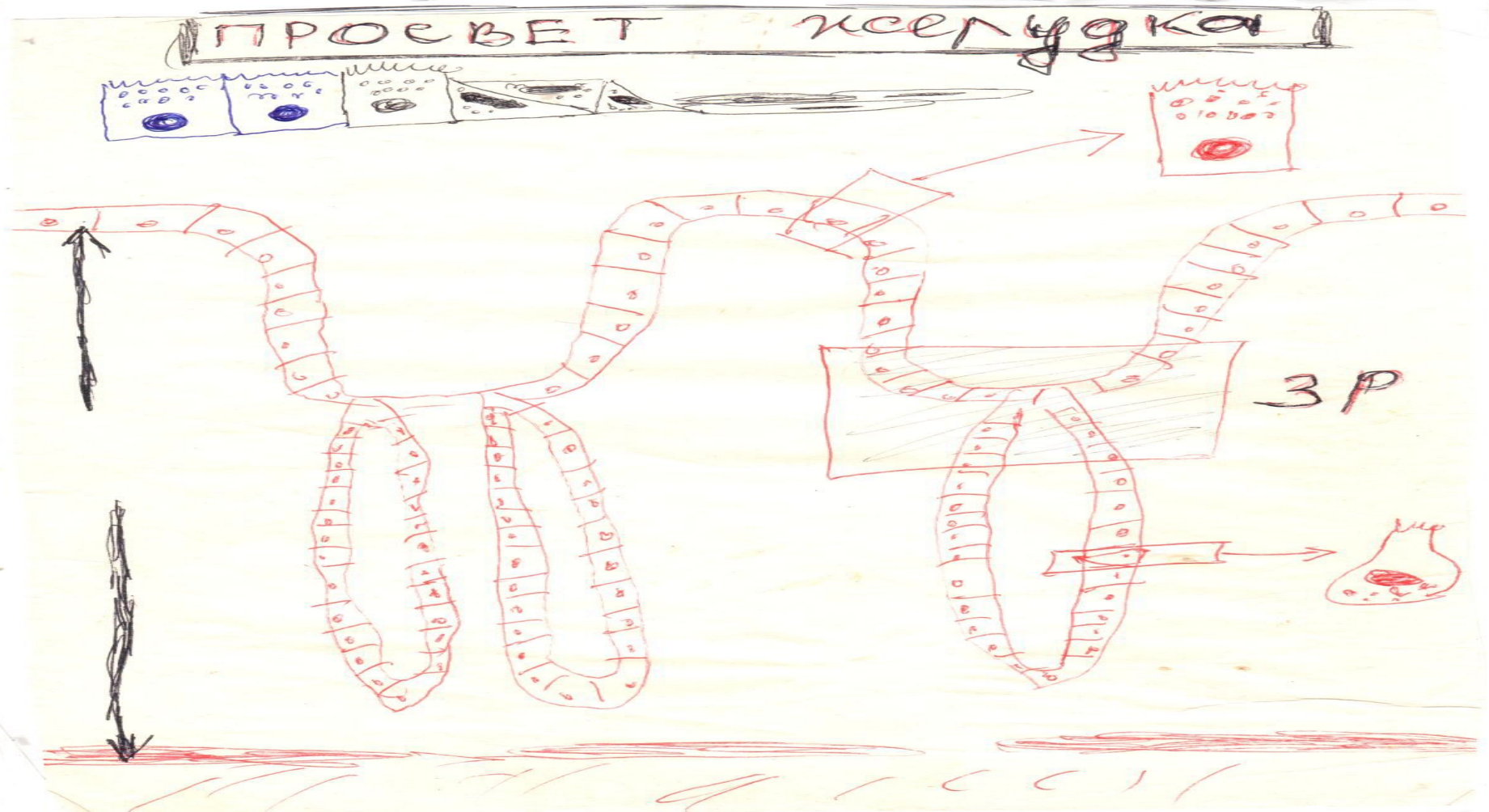
- Дисплазия эпителия впервые описана в **1930** году Шабардой. Затем забыта и впервые узаконена в **1972** году.

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 прилегают 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 секрция 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 папилломатозный 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.

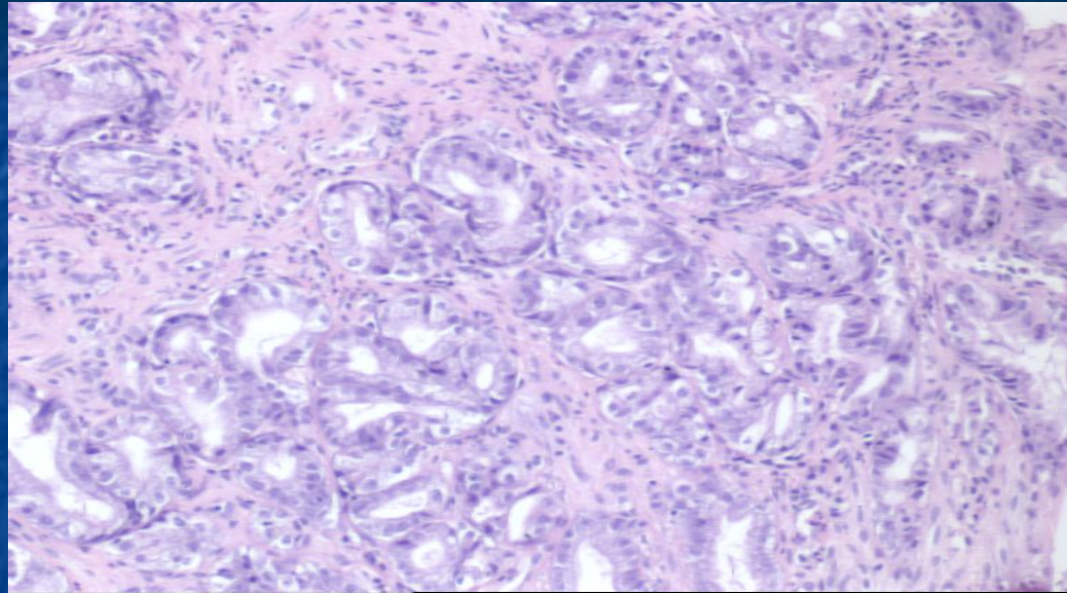
■ **При умеренной дисплазии** - нарушена полярность клеток с гиперхромными ядрами, клетки многорядные или в два слоя, первые признаки нарушения архитектоники СО.

■ **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.

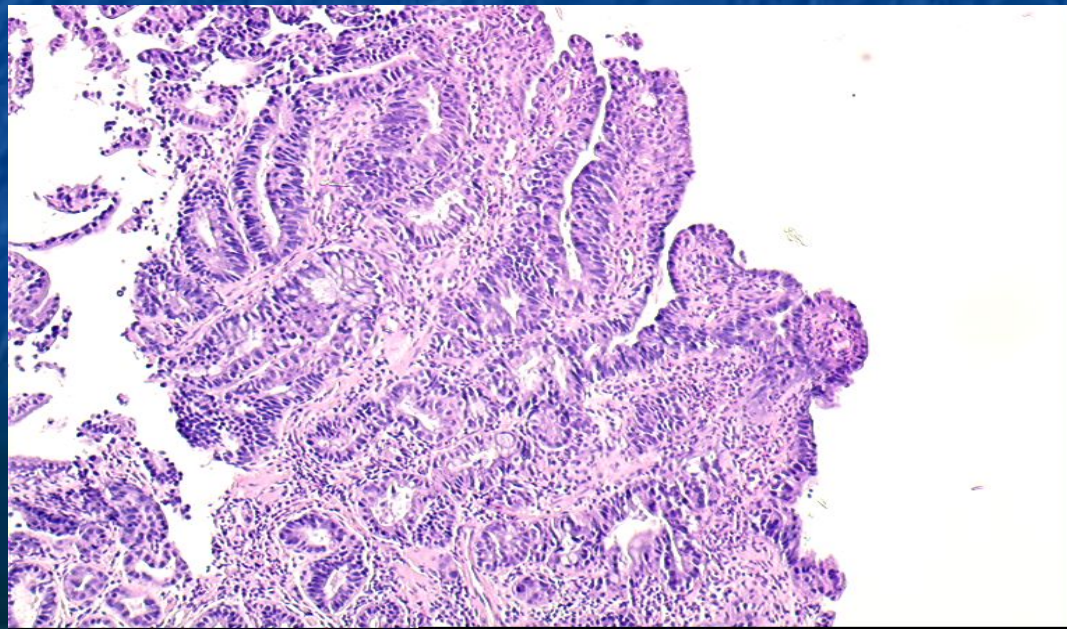
■ Тяжелая дисплазия трансформируется в рак **«in sity»** в течение от **3** мес до **20-30** лет. Рак **«in sity»** как и дисплазия не выходят за базальную мембрану и трудно различимы. Критерием из различия служит ДНК-гистограмма (в раковых клетках в **2-3** раза больше ДНК чем в клетках дисплазии). Рак **«in sity»** через **5 -10** лет трансформируется в **«ранний»** рак (поверхностная и инвазивная формы).

5. Дисплазия (или неоплазия) желудка

Дисплазия умеренной степени, x100.



Дисплазия тяжелой степени, x100.





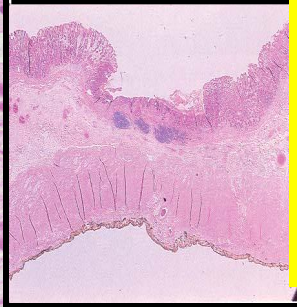
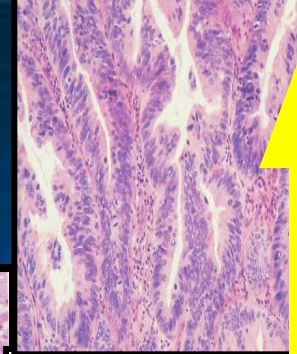
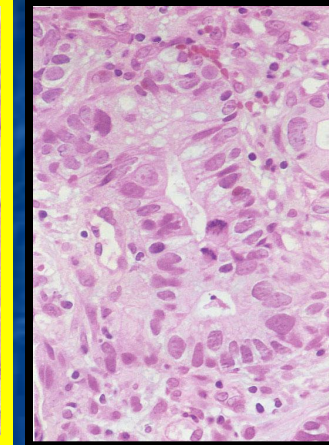
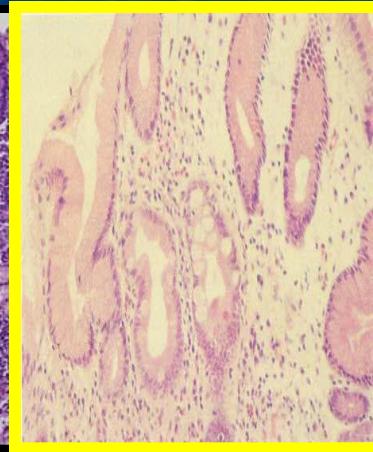
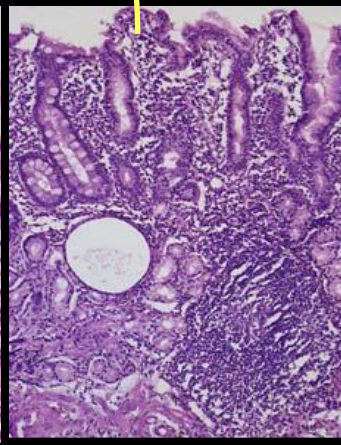
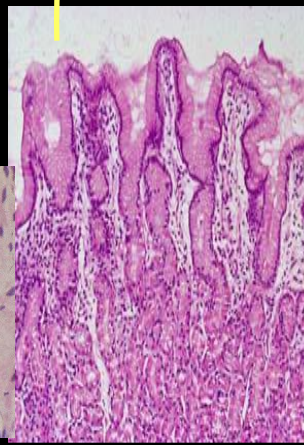
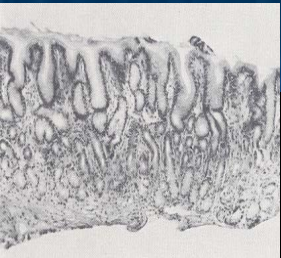
**Морфогенез атрофии и метаплазии
 в слизистой оболочке желудка**

(G. Falter, T. Kirchner, 2005)

H. pylori

Течение ХГ.

Рак
желудка



N

ХНГ

ХАГ

Кишечная
метаплазия

Дисплазия

Ранний
рак

Ранние стадии

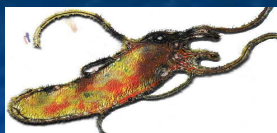
воспаление, усиление
пролиферации, апоптоза,
атрофия, ахлоргидрия

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*.



Исходы длительной персистенции инфекции **H.pylori**.

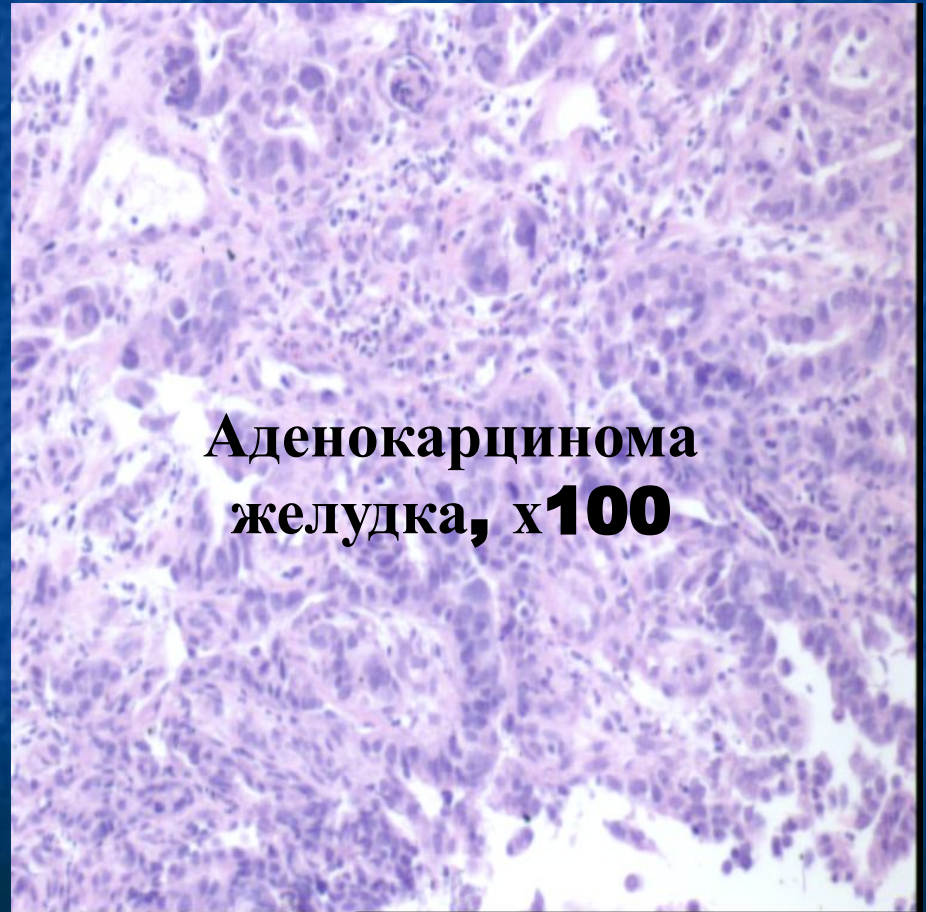


Поверхностный гастрит

Атрофический гастрит

Кишечная метаплазия

Дисплазия



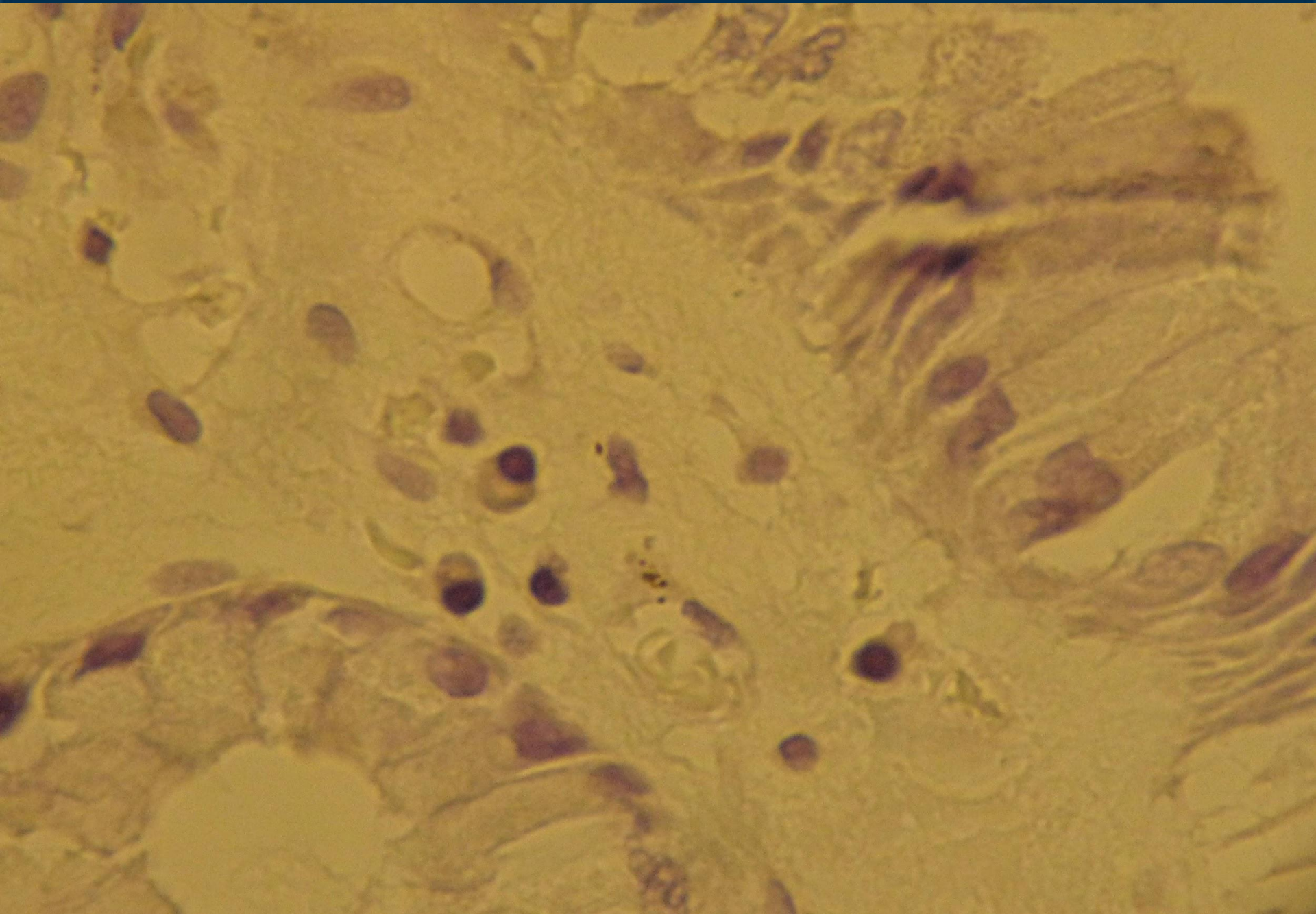
**Аденокарцинома
желудка, x100**

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,
 - коллагеновый,
 - эозинофильный (пищевая аллергия),
 - радиационный (лучевая болезнь),
 - **инфекционный** [гастроспириллы, грибы, ТТV, 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 НР-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

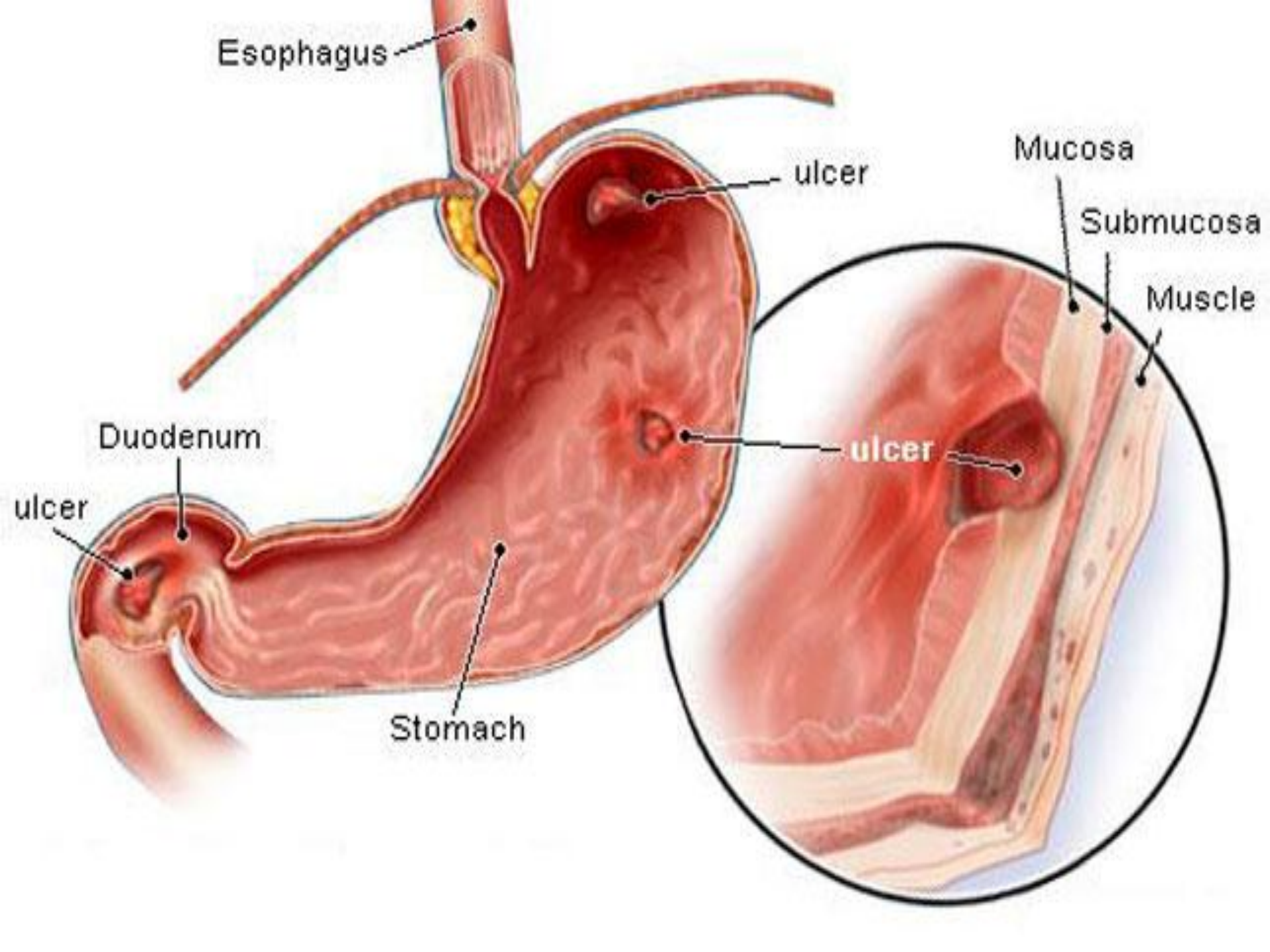
Muscle

ulcer

Duodenum

ulcer

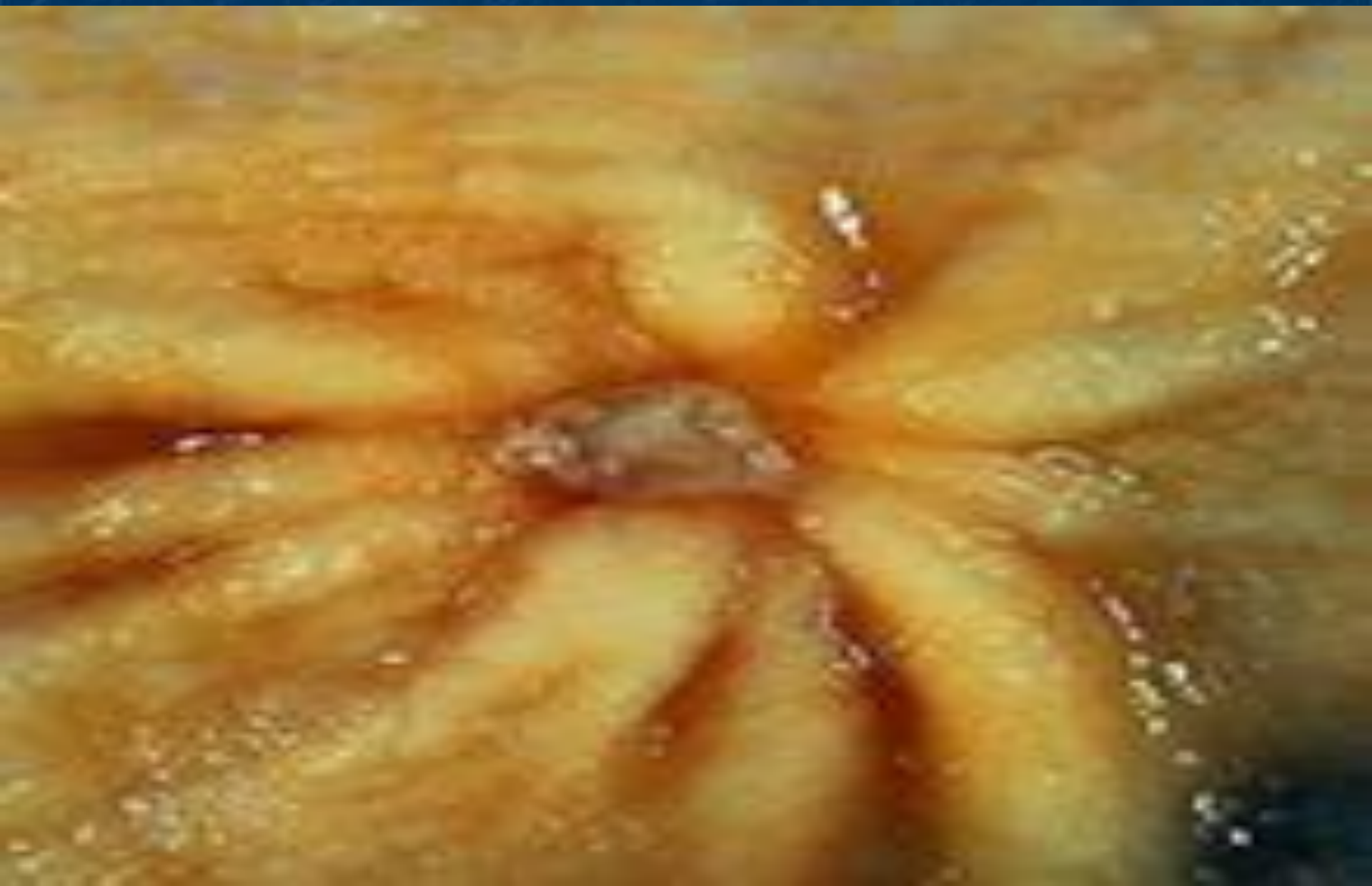
Stomach



ЯЗВА 12-ПЕРСТНОЙ КИШКИ (ДАННЫЕ ЭГДС).



ЯЗВА ЖЕЛУДКА.



КАЛЛЕЗНАЯ ЯЗВА ЖЕЛУДКА.





Bon Appetito !