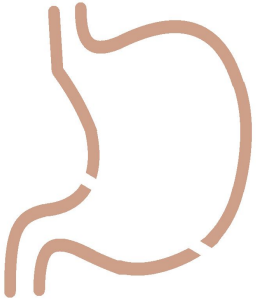
ПЛАН ЛЕКЦИИ

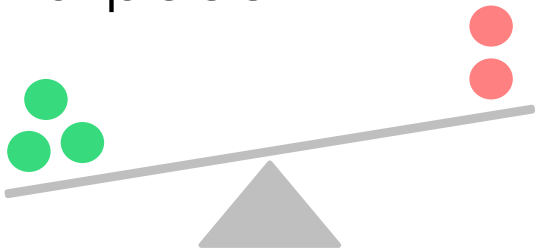
1. гормоны ЖКТ:
   гастрин, соматостатин, ВИП, ГПП-1 и ГИП

2. клетки желудка и секреция кислоты
   причины гиперсекреции и гипосекреции



3. факторы защиты и агрессии

4. гастриты, язвы



гормоны ЖКТ

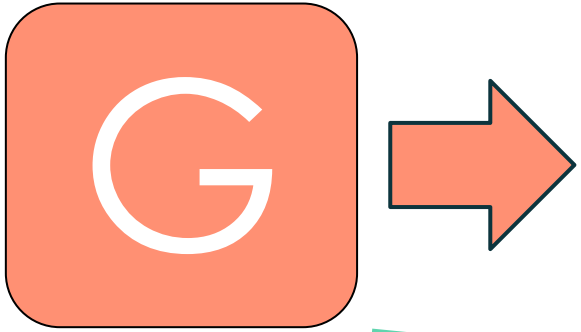
семейства

гастрин-ХЦК	гастрин (**G-клетки**), холецистокинин (**I-клетки**)
секретин-глюкагон	ГЛП-1 (**L-клетки**), ГИП (**K-клетки**), секретин (**S-клетки**), ВИП, PACAP
панкреатический полипептид	панкреатический полипептид, нейропептид Y, пептид YY
бомбезино-подобные	гастрин-рилизинг пептид (GRP), нейромедин B
тахикинины	субстанция P, нейрокинин A
другие	соматостатин (**D-клетки**), грелин, мотилин, эндогенные опиоиды (эндорфины, энкефалины, динорфины), нейротензин, галанин и пр.

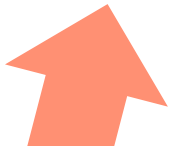
гастрин

антрум

и немного в других
местах организма



гастрин



+

повышение

pH

GRP

Ca^{2+}

−

снижение

pH

соматостатин

ПгЕ

гастрин

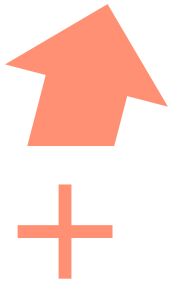
+

повышение pH

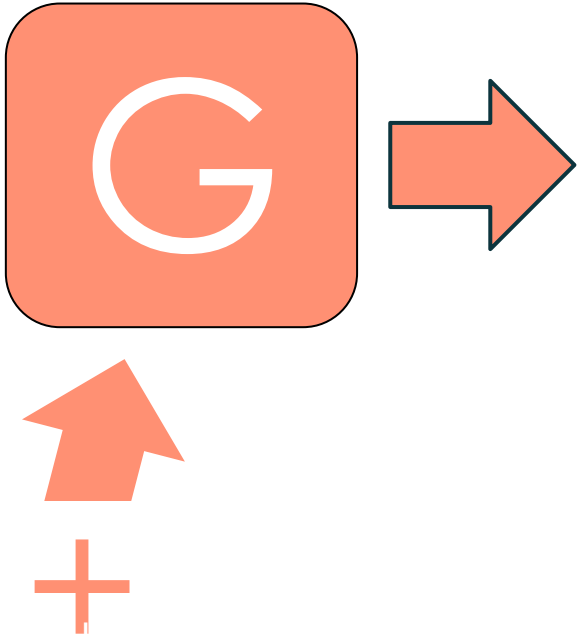
- например, при приеме пищи

или при патологии:
H. pylori защелачивает антрум

гастрин

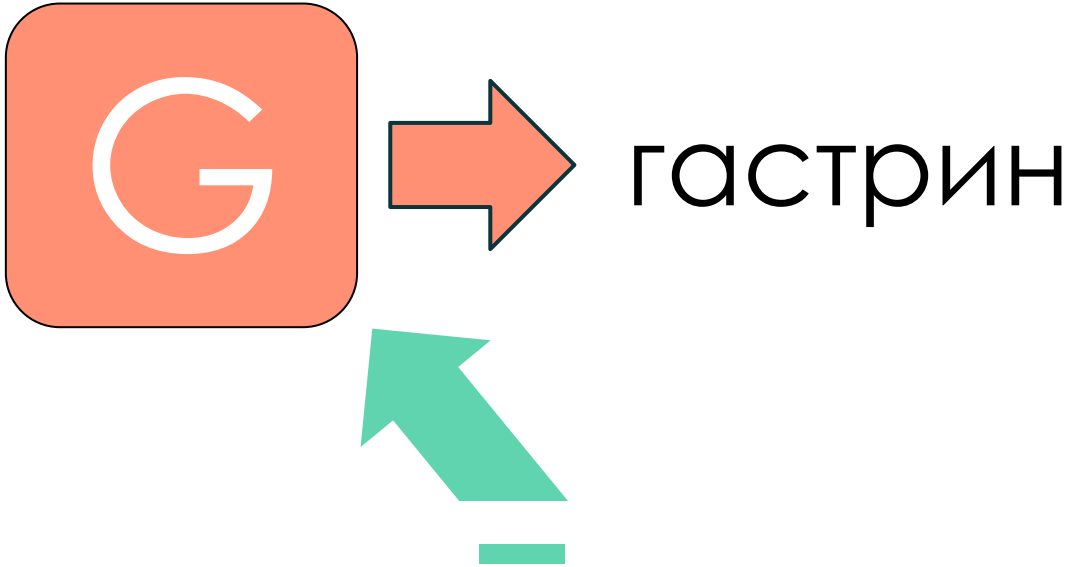


GRP - выделяется из вагуса (X)

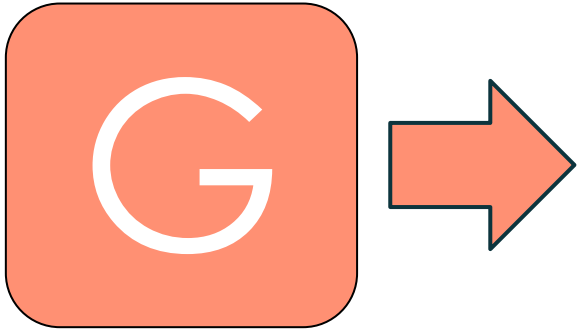


гастрин

Ca^{2+} - стимулирует Ca-сенситивные рецепторы (CaSR)

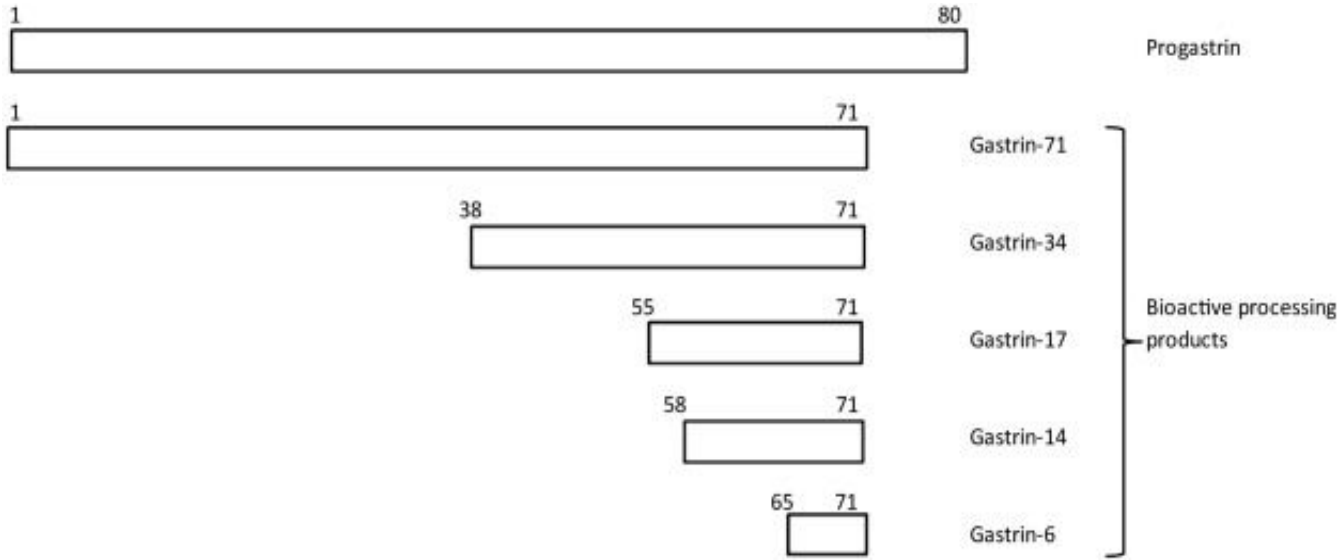


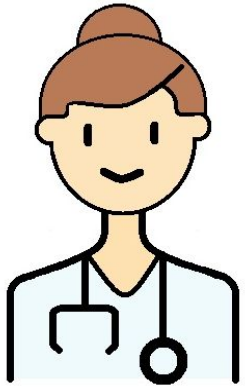
соматостатин - выделяется **D-клетками**
стимулирует sst2 рецепторы



гастрин-17

и др.





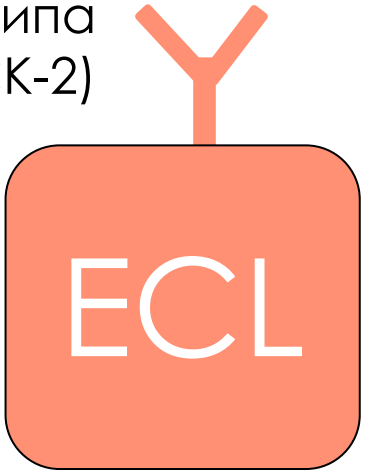
клиническое значение

гастрин-17 в крови - лабораторный маркер

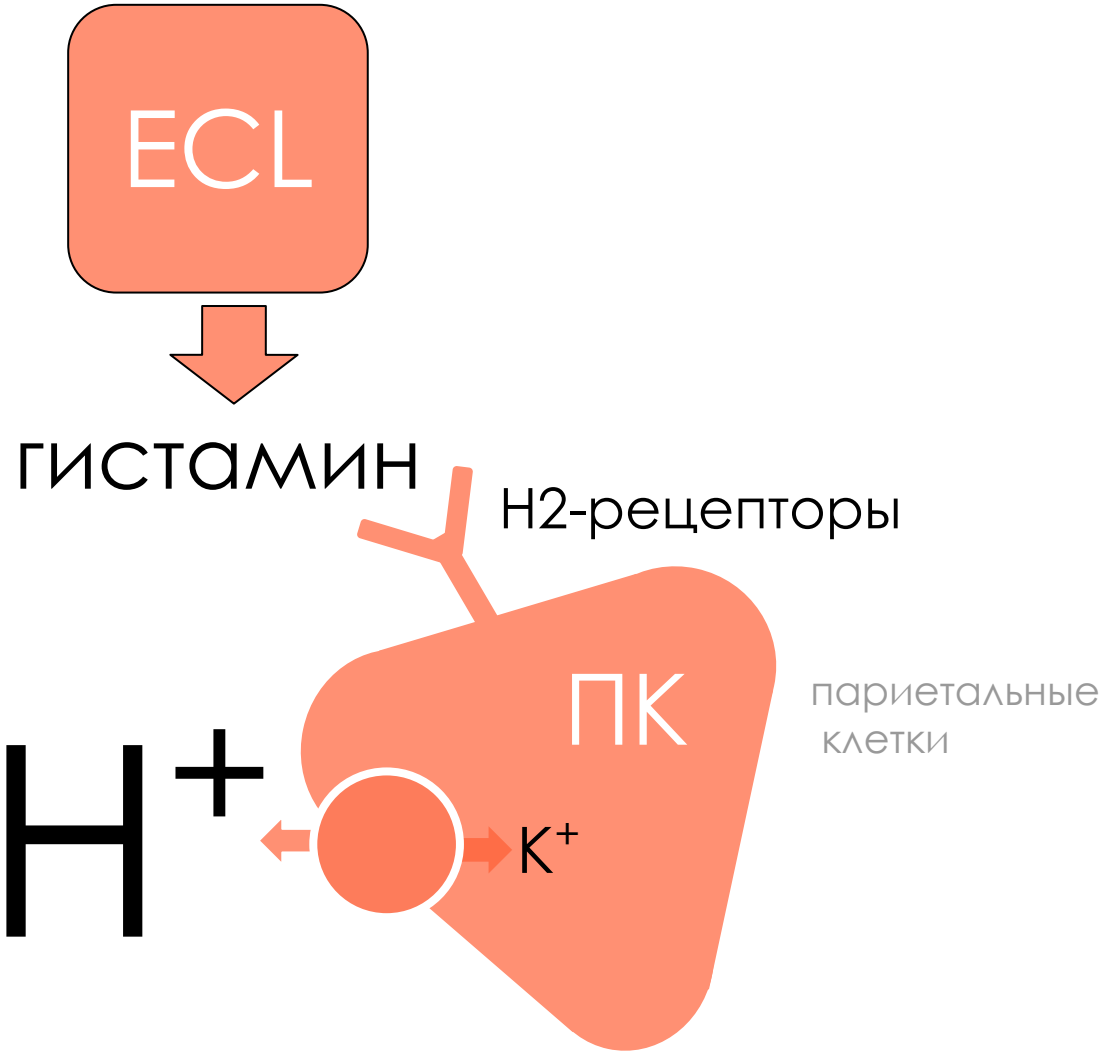
гастрин-17

другие эффекты,
напр. митогенный

ХЦК-рецепторы 2 типа
(ССК-2)



энтерохромаффиноподобные клетки


ECL
гистамин
H2-рецепторы
ПК
париетальные клетки
H+
K+

ГИПЕРГАСТРИНЕМИЯ

на фоне ахлоргидрии (напр. аутоиммунный гастрит)

G-клетки чувствуют недостаток кислоты и продуцируют гастрин

ГИПЕРГАСТРИНЕМИЯ

при хеликобактерной инфекции
(H. pylori защелачивает антрум)

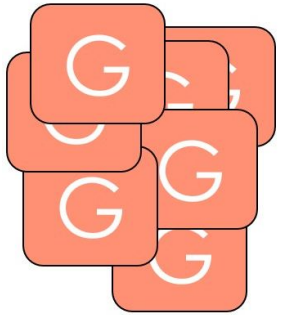
гастринома
(синдром Золлингера-Эллисона)

цирроз

гиперкальциемия

в этих случаях избыток гастрина
стимулирует кислотопродукцию

гастринома или синдром Золлингера-Эллисона



(чаще всего локализуется в тонкой кишке, панкреасе)

очень много гастрина в крови (>)
очень много кислоты в желудке и ДПК

необычные язвы ДПК:
множественные, залуковичные

диарея, стеаторея

почему?

D → соматостатин

желудок
кишка
панкреас
и др.

соматостатин

закисление
урокортин-3 в панкреасе
(выделяется вместе с инсулином, глюкагоном)

D

соматостатин

все тормозит

соматостатин

все тормозит

sst2R

панкреас

экзо-

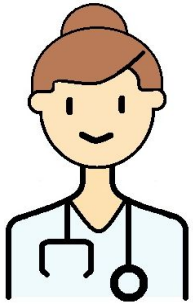
эндо-

желчеотток

и другое

напр. аденогипофиз

HCl



клиническое значение

1. соматостатинома
2. лекарства-аналоги соматостатина

октреотид, лантреотид, пасиреотид

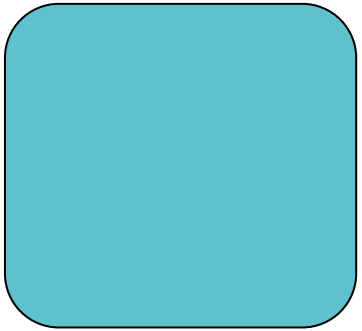
Соматостатинома

ахлоргидрия

мальдигестия

СД

ЖКБ



кишка

и др.

ВИП

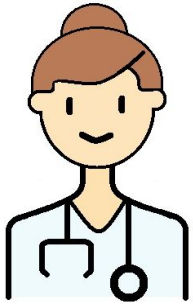
угнетение моторики (пищевода, кишки и пр.)

вазодилатация

подавление HCl

выделение воды и электролитов, напр. K^+

выделение HCO_3^-



клиническое значение

1. ВИПома

2. избыток ВИП при циррозе

(печень слабее инактивирует ВИП)

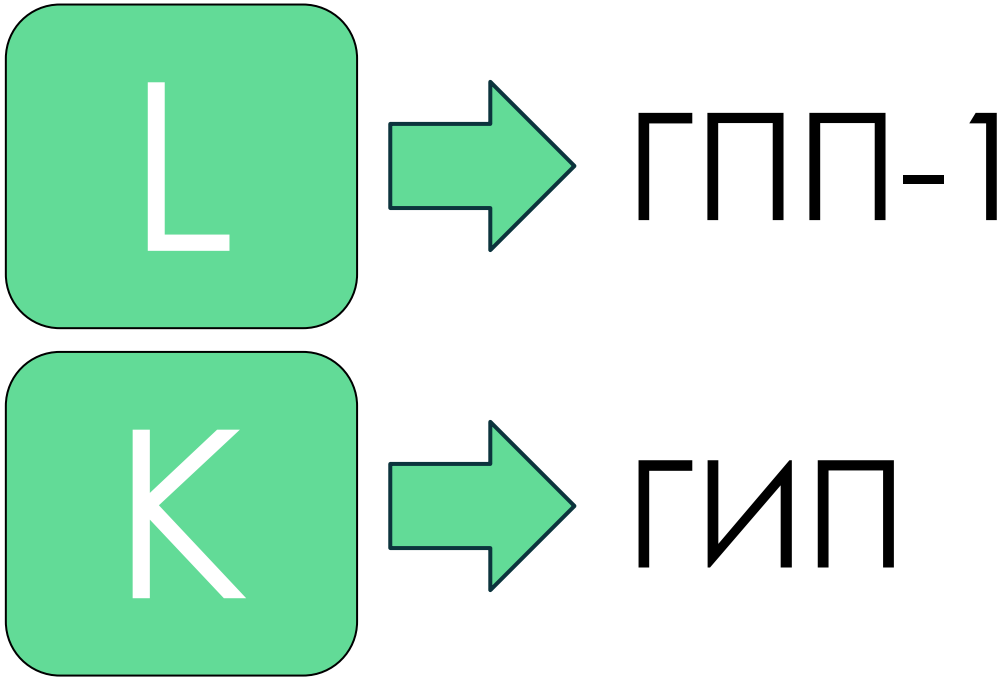
ВИПома

- ахлоргидрия
- водянистая диарея
- гипокалиемия
- негазовый ацидоз

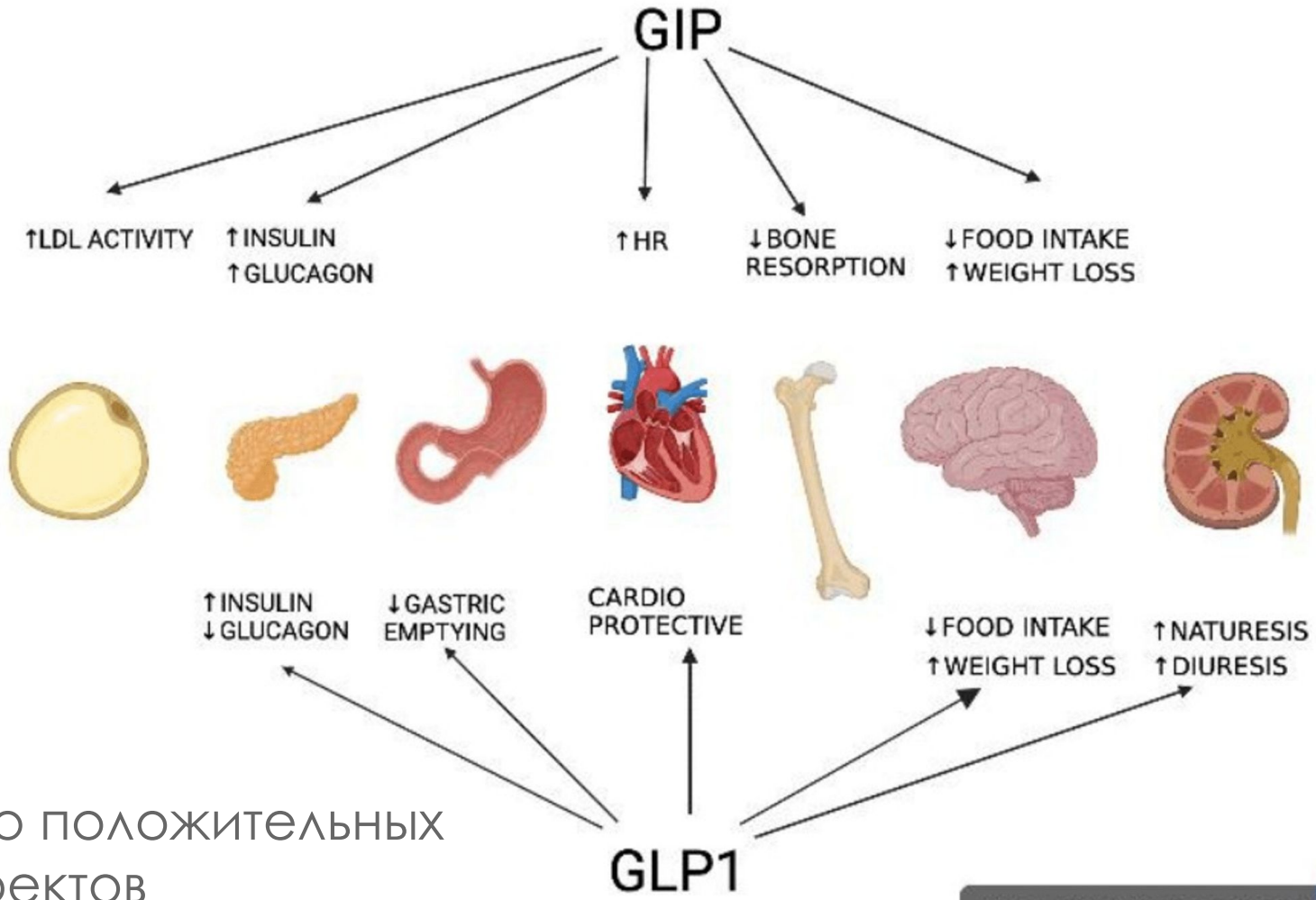
много ВИП при циррозе

угнетение моторики
(пищевода, кишки и пр.)
диспепсия

системная
вазодилатация



инкретины



много положительных эффектов

Created in BioRender.com bio

ГПП-1

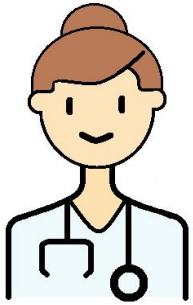
ГИП

инактивируются

ГПП-1
ГИП

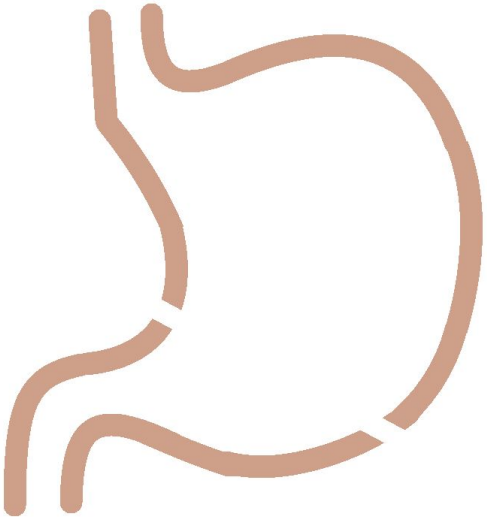
ДПП-4

инактивируются

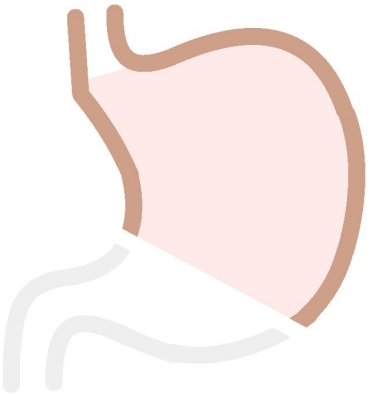


группы лекарств,
действующих на инкретиновый эффект

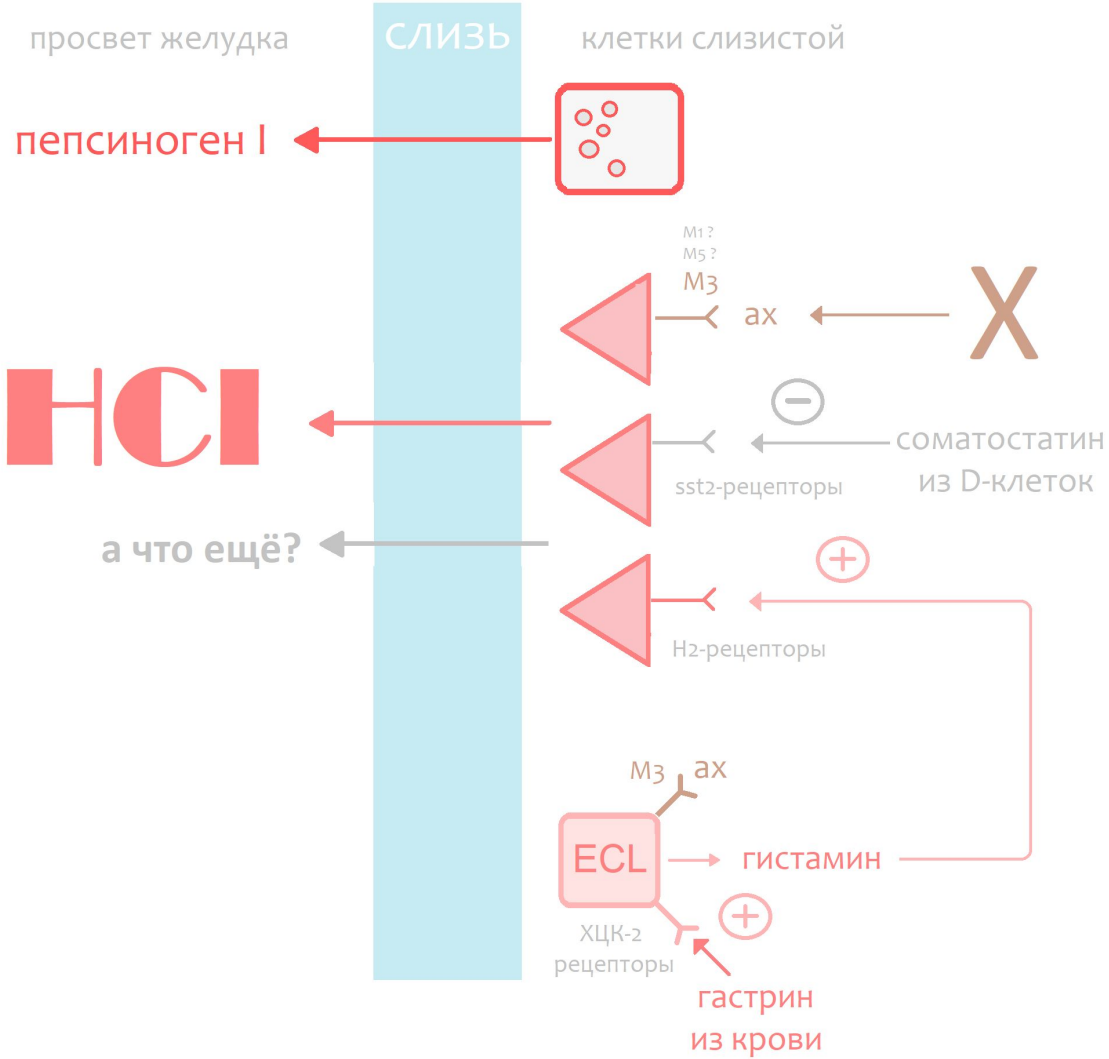
1. агонисты рецепторов ГПП-1
2. ингибиторы ДПП-4
3. агонисты рецепторов ГПП-1 и ГИП
4. агонисты рецепторов ГПП-1 и глюкагона

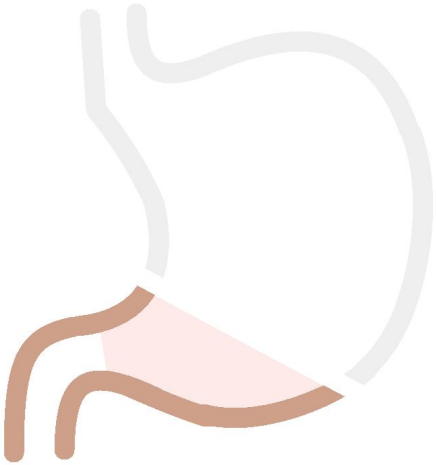


клетки желудка и секреция кислоты

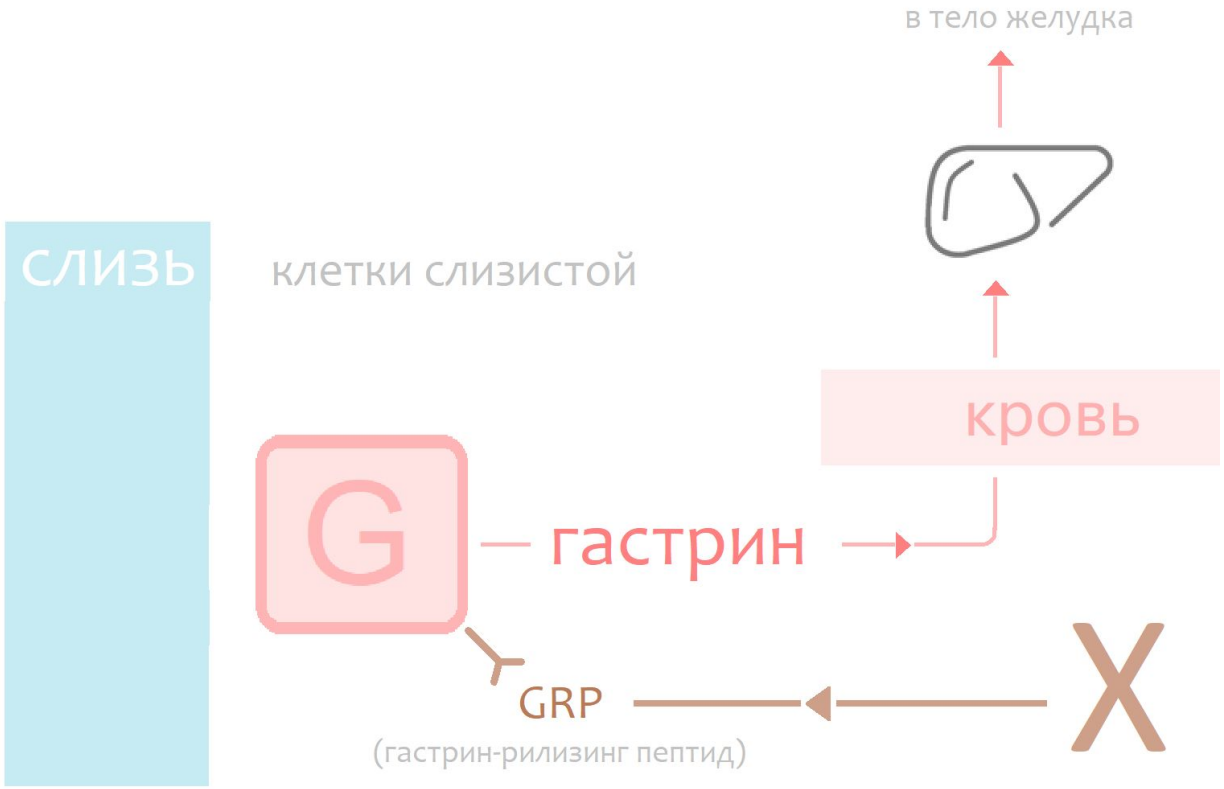


клетки в теле и дне желудка

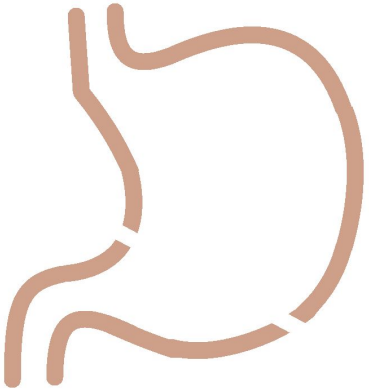




клетки в антруме



гастрин из антрума
попадает в кровь и потом
в тело желудка, действуя
как гормон (дистантно)



клетки во всех отделах желудка

СЛИЗЬ

ПРОСТАГЛАНДИНЫ

- муцины (MUC)
- HCO_3^-
- трефойловые факторы (TFF)

мукоциты

поверхностные (MUC5AC, TFF1)

шеечные (TFF2)

факторы роста TFF

прогениторные клетки

пепсиноген II

грелин (усиление аппетита)

больше в теле/дне

D

соматостатин

пучковые клетки (tuft cells) → ИЛ-25

ILC

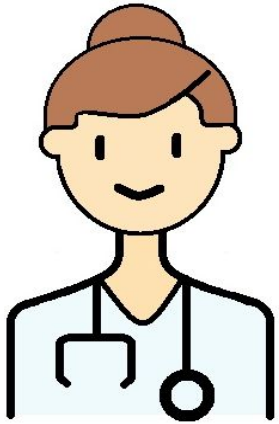
T

IgA

S

ПК

B

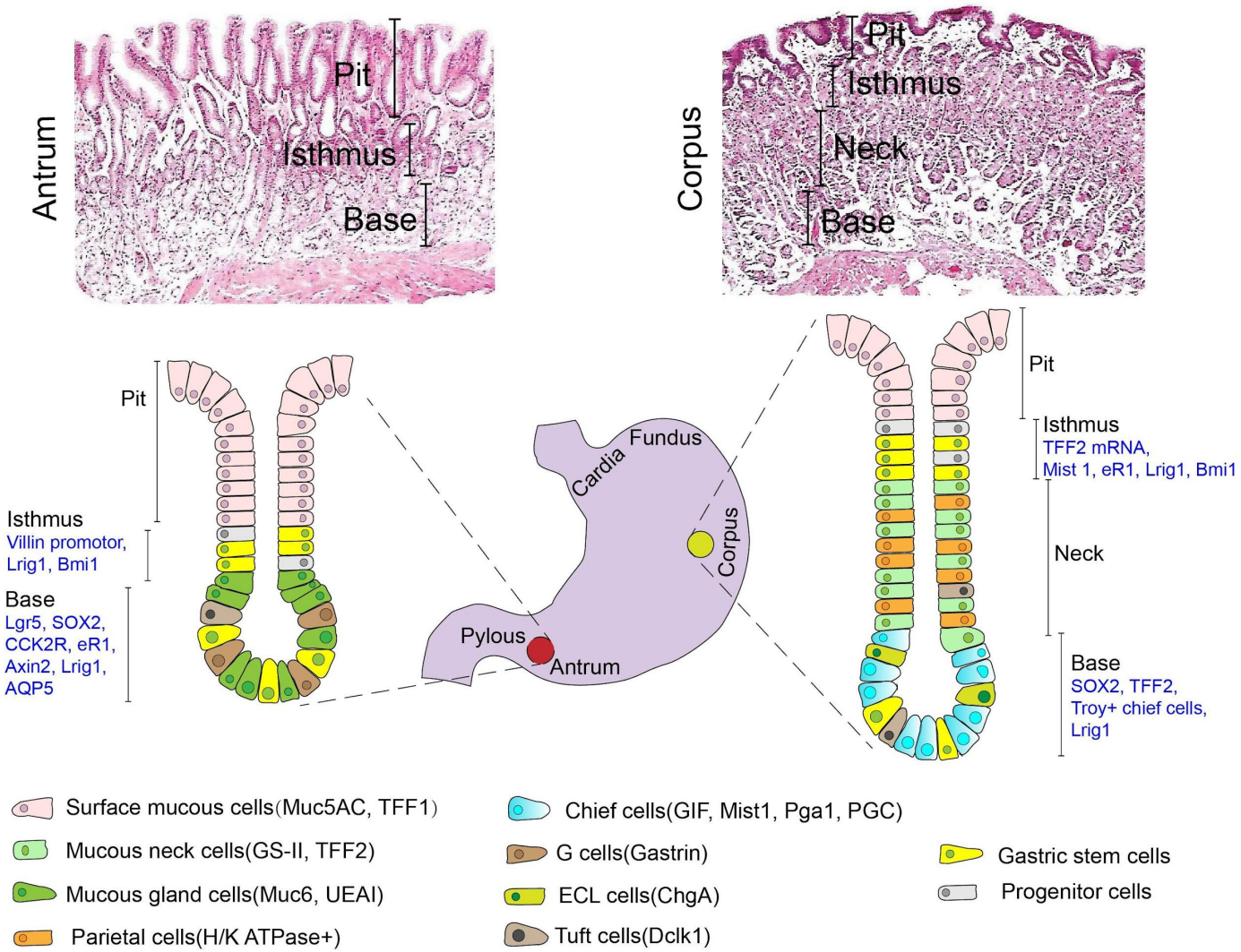


пепсиноген I – в теле
пепсиноген II – везде

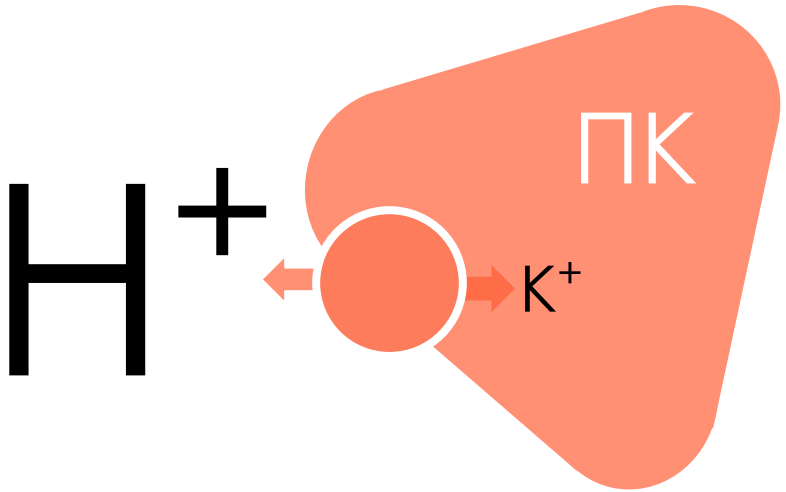
При атрофии тела желудка

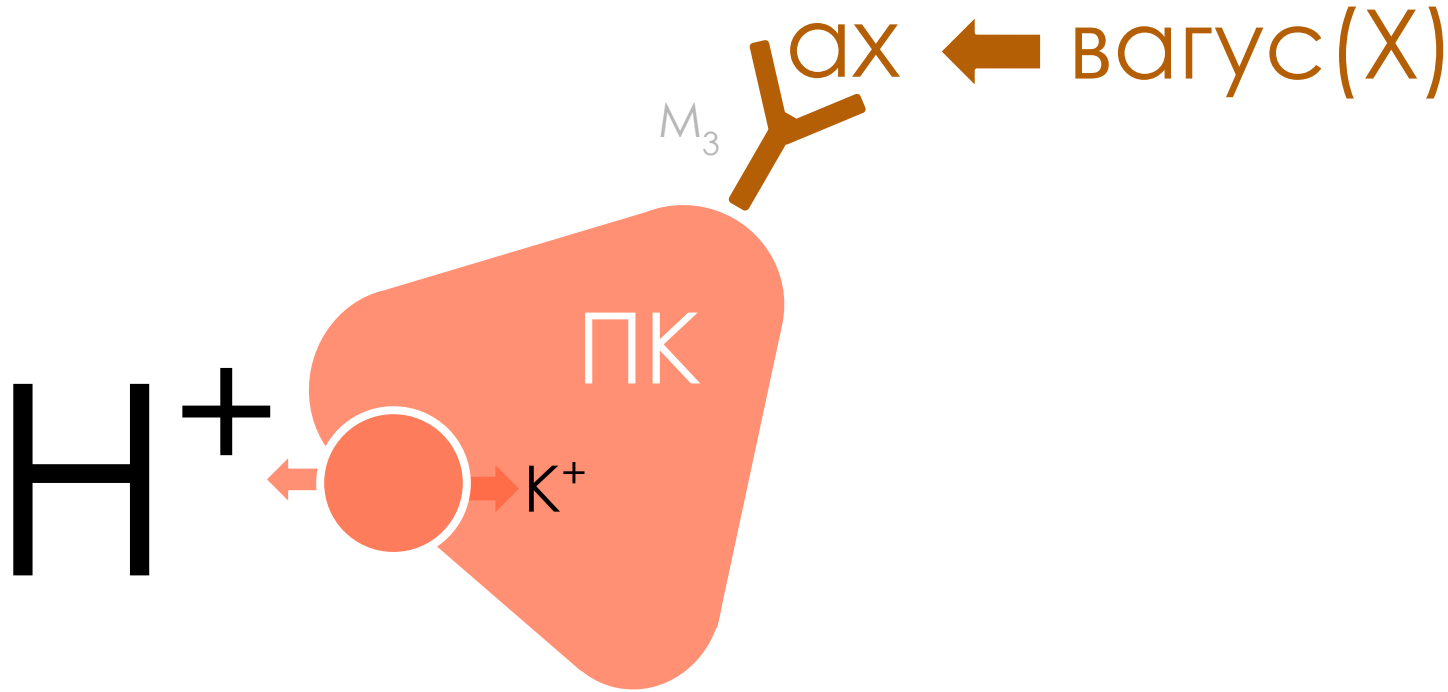
I снижается

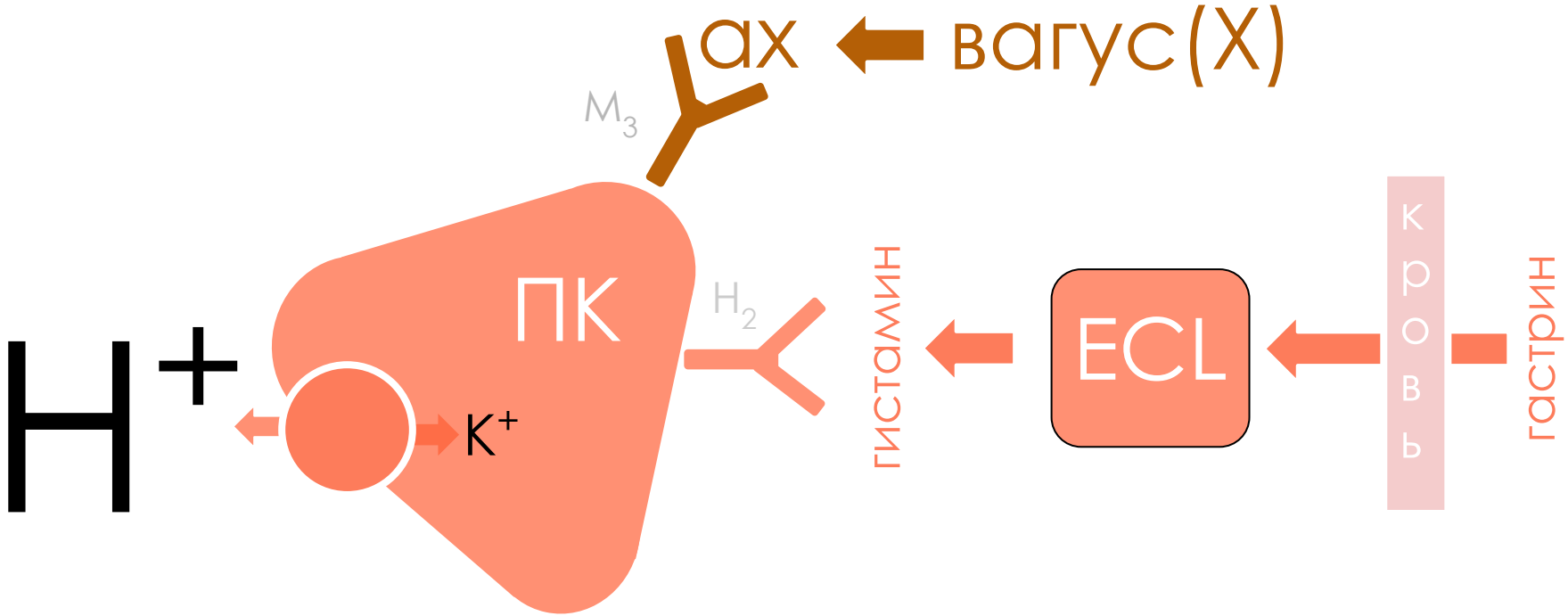
соотношение I / II снижается

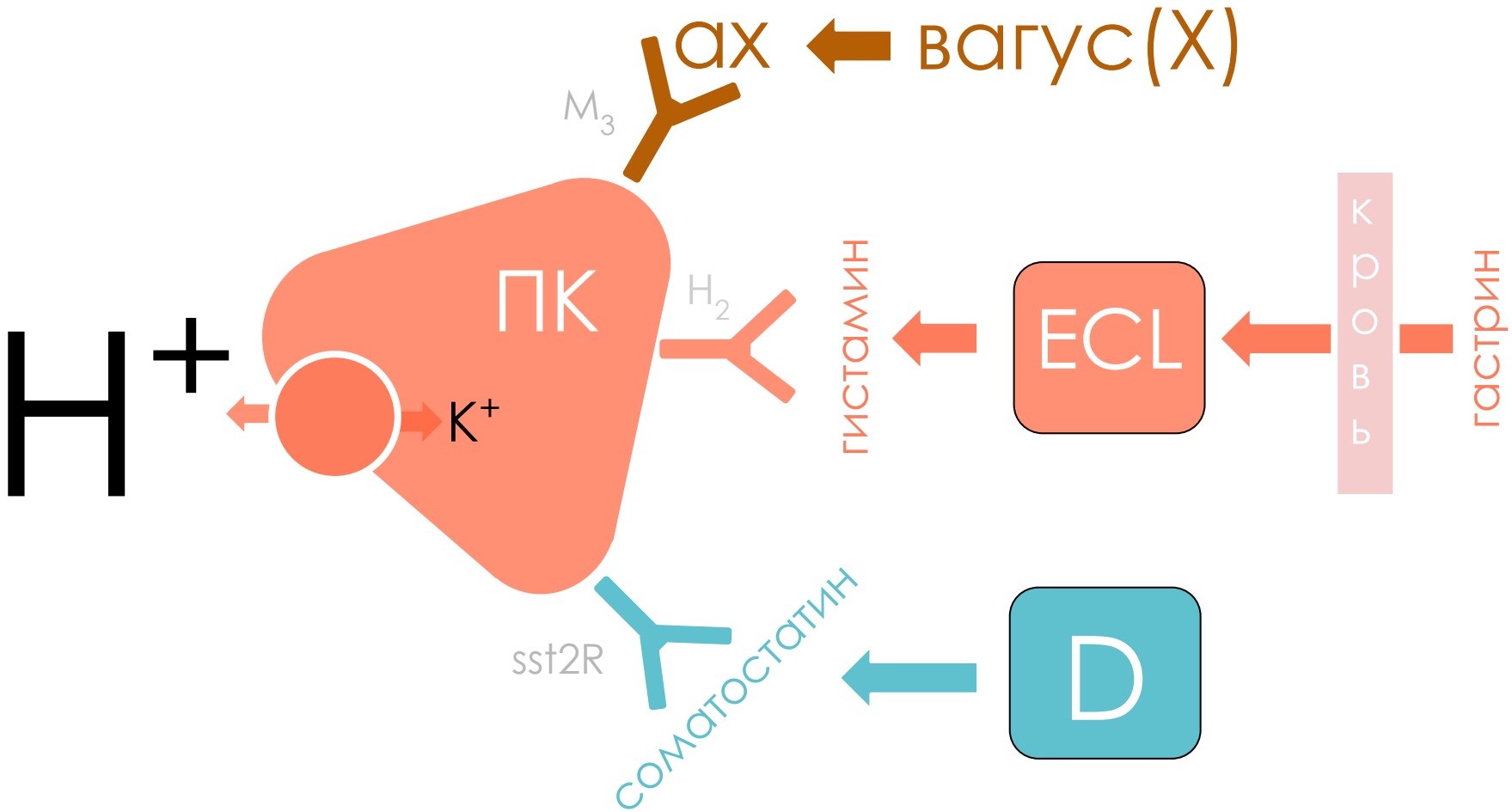

Antrum
Pit
Isthmus
Base
Corpus
Pit
Isthmus
Neck
Base
Pit
Isthmus
Villin promotor,
Lrig1, Bmi1
Base
Lgr5, SOX2,
CCK2R, eR1,
Axin2, Lrig1,
AQP5
Cardia
Fundus
Corpus
Pylous
Antrum
Pit
Isthmus
TFF2 mRNA,
Mist 1, eR1, Lrig1, Bmi1
Neck
Base
SOX2, TFF2,
Troy+ chief cells,
Lrig1
Surface mucous cells(Muc5AC, TFF1)
Mucous neck cells(GS-II, TFF2)
Mucous gland cells(Muc6, UEAI)
Parietal cells(H/K ATPase+)
Chief cells(GIF, Mist1, Pga1, PGC)
G cells(Gastrin)
ECL cells(ChgA)
Tuft cells(Dclk1)
Gastric stem cells
Progenitor cells

Кислото-продукция


ПК
H+
K+

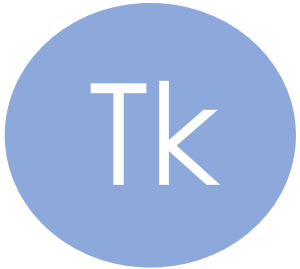

ах
вагус(X)
M3
ПК
H+
K+


ах
вагус(X)
M3
ПК
H2
H+
K+
гистамин
ECL
кровь
гастрин


ах
вагус(X)
M3
ПК
H2
гистамин
ECL
кровь
гастрин
H+
K+
sst2R
соматостатин
D

Причины гипосекреции кислоты (ахлоргидрии)

1. клетки желудка погибают из-за аутоиммунного разрушения



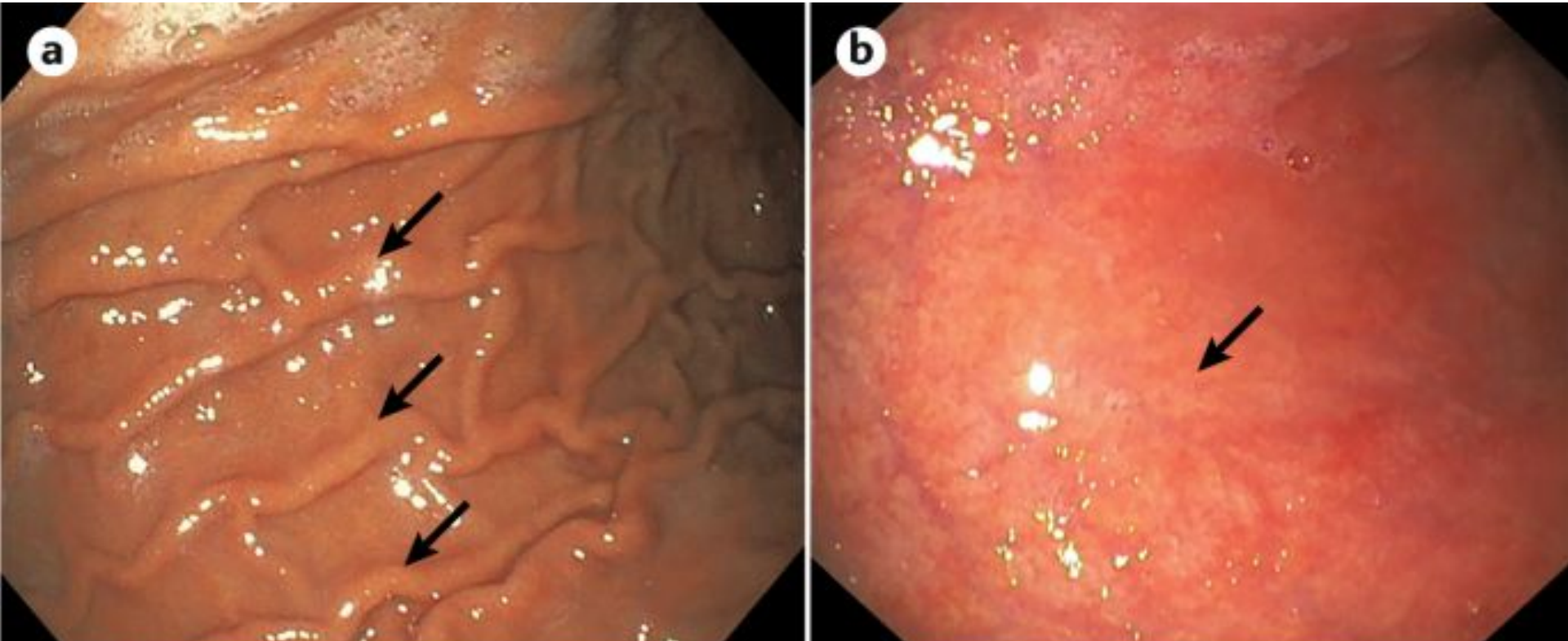
Причины гипосекреции кислоты (ахлоргидрии)

1. клетки желудка погибают из-за аутоиммунного разрушения

аутоиммунный гастрит /

атрофический метапластический аутоиммунный гастрит (AMAG)

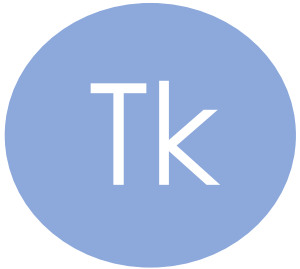
норма атрофия



Причины гипосекреции кислоты (ахлоргидрии)

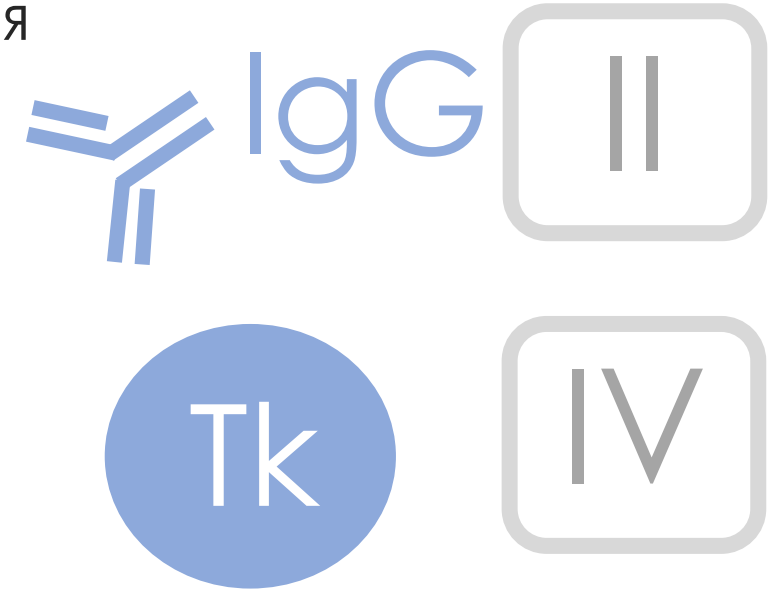
1. клетки желудка погибают из-за аутоиммунного разрушения

какие это типы по Gell-Coombs?



Причины гипосекреции кислоты (ахлоргидрии)

1. клетки желудка погибают из-за аутоиммунного разрушения



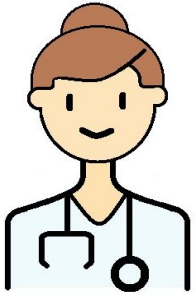
Причины гипосекреции кислоты (ахлоргидрии)

1. клетки желудка погибают из-за аутоиммунного разрушения

- аутоантитела против париетальных клеток (их протонного насоса)
- аутоантитела против фактора Касла

Причины гипосекреции кислоты (ахлоргидрии)

1. клетки желудка погибают из-за аутоиммунного разрушения



Аутоиммунный гастрит может сочетаться с:

дефицитом Fe
пернициозной анемией

другими аутоиммунными болезнями
(тиреоидит Хашимото, СД1, Аддисон, витилиго и др.)

Причины гипосекреции кислоты (ахлоргидрии)

2. клетки желудка погибают из-за

H. pylori

Причины гипосекреции кислоты (ахлоргидрии)

2. клетки желудка погибают из-за

H. pylori

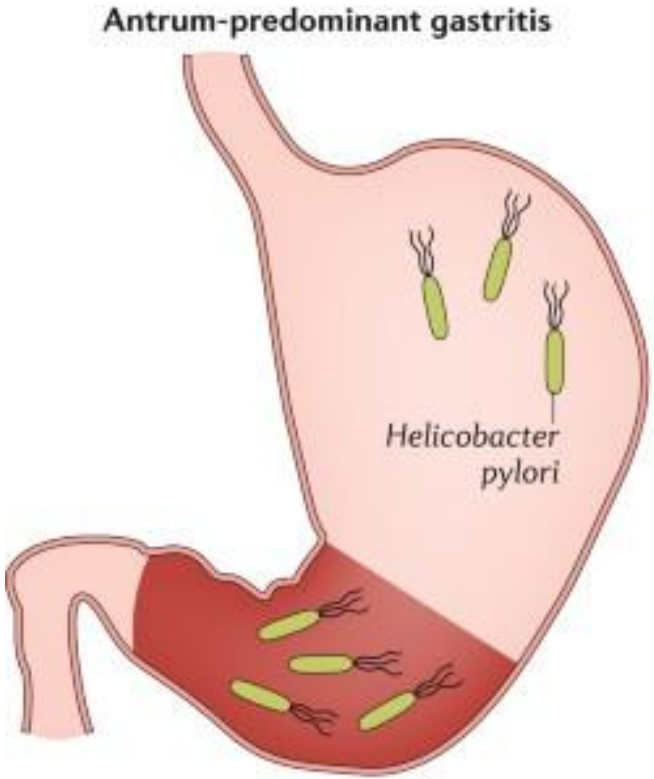
мультифокальный атрофический гастрит

Причины гипосекреции кислоты (ахлоргидрии)

2. клетки желудка погибают из-за

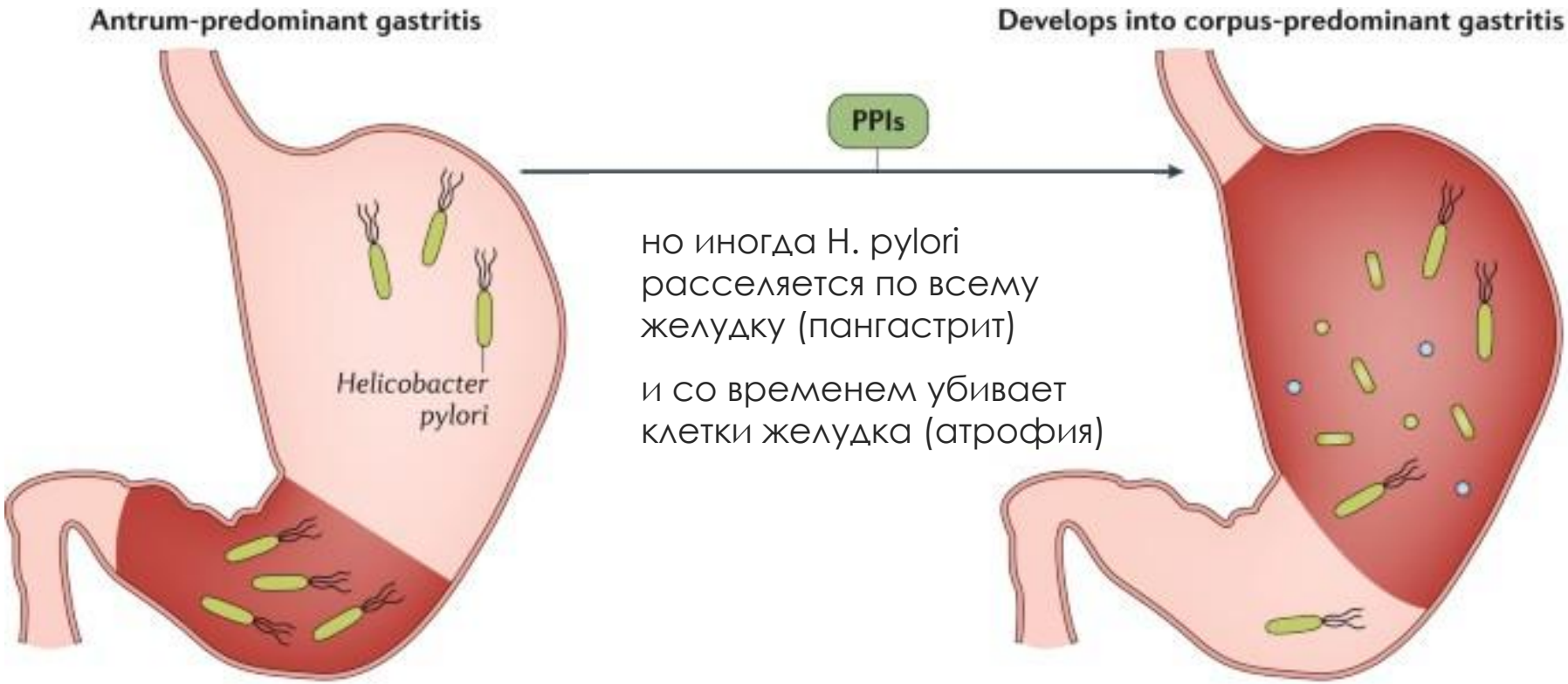
H. pylori

про ее факторы патогенности будет дальше



H. pylori не любит жить в кислой среде, поэтому поселяется в антруме, а еще окружает себя «щелочным облачком»

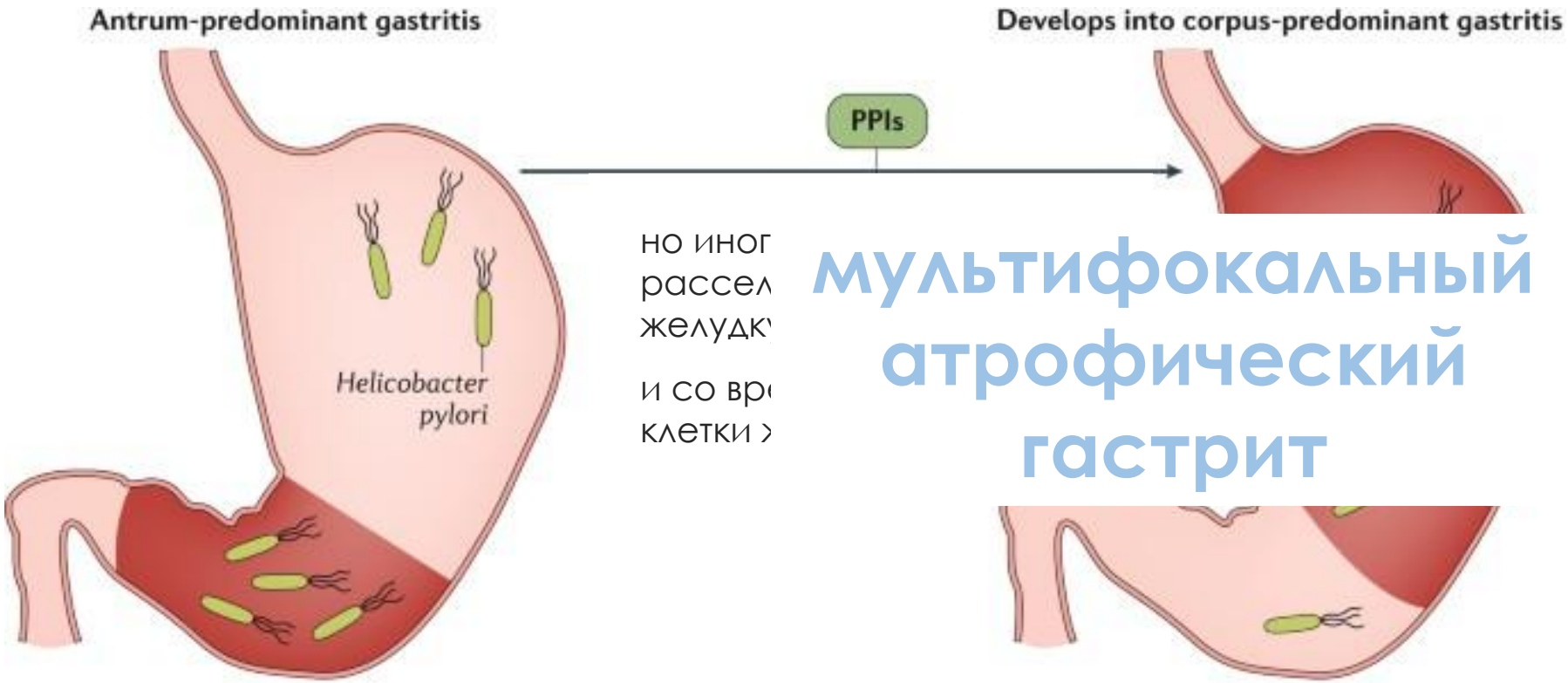
Nature Reviews | Gastroenterology & Hepatology



но иногда H. pylori расселяется по всему желудку (пангастрит)

и со временем убивает клетки желудка (атрофия)

H. pylori не любит жить в кислой среде, поэтому поселяется в антруме, а еще окружает себя «щелочным облачком»



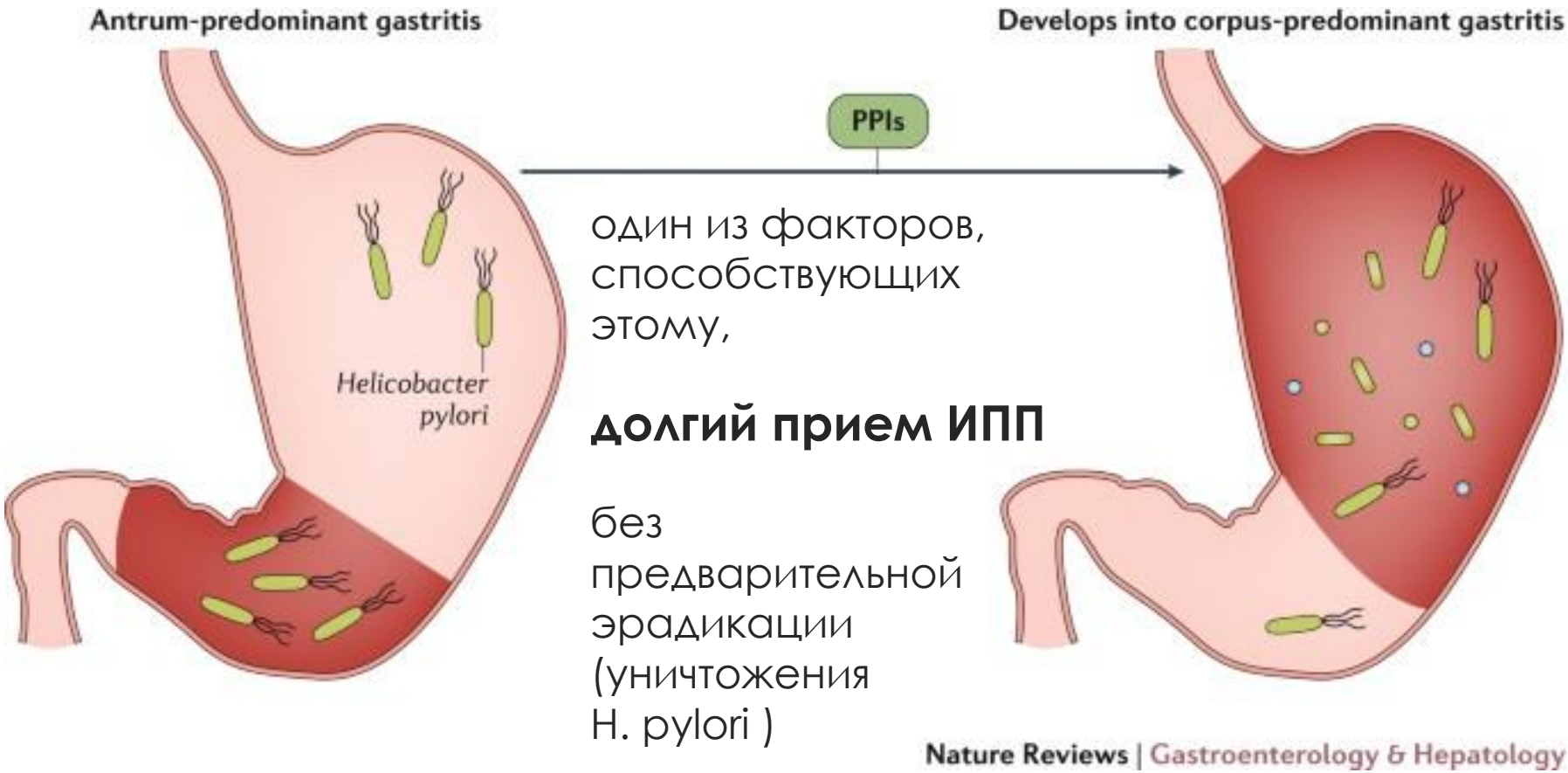
но иног
рассел
желудк

и со вр
клетки

мультифокальный атрофический гастрит

Nature Reviews | Gastroenterology & Hepatology

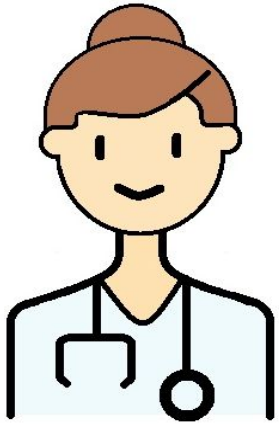
H. pylori не любит жить в кислой среде, поэтому поселяется в антруме, а еще окружает себя «щелочным облачком»



один из факторов, способствующих этому,

долгий прием ИПП

без предварительной эрадикации (уничтожения H. pylori)



назначать ИПП
следует, убедившись сперва в
отсутствии хеликобактера

Причины гипосекреции кислоты (ахлоргидрии)

3. клетки плохо делятся из-за цитостатиков или радиации

Причины гипосекреции кислоты (ахлоргидрии)

4. плохо работает вагус (X)

напр.

диабетическая нейропатия

холиноблокаторы

ваготомия

Причины гипосекреции кислоты (ахлоргидрии)

5. много соматостатина

Причины гипосекреции кислоты (ахлоргидрии)

5. много соматостатина

напр.
соматостатинома
аналоги соматостатина

Причины гипосекреции кислоты (ахлоргидрии)

6. много гормонов кишки (подавляющих вышележащие процессы в желудке)

Причины гипосекреции кислоты (ахлоргидрии)

6. много гормонов кишки (подавляющих вышележащие процессы в желудке)

напр.

ВИПома

ВИПома

ВИПома

- ахлоргидрия
- водянистая диарея
  гипокалиемия
- негазовый ацидоз

Причины гипосекреции кислоты (ахлоргидрии)

7. лекарства, которые специально подавляют кислотопродукцию

Причины гипосекреции кислоты (ахлоргидрии)

7. лекарства, которые специально подавляют кислотопродукцию

напр.

ИПП

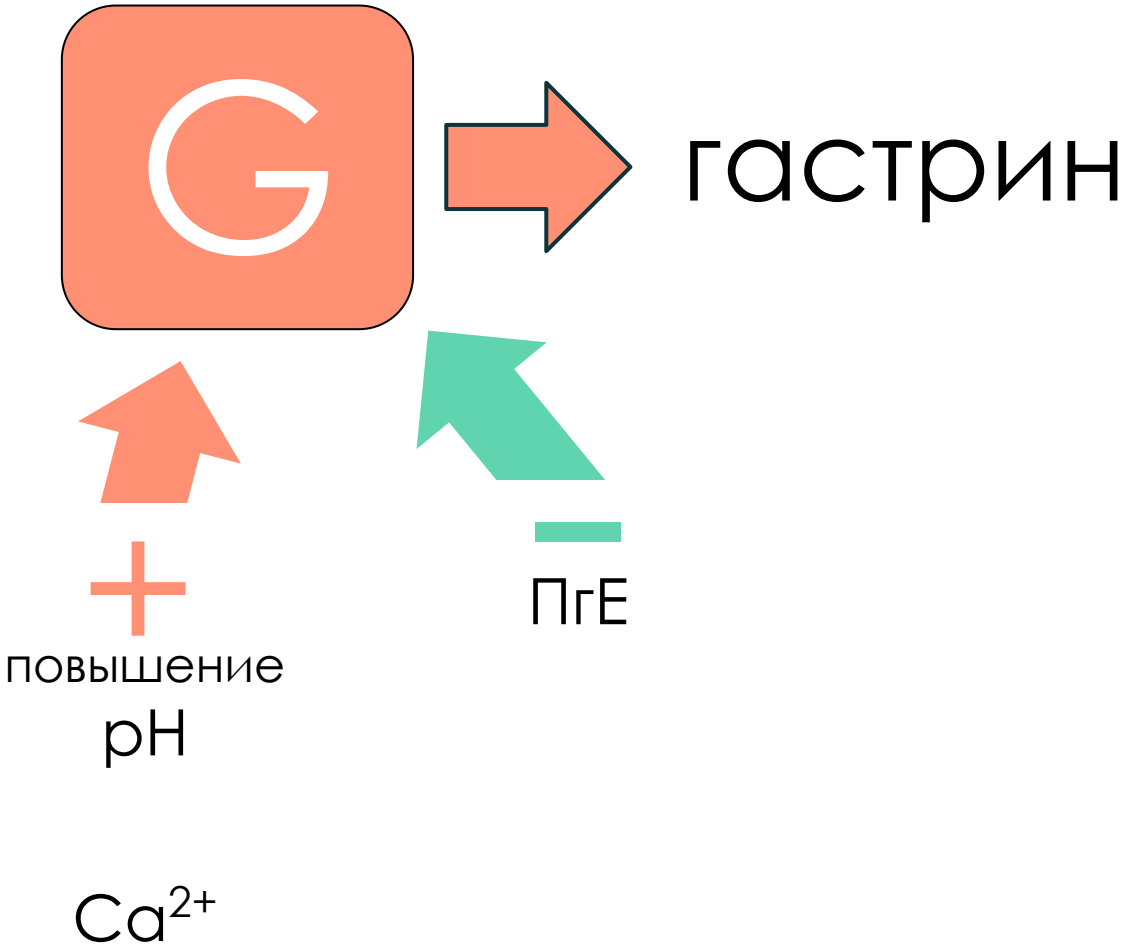
Н2-блокаторы

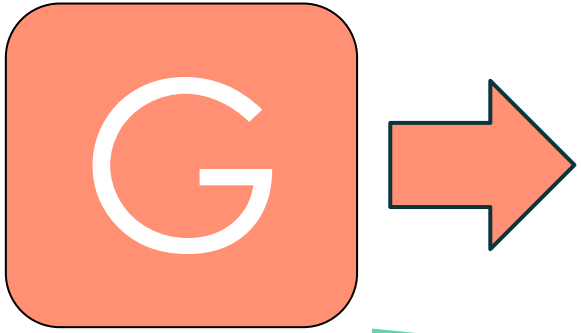
K^+-конкурентные ингибиторы ПП

Причины гиперсекреции кислоты

1. много гастрина

кроме ситуаций, когда он вырабатывается в ответ (вторично) на недостаток кислоты, напр. при атрофическом гастрите


G
гастрин
+
повышение
pH
−
ПгЕ
Ca^{2+}



много гастрина

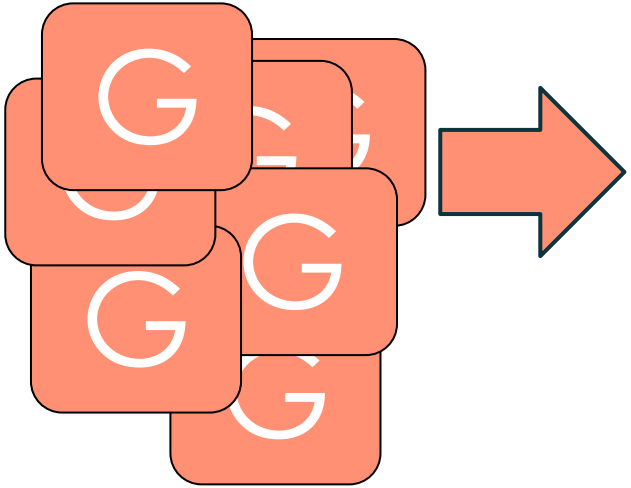
+

1. H. pylori защелачивает антрум

2. гиперкальциемия

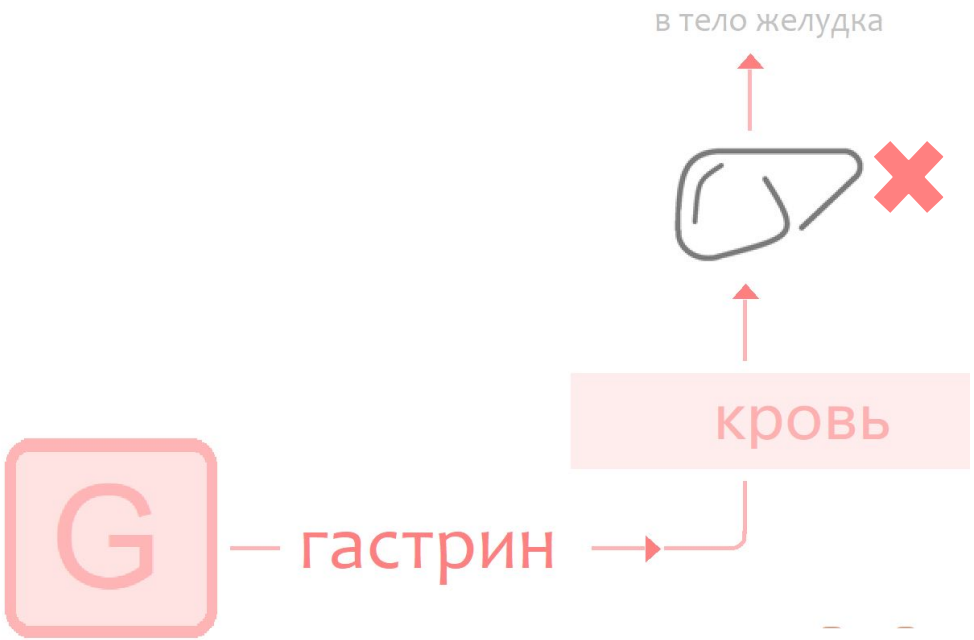
–

3. НПВП угнетают синтез ПгЕ



много
гастрина

4. гастринома (синдром Золлингера-Эллисона)



5. цирроз

Причины гиперсекреции кислоты

2. много гистамина

Причины гиперсекреции кислоты

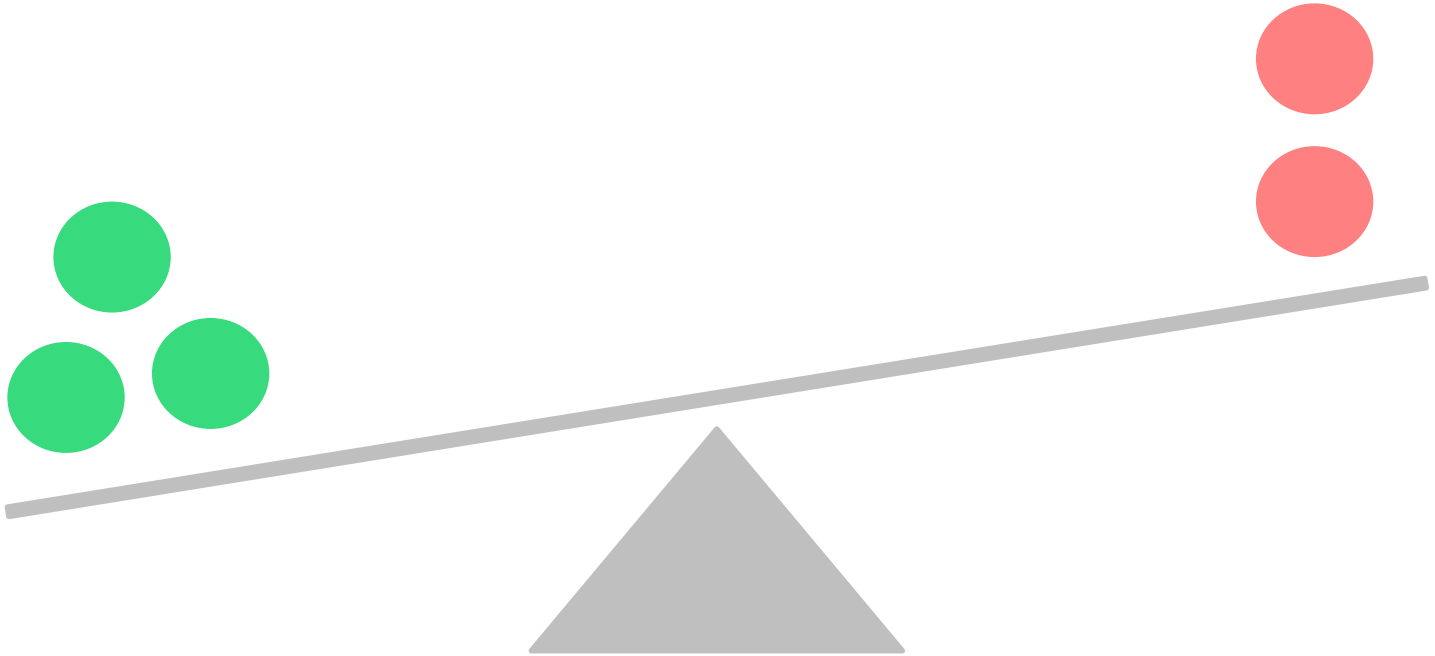
2. много гистамина

напр.

много базофилов - ХМЛ

много тучных клеток - мастоцитоз

симптом Дарье-Унны при мастоцитозе



факторы защиты и агрессии

HCl

кислота - агрессивная

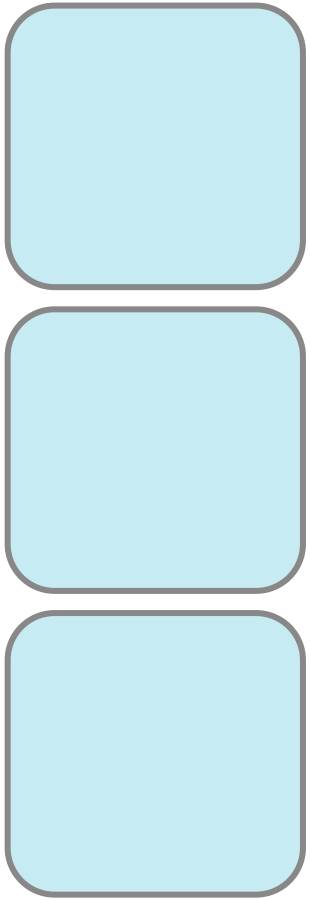
но у нее есть защитная антибактериальная роль

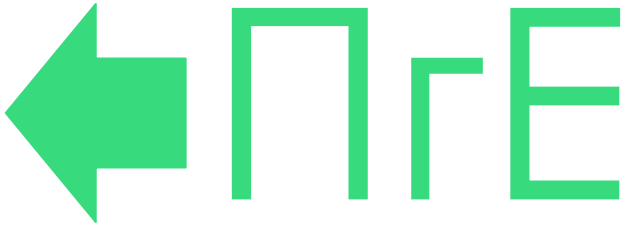
HCl

СЛИЗЬ,
БОГАТАЯ
МУЦИНАМИ, TFF
И
HCO_3^-

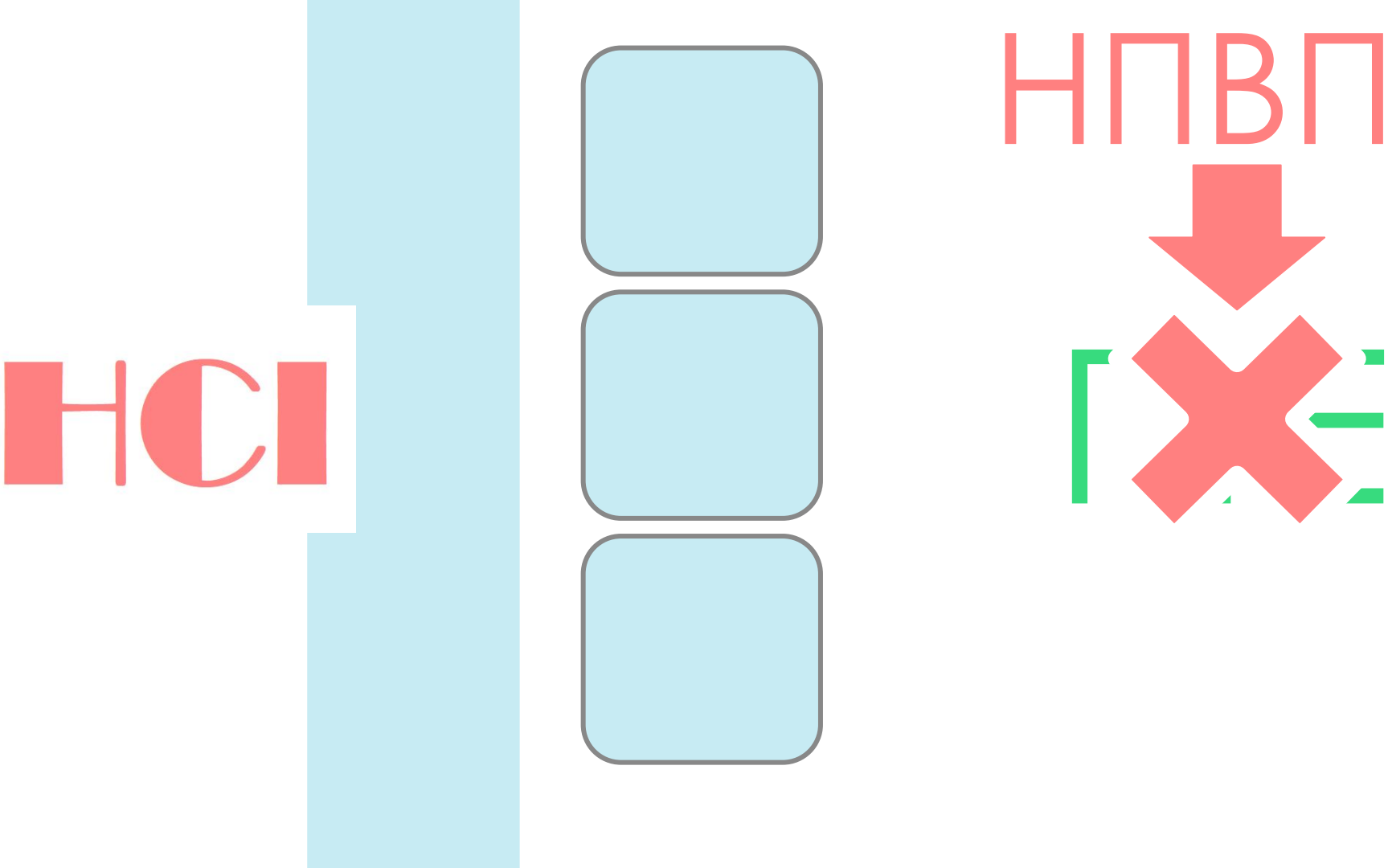
HCl

выработывается
мукоцитами





простагландин Е
стимулирует выработку
слизи


HCl
НПВП

нормальное
размножение клеток

целостные межклеточные
контакты (напр. кадгерины)

HCI

факторы роста, TFF

нормальное
размножение клеток

целостные межклеточные
контакты (напр. кадгерины)

цитостатики, радиация

нор
разм ние клеток

целостные межклеточные контакты (напр. кадгерины)

нормальная микроциркуляция

HCl

вазодилататоры

NO

ПгЕ

вазоконстрикторы

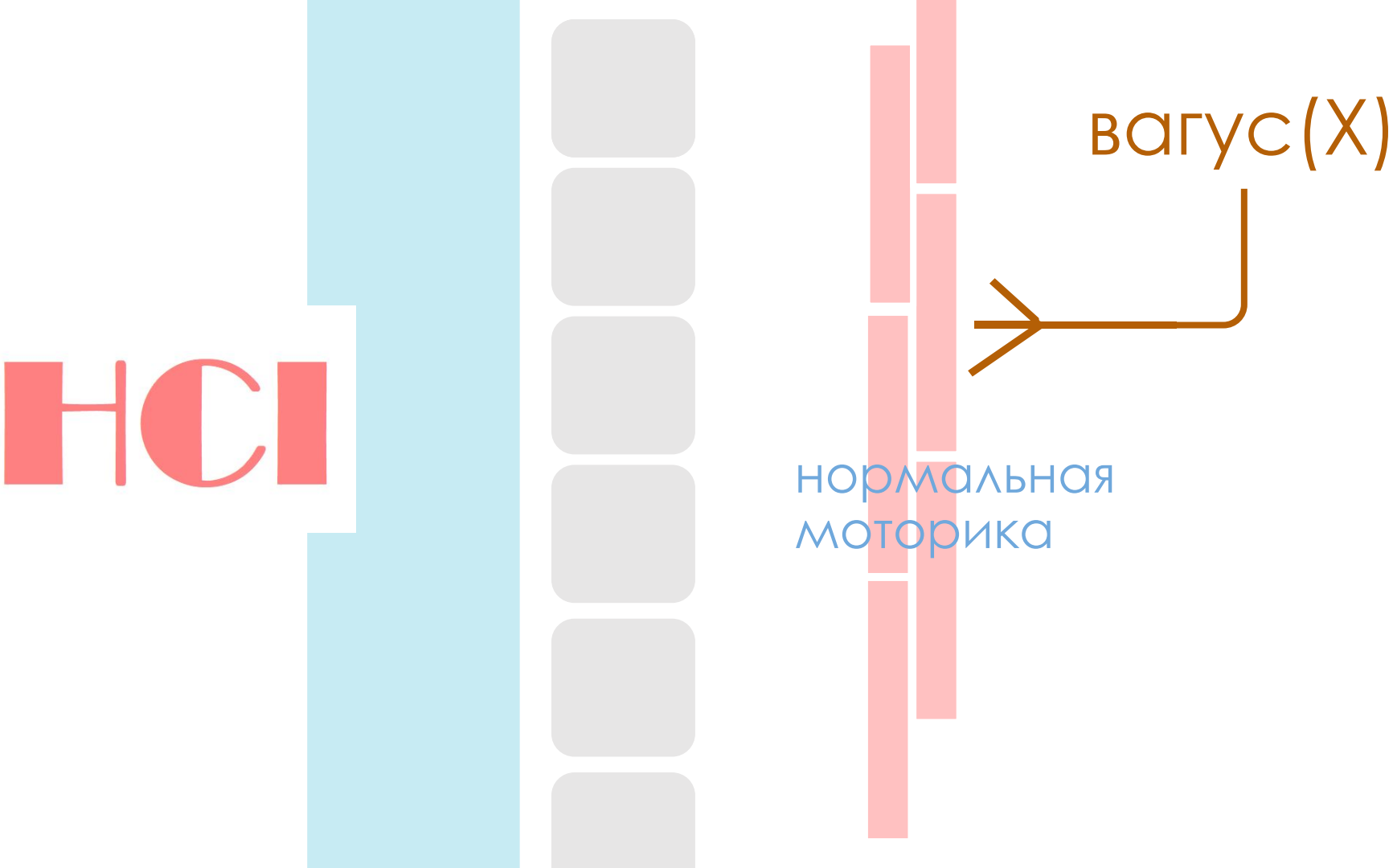
курение

катехоламины

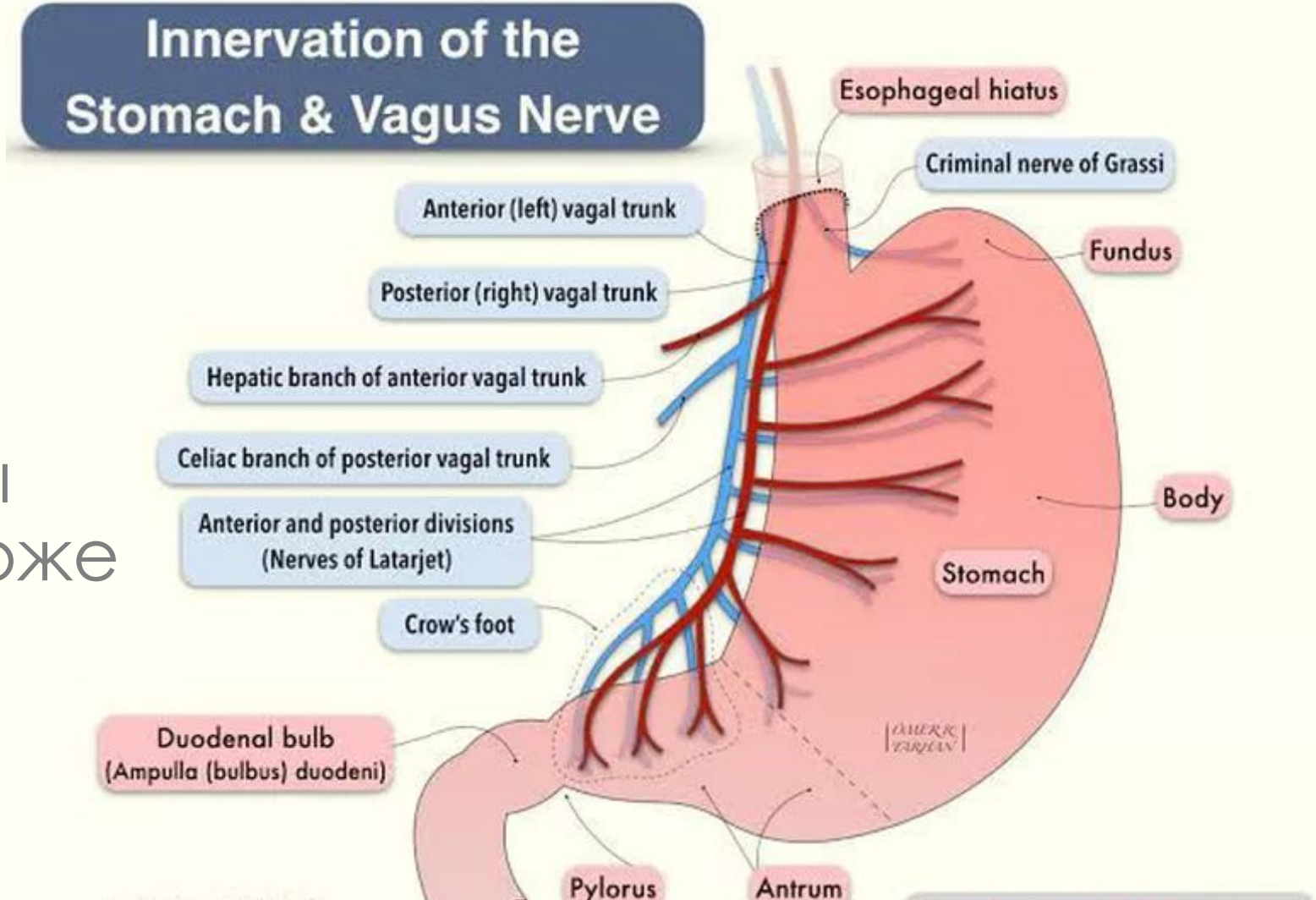
- стресс,
- тяжелые состояния (кровопотеря, сепсис, инфаркт и пр.)

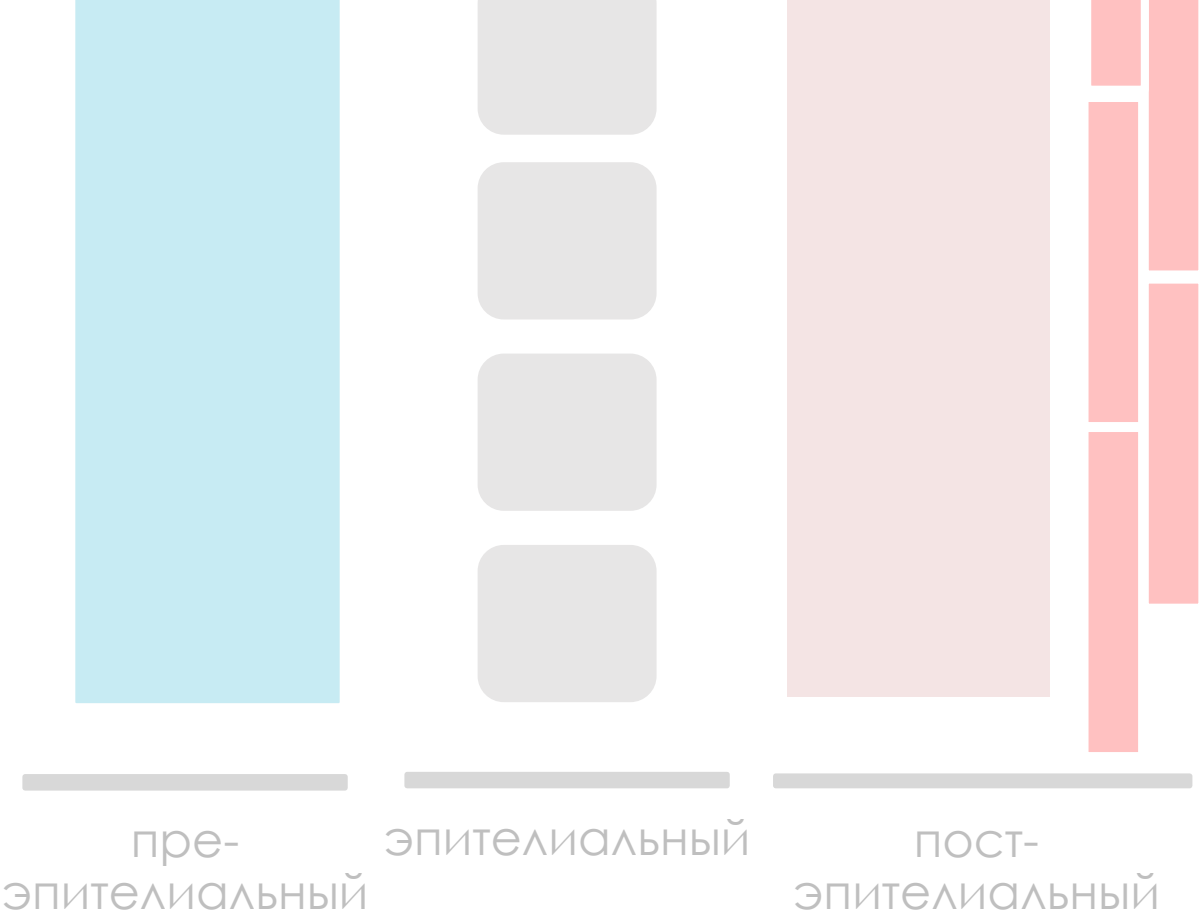
НСI

нормальная моторика


HCI
вагус(X)
нормальная моторика

нервы Латарже





защитный барьер

слизь, HCO_3^-,
TFF
ПгЕ

факторы роста
деление клеток

микроциркуляция
моторика
иннервация

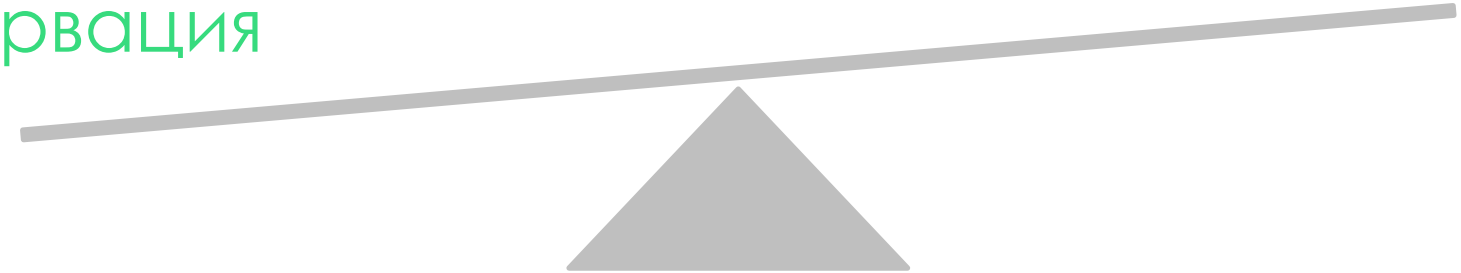
избыток кислоты

мало ПгЕ
(НПВП, кортизол)

угнетение деления
(радиация, цитостатики)

вазоконстрикция
(САС, курение)

повреждение вагуса
(ваготомия, СД)



+ главнейший агрессивный фактор:

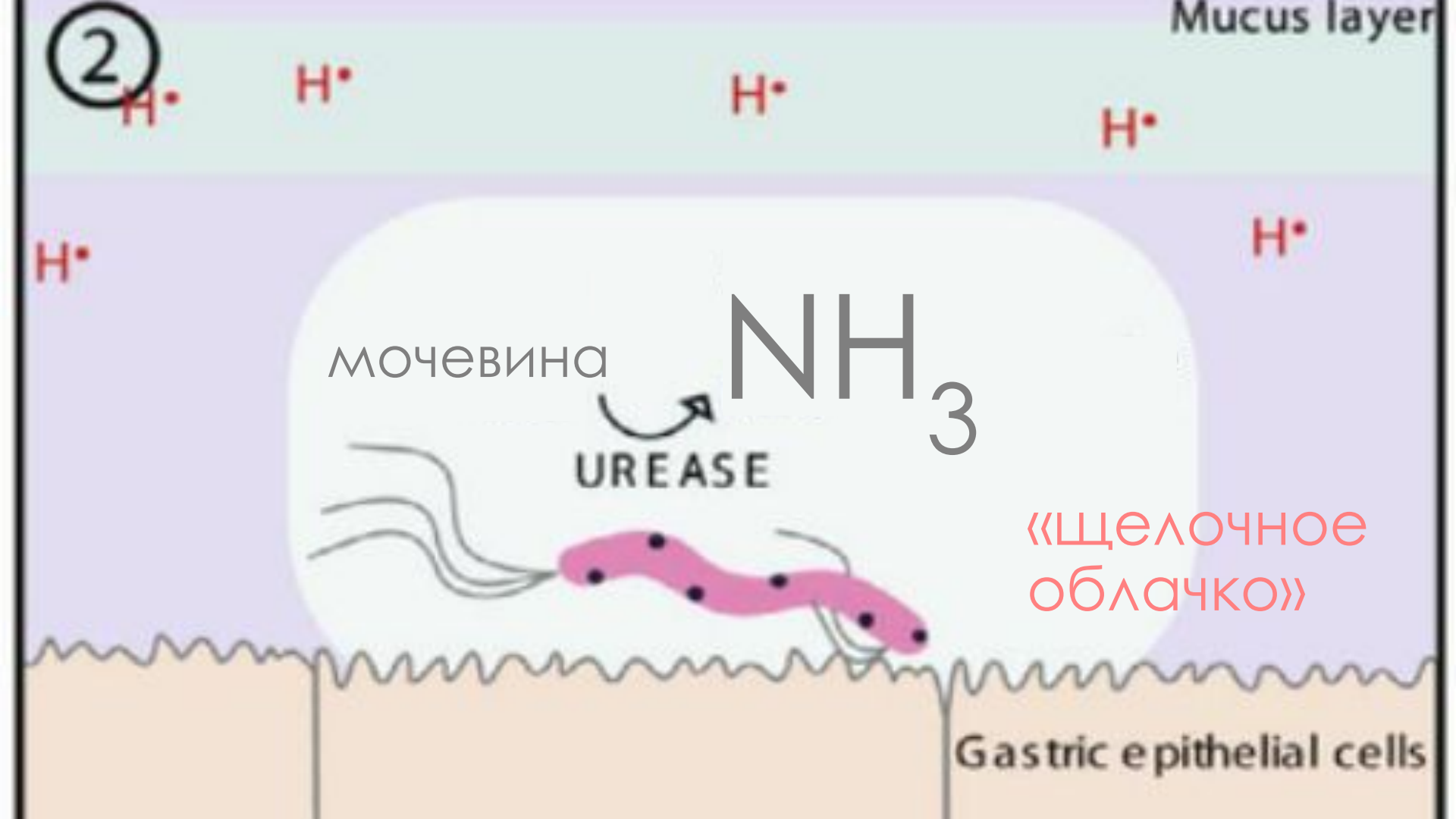
H. pylori

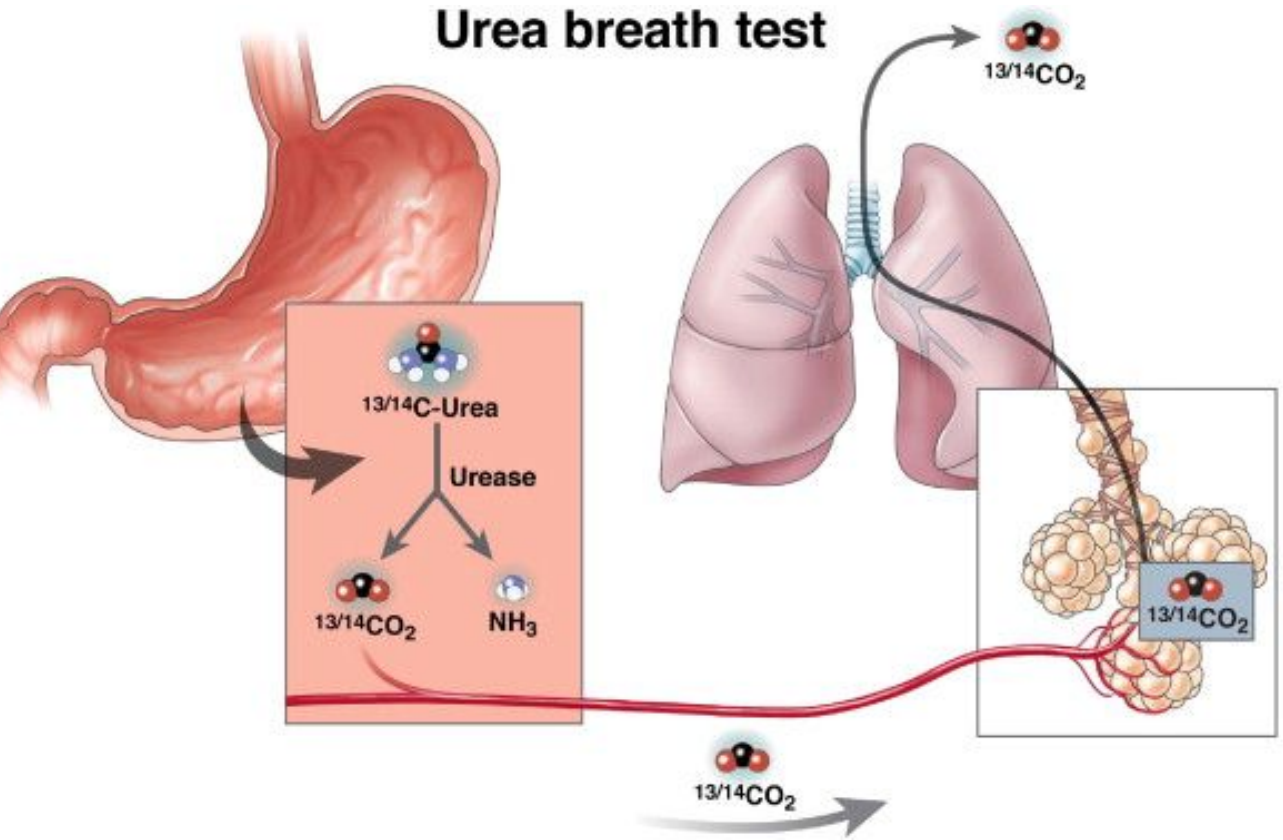
а еще *H. heilmannii, H. felis* и др.

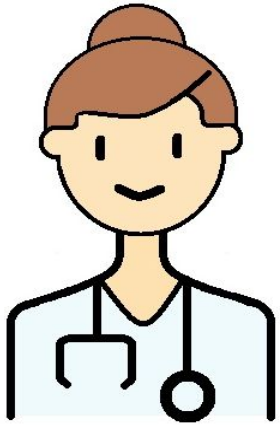
ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ ХЕЛИКОБАКТЕРА

1. жгутики - флагеллин (flaA, B)
2. уреаза (Ure A, B)
3. вакуолизирующий токсин (VacA)
4. цитотоксин-ассоциированный антиген А (CagA)
5. система секреции типа IV (T4SS)

и др.


2
Mucus layer
H•
H•
H•
H•
H•
H•
мочевина
NH_3
UREASE
«щелочное облачко»
Gastric epithelial cells





уреазный дыхательный тест

Инвазивные тесты

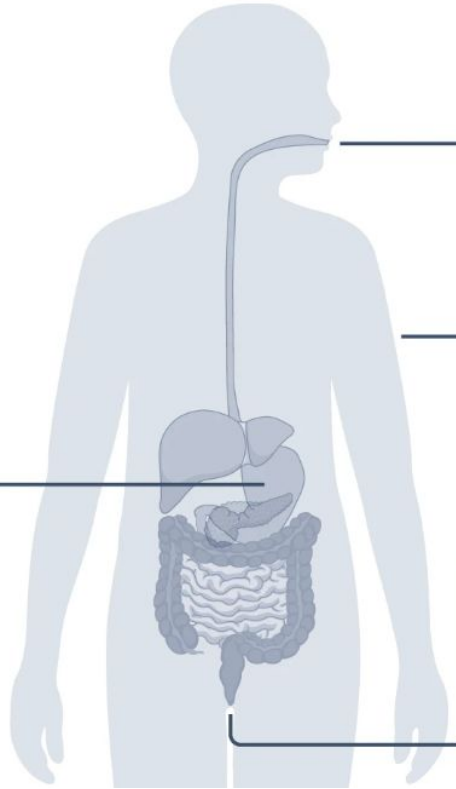
Неинвазивные тесты

эндоскопия с биопсией

Gastroscopic biopsies from antrum and/or corpus with or without angulus

Formalin-embedded tissue samples
- **Histology for gastritis grading and staging**
- **Direct detection via PCR, qPCR or FISH**
- AST via NGS

Fresh tissue samples
- **Rapid urease test**
- **Microbial culture**
- AST using different antimicrobials
- AST via NGS or RT-PCR



дыхательный

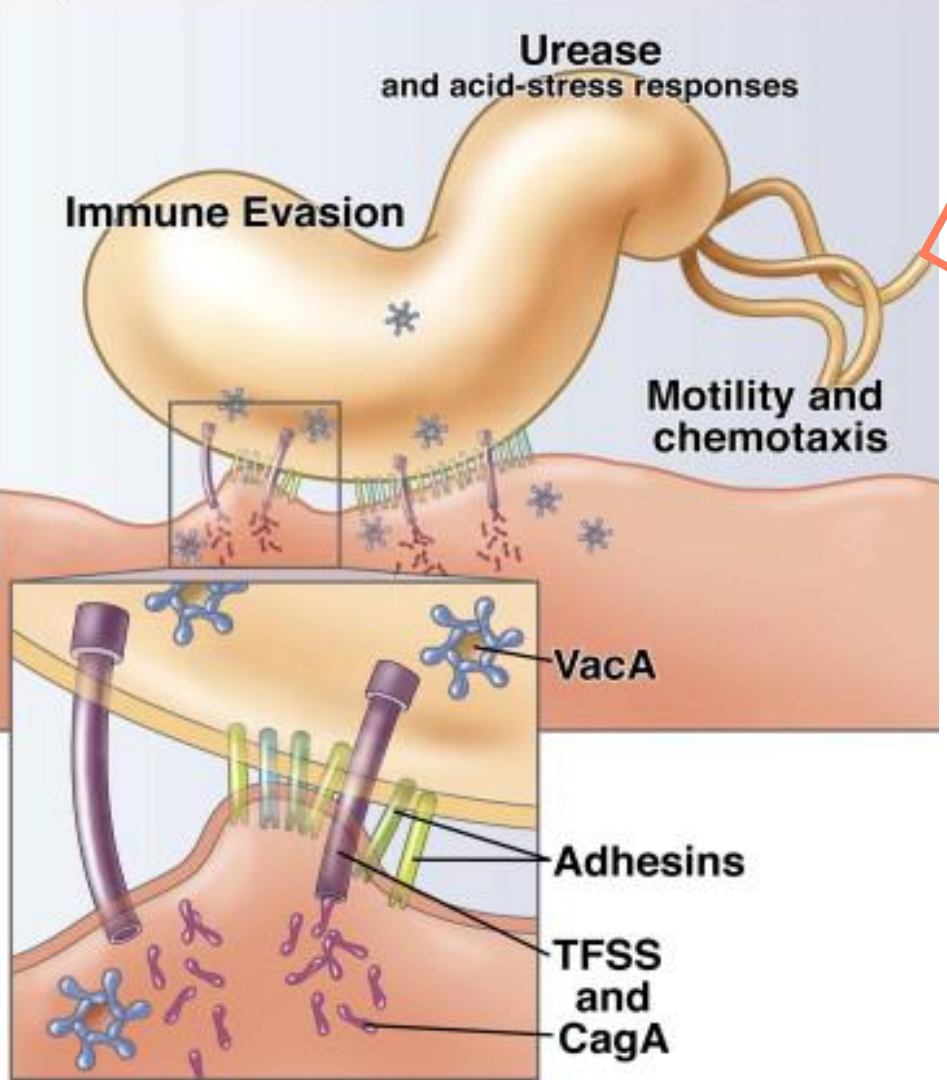
- **^{13}C-urea breath test**

- **Serological antibody detection**

ФАТ
(фекальный антигенный тест)

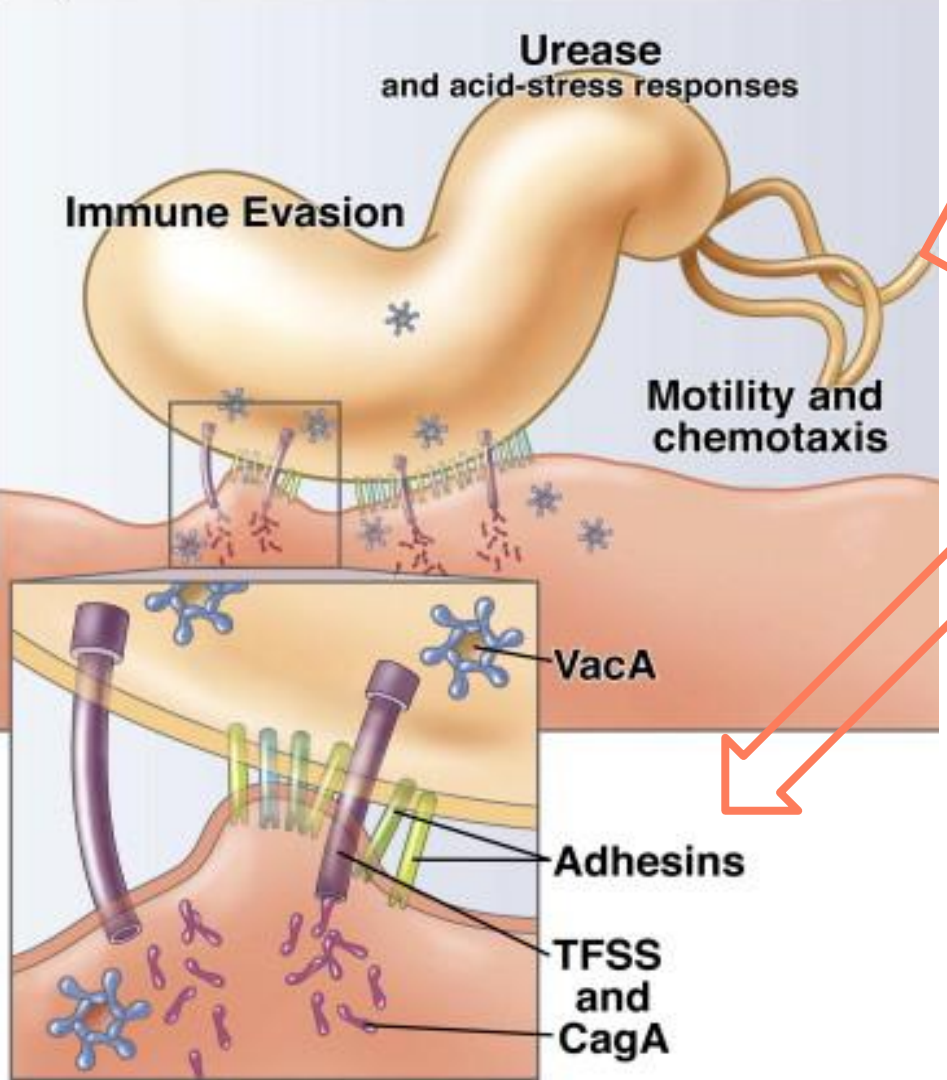
- **Stool antigen test** → AST via NGS

- **Direct detection in stool via PCR**



хеликобактер

мигрирует при помощи жгутиков

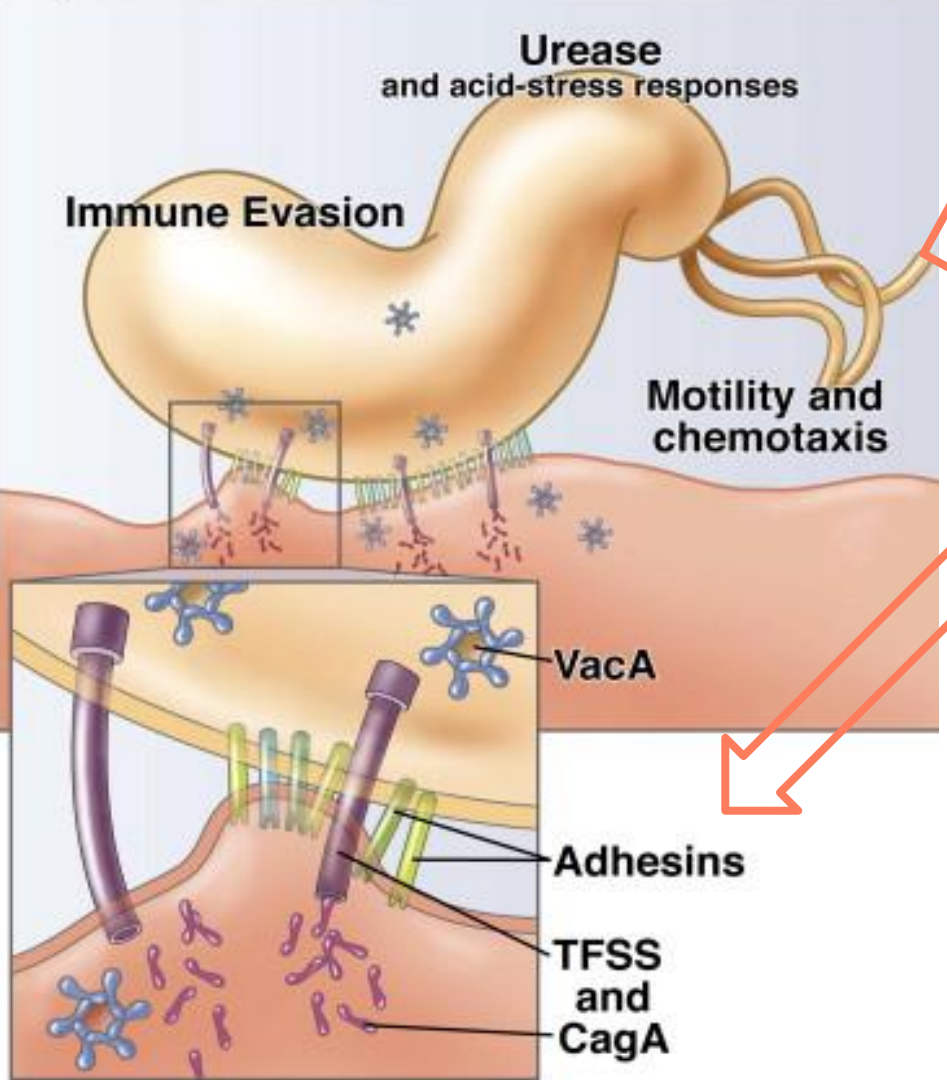


хеликобактер

мигрирует при помощи жгутиков

прикрепляется при помощи адгезинов

и колонизирует слизистую



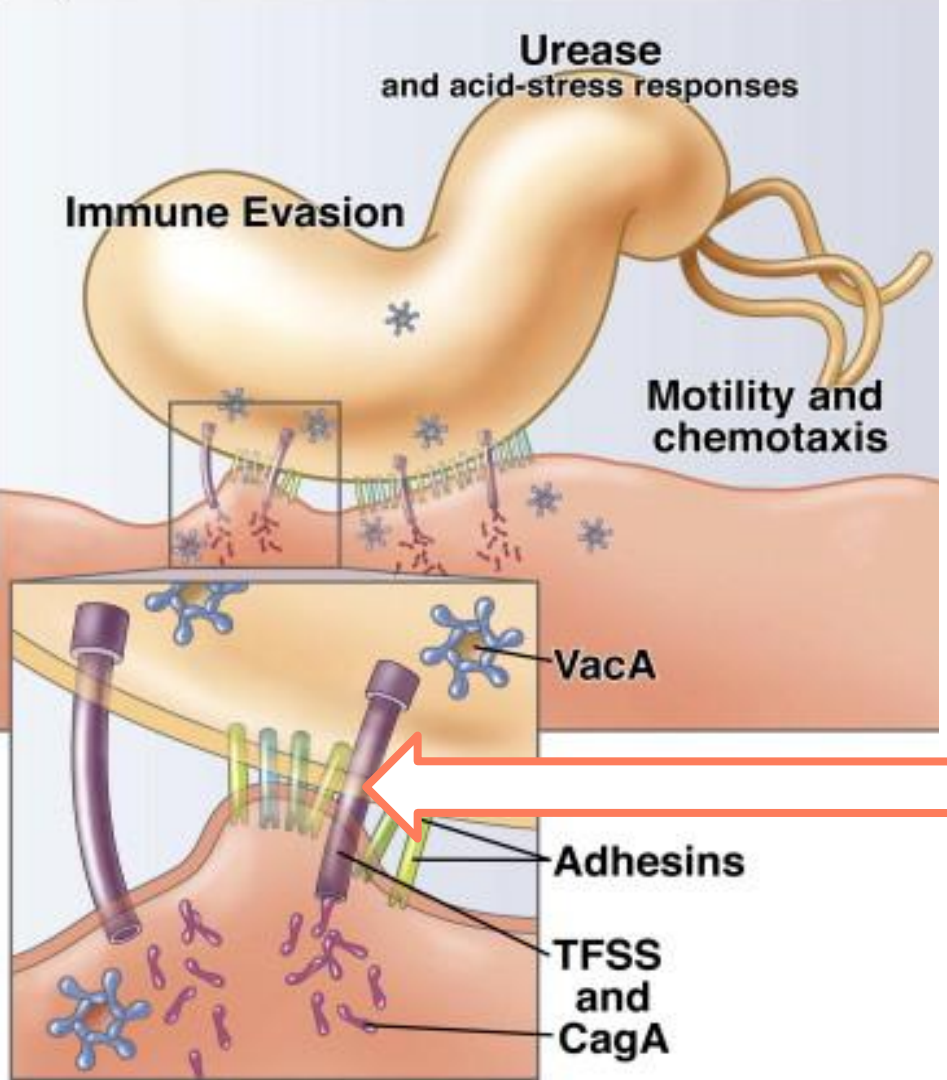
хеликобактер

мигрирует при помощи жгутиков

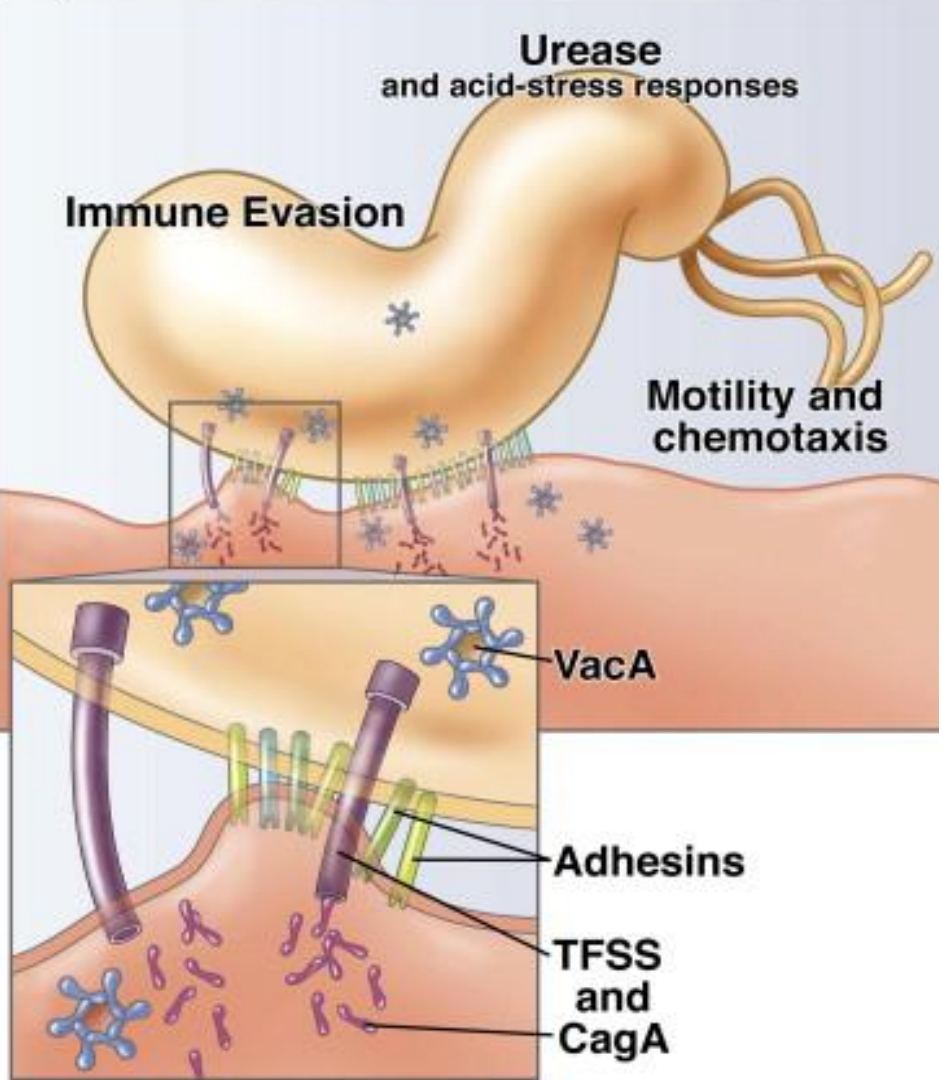
прикрепляется при помощи адгезинов

и колонизирует слизистую

дополнительно этому способствует - формирование биопленок



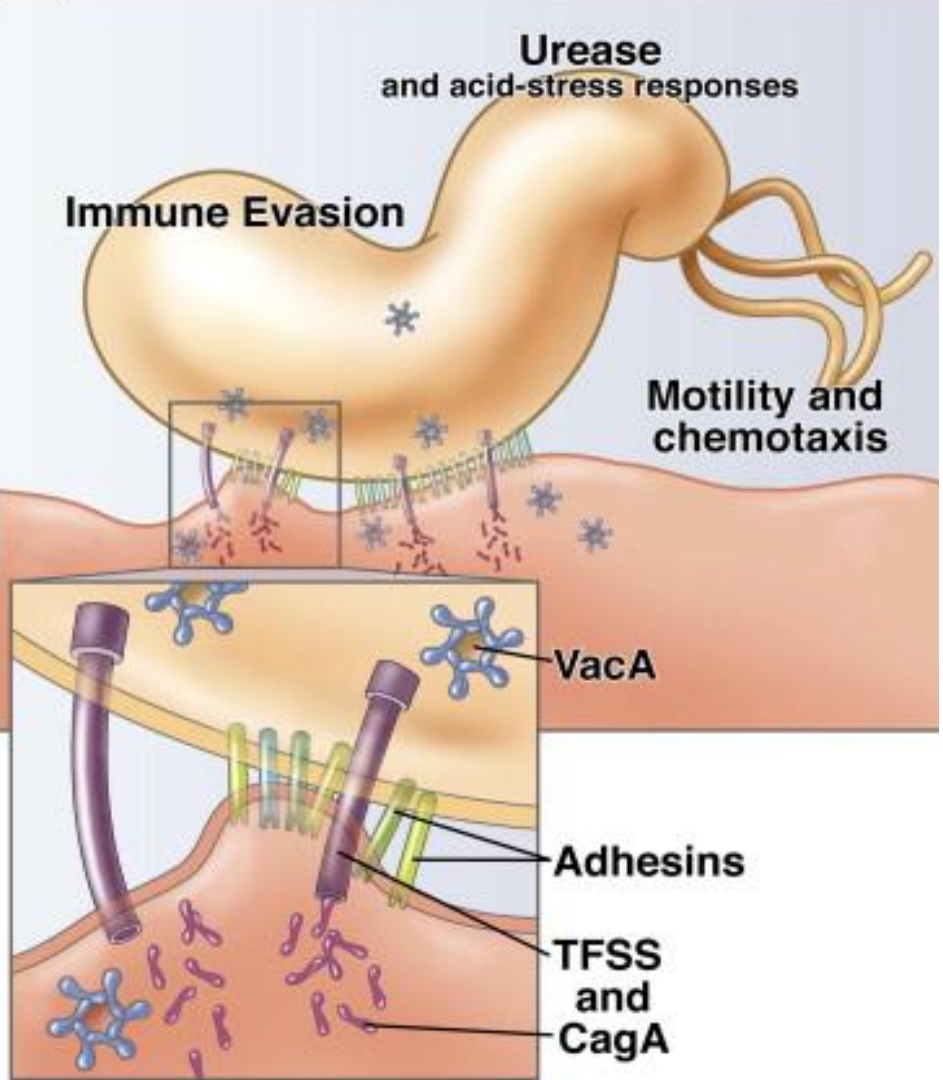
вставляет систему T4SS (как пора или канал) в рядом расположенные клетки



по этому каналу в клетку поступают токсины

VacA

апоптоз,
аутофагия,
продукция АФК



по этому каналу в клетку поступают токсины

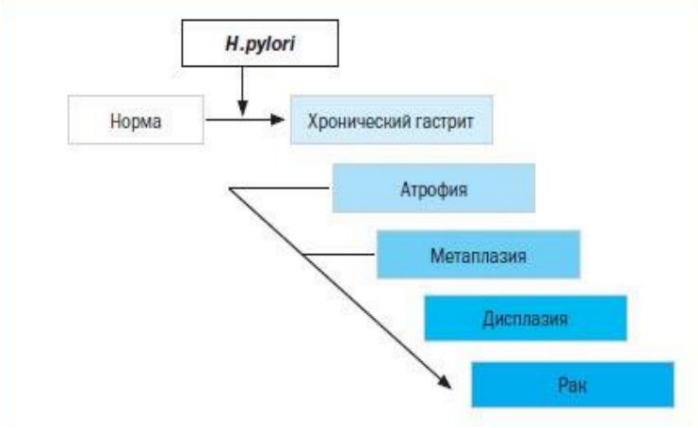
CagA

усиление воспаления (NF-kB, ФНО, ИЛ, миРНК-584, let-7),

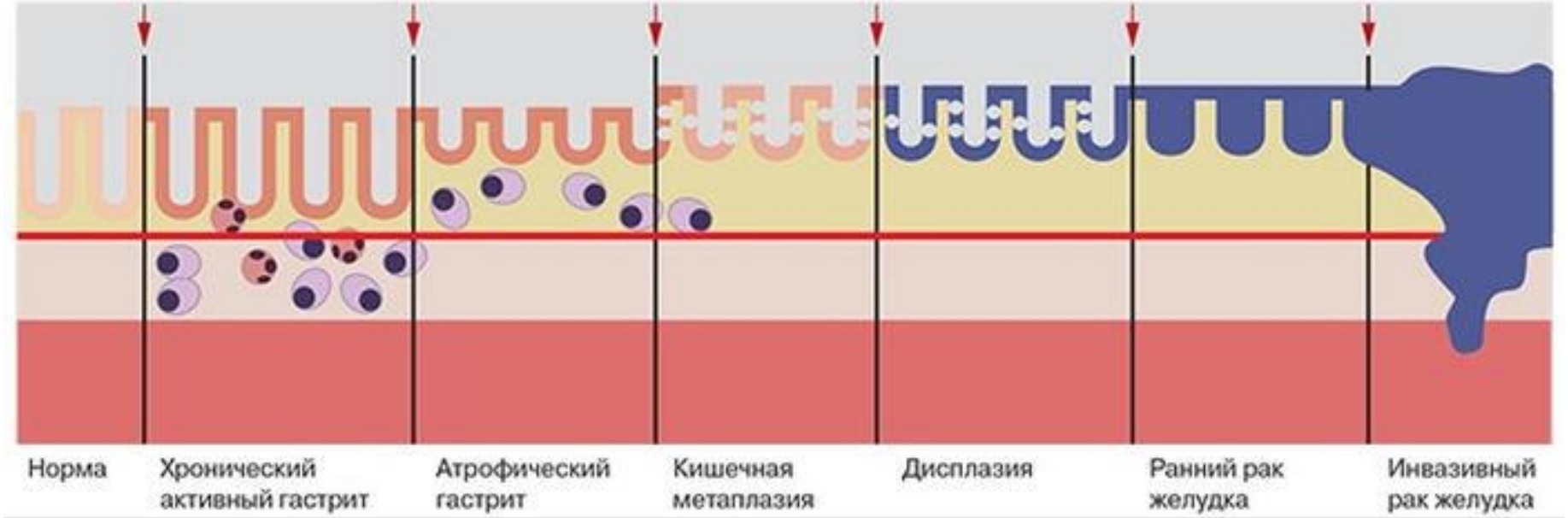
продукции АФК

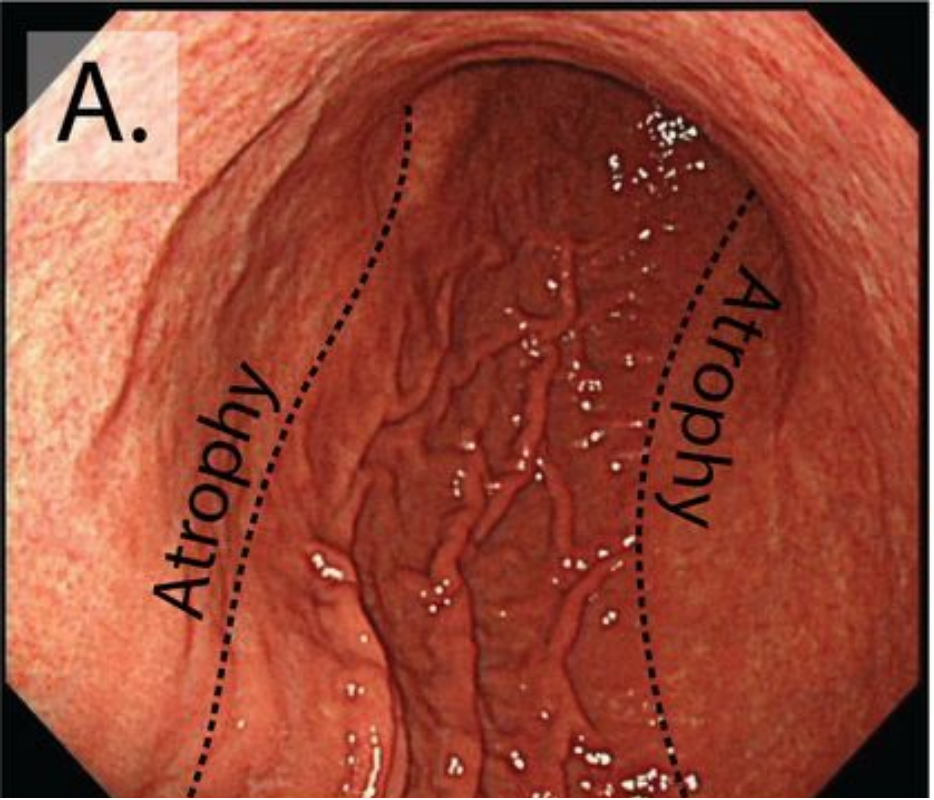
В результате:

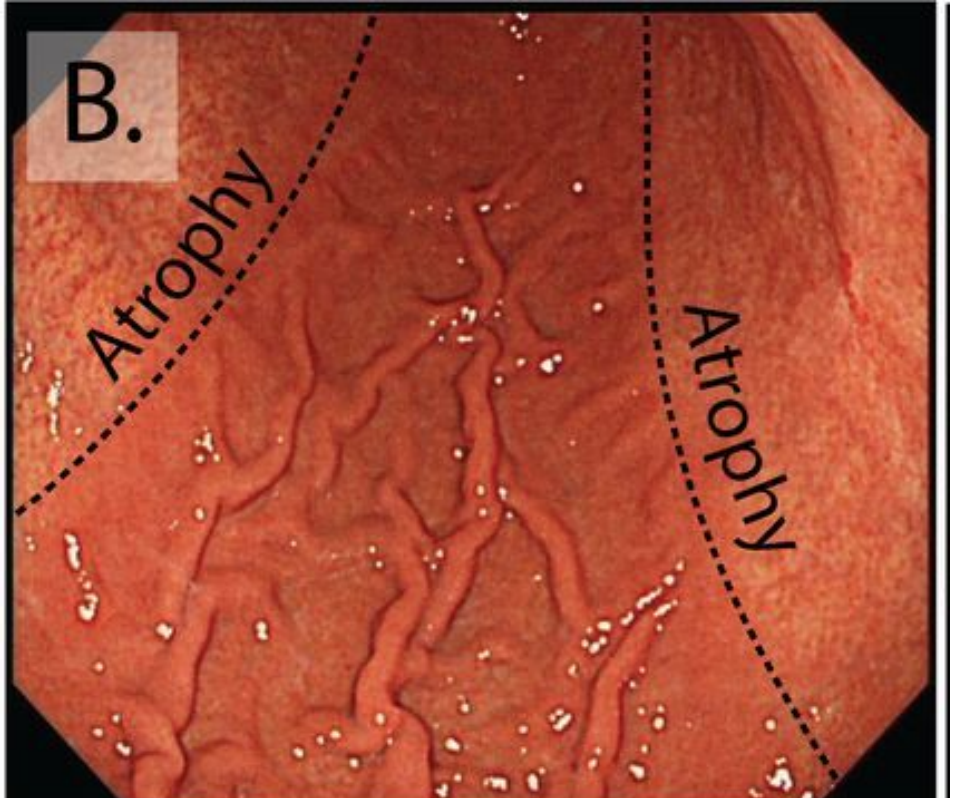
1. слизистая воспаляется
2. и начинает атрофироваться



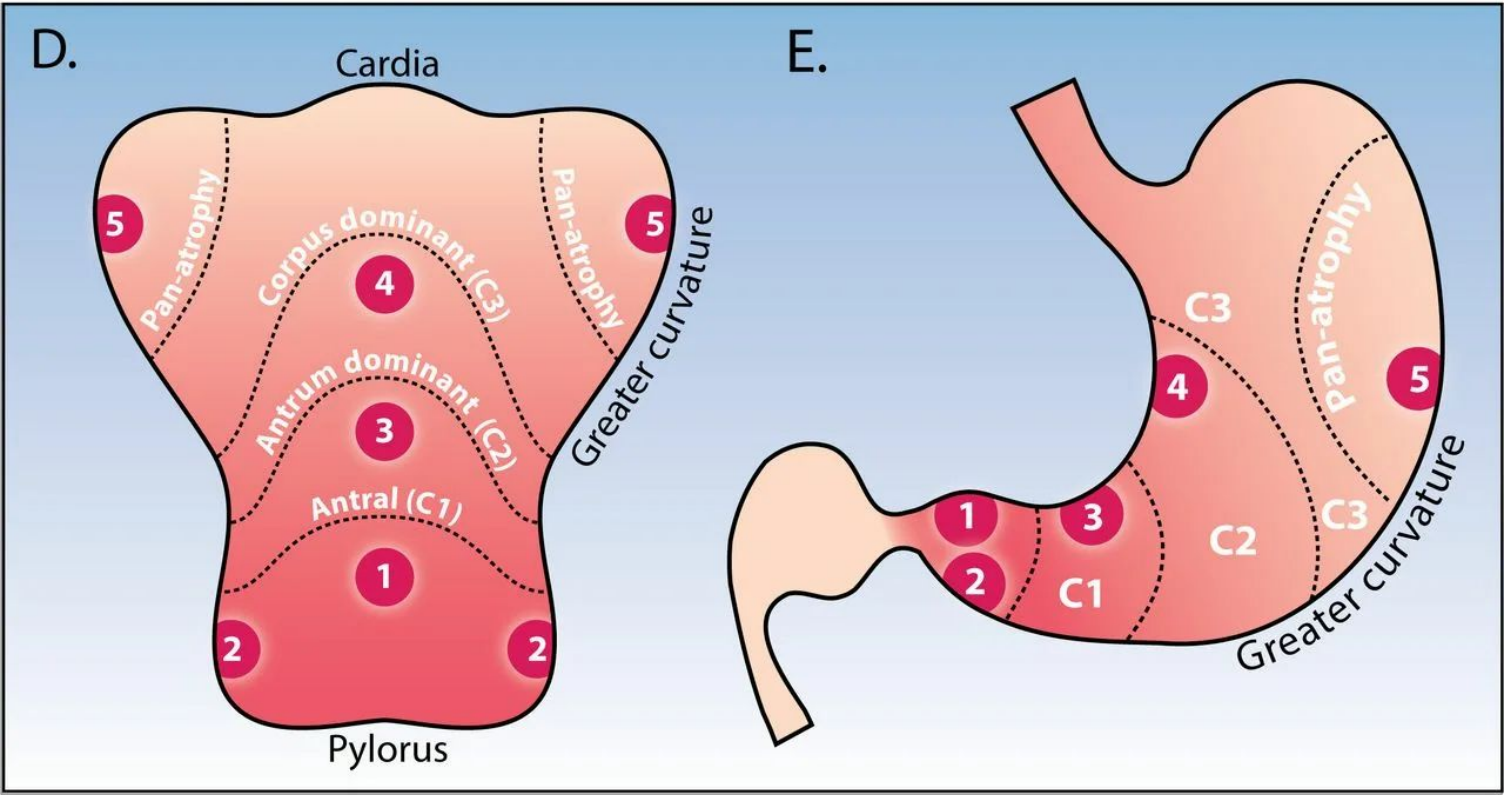
каскад Correa





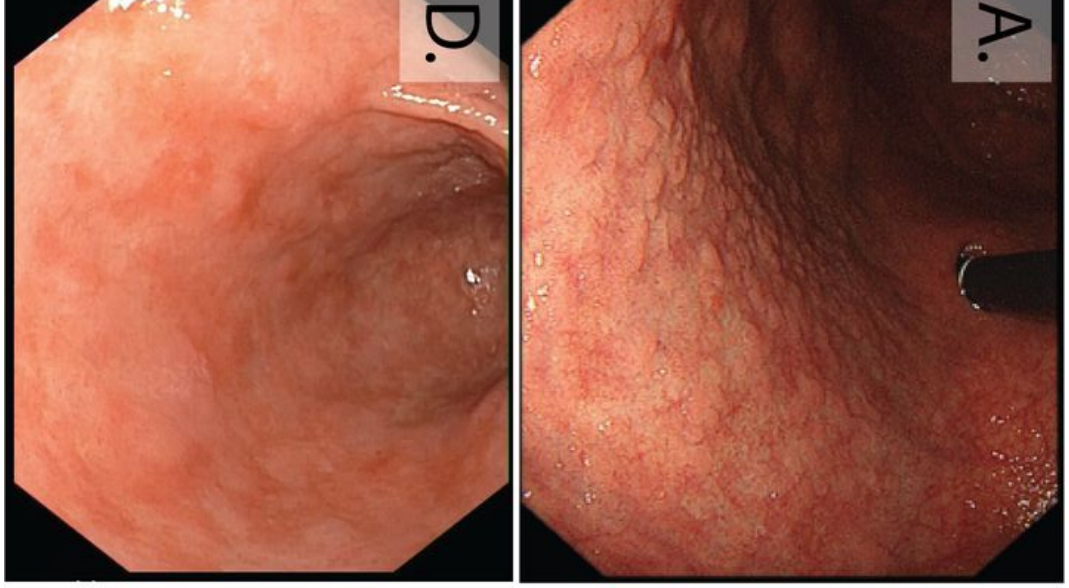


граница очагов атрофии

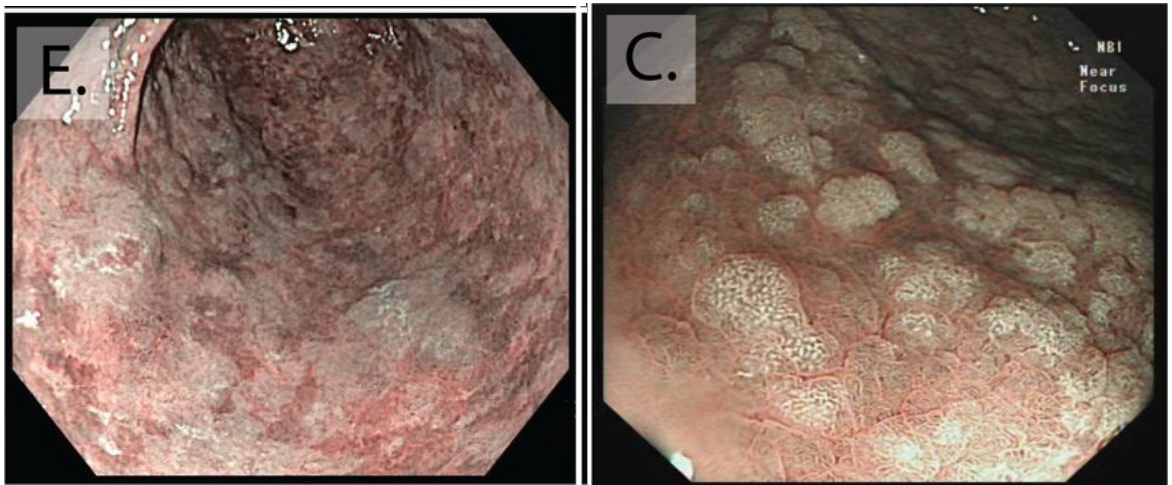


распространенность атрофии
по Кимуре-Такемото (C1, C2, C3, панатрофия)

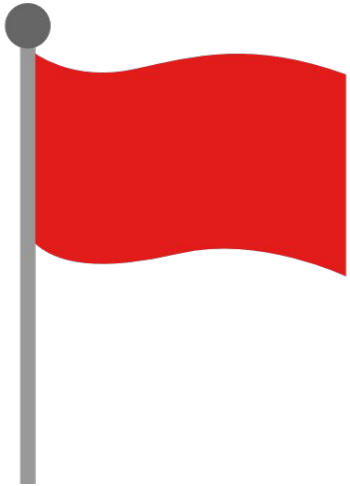
и места для взятия биопсии (1,2,3,4,5)



очаги метаплазии (эндоскопический вид)



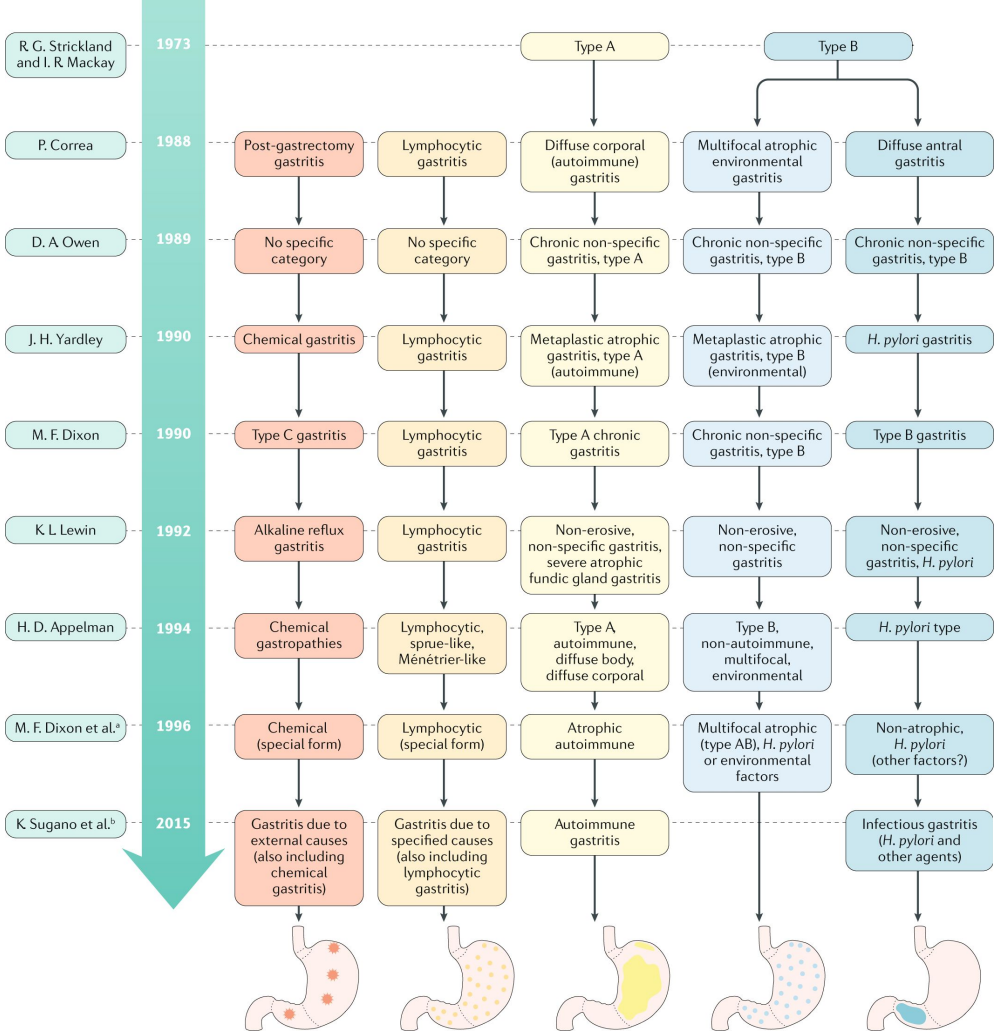
очаги видны лучше (белые) - эндоскопия с усилением изображения



хроническое воспаление
и атрофия –

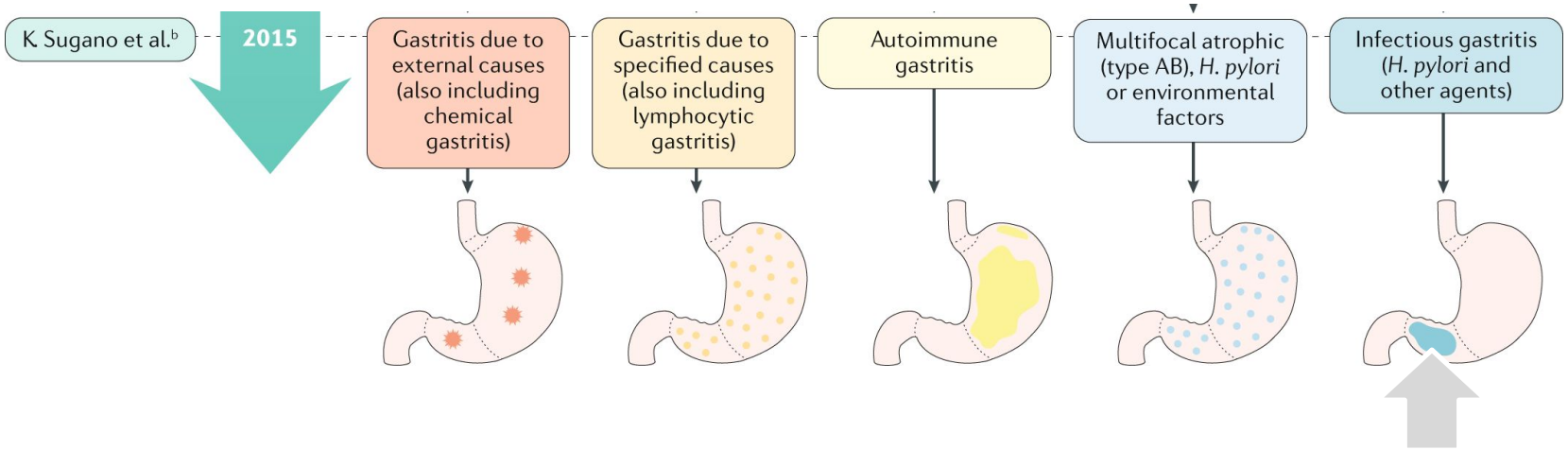
предраковые состояния

Гастриты и язвы



гастриты

Киотский консенсус



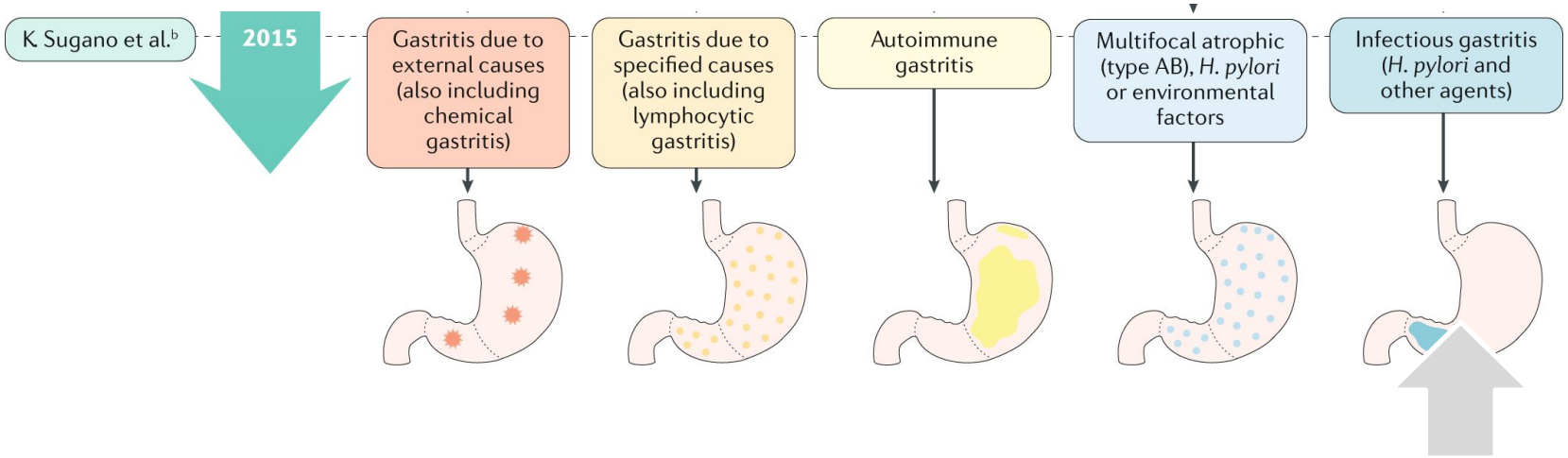
инфекционный из-за хеликобактера

- в антруме

- повышенная кислотопродукция

- в 5-20% возникают язвы ДПК (много кислоты попадает в ДПК)

- в 10% переходит в мультифокальный атрофический гастрит



инфекционный из-за других микробов или глистов

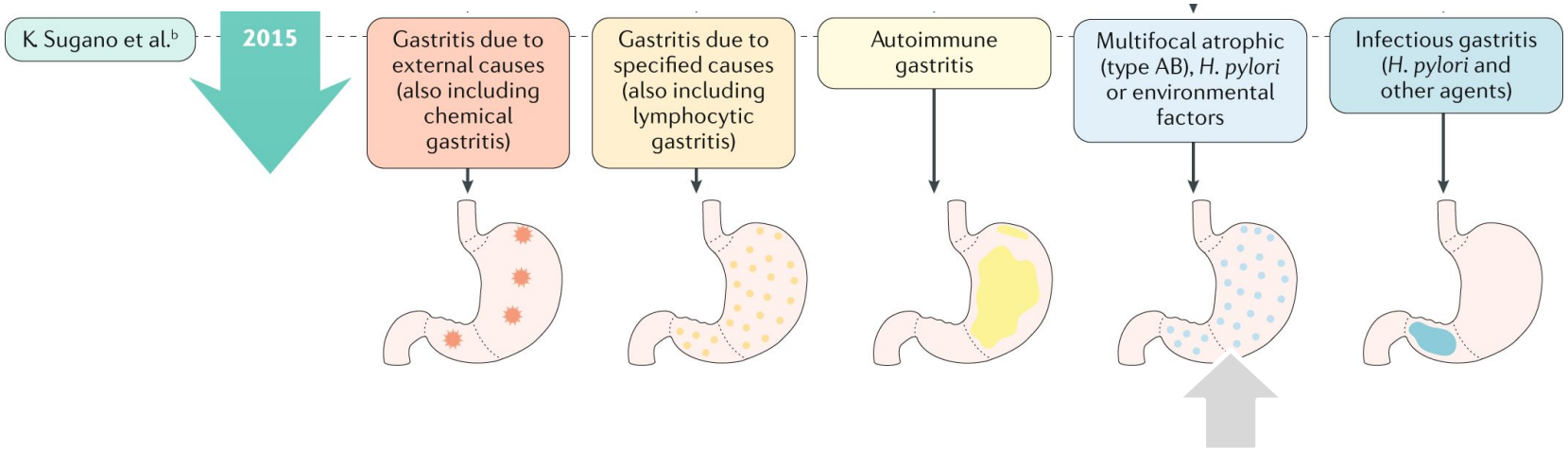
микобактерии, сифилис, энтерококки, гноеродные бактерии

CMV, в. Эбштейна-Барр, энтеровирусы,

кандидоз, гистоплазмоз, кокцидиоидоз, аспергиллёз, криптококкоз, мукормикоз, пневмоциста, *Nakaseomyces glabrata*

анизакидоз, тоспоплазмоз, лямблиоз, стронгидоидоз, криптоспоридиоз, шистосома

и пр.

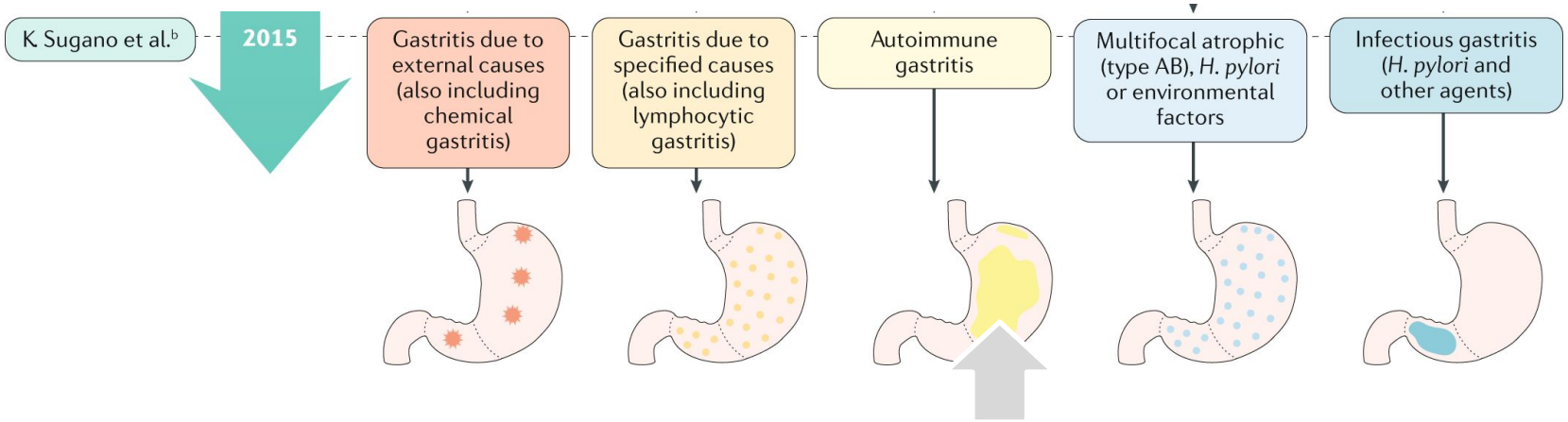


мультифокальный атрофический

- хеликобактер расселяется по всему желудку

- атрофия и сниженная кислотопродукция

- ещё выше риск опухоли желудка



аутоиммунный

- поражает тело (где находятся париетальные клетки)
- атрофия и сниженная кислотопродукция
- также высокий риск опухоли желудка

СРАВНИМ

инфекционный хеликобактерный

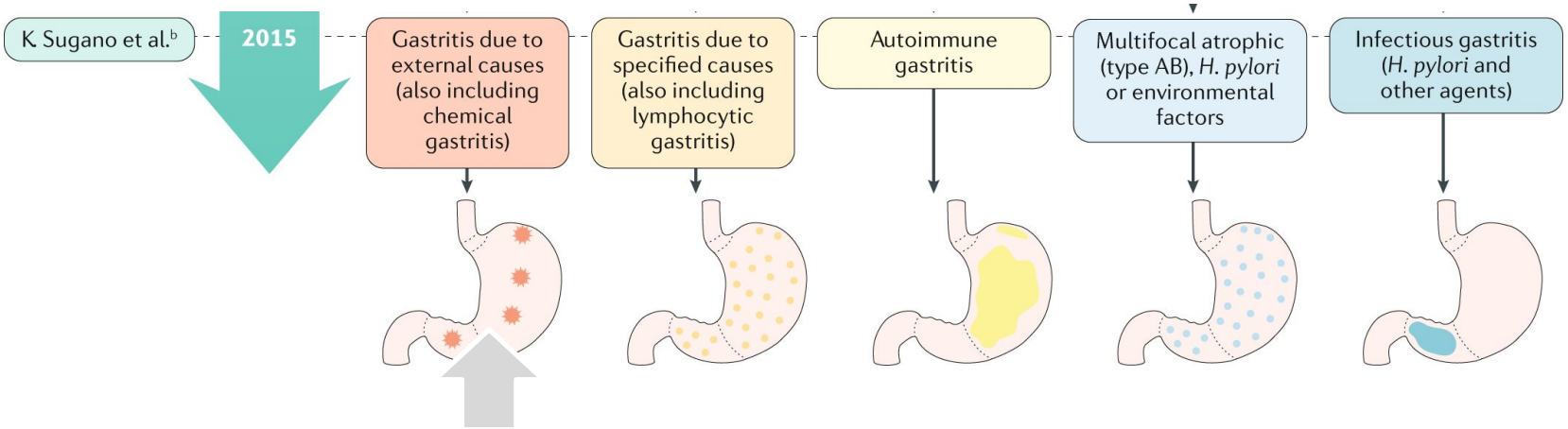
аутоиммунный гастрит

СРАВНИМ

инфекционный хеликобактерный	аутоиммунный гастрит
HCl	HCl
гастрин-17	гастрин-17
пепсиноген I	пепсиноген I

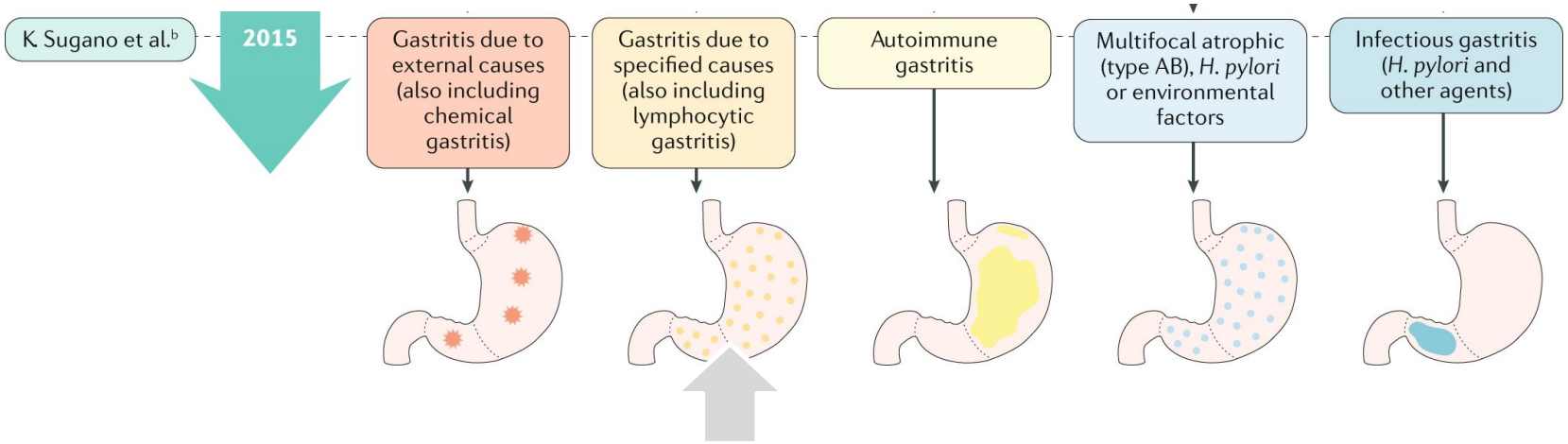
СРАВНИМ

инфекционный хеликобактерный	аутоиммунный гастрит
HCl ↑	↓ HCl
гастрин-17 ↑	↑ гастрин-17
если хеликобактер ещё не поубивал клетки антрума	
пепсиноген I норм	↓ пепсиноген I



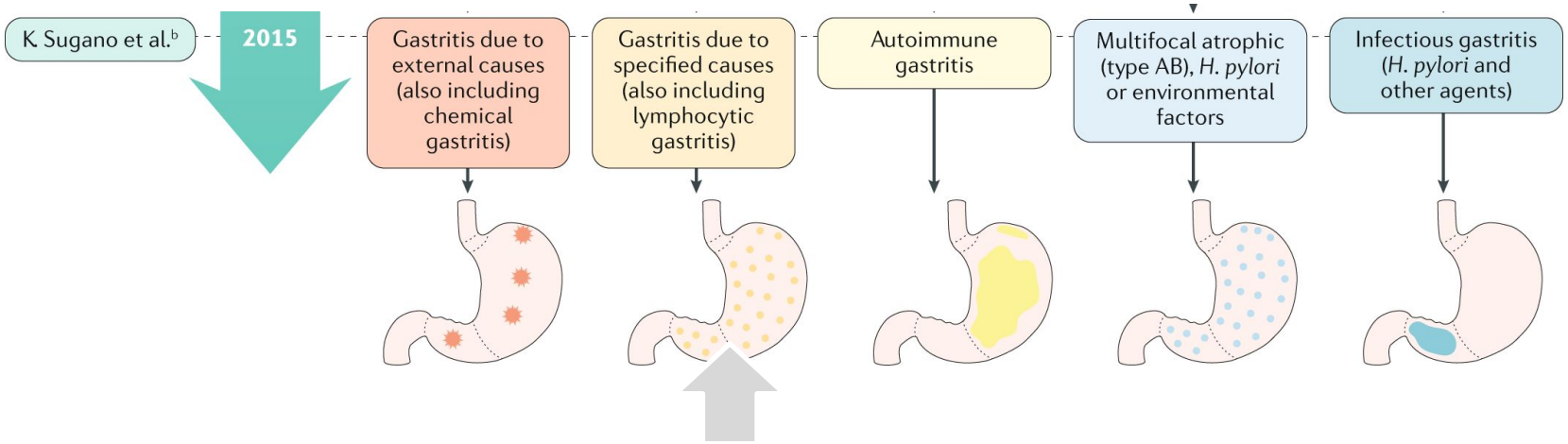
гастрит из-за внешних факторов

- НПВП
- другие лекарства
- алкоголь
- химический
- лучевой



гастрит из-за специфических факторов

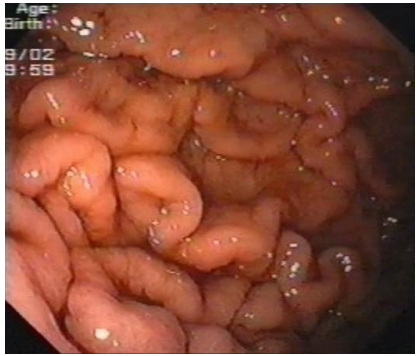
- болезнь Менетрие
  (? возможно из-за CMV у детей, H. pylori у взрослых)
- эозинофильный
- лимфоцитарный (при целиакии)
- заброс (рефлюкс) из ДПК
  (желчные кислоты, лизолецитин и пр. – это детергенты (ПАВ))

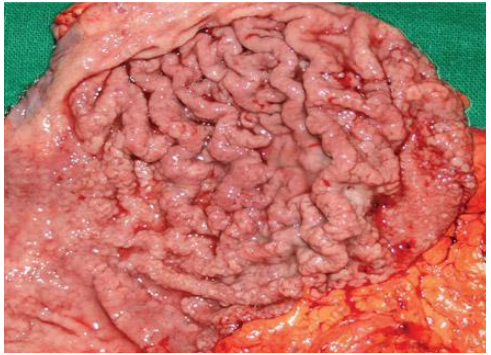


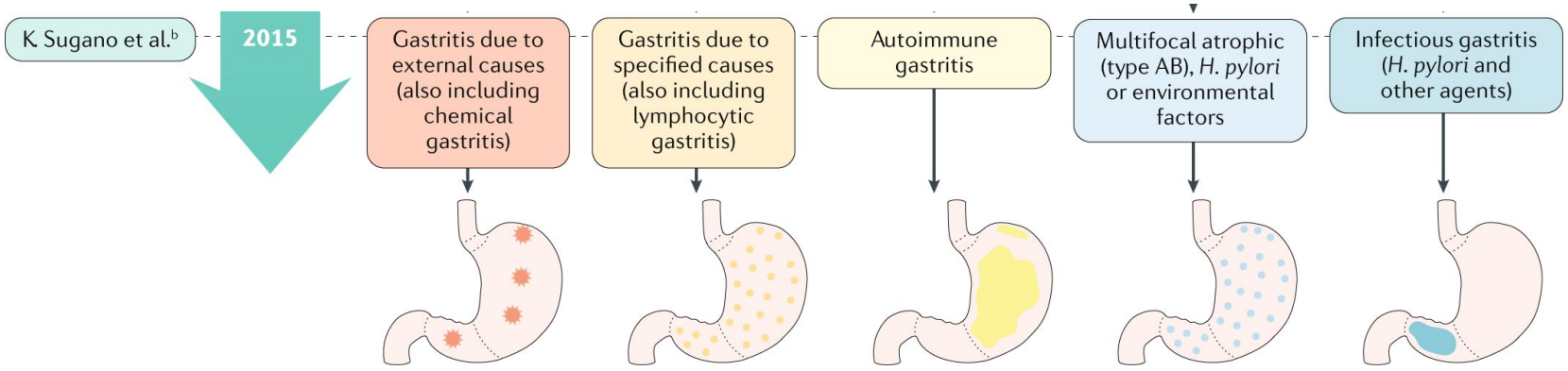
гастрит из-за специфических факторов

- болезнь Менетрие

гиперплазия гигантские «мозговидные» складки





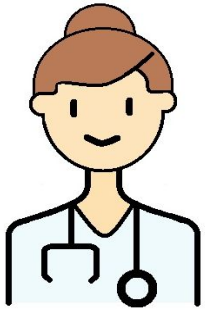


+ разные другие гастриты

- болезнь Крона
  (она может поражать любой отдел ЖКТ)
- гранулематоз с полиангиитом
- саркоидоз
- васкулиты

Гастрит - это не клиническое,

а морфологическое понятие (эндоскопия с биопсией)

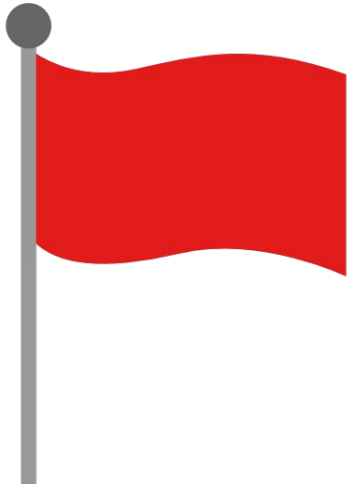


это значит - у него нет специфических симптомов/ их сочетаний;

нередко течение бессимптомное

боль, диспепсия $\neq$ гастрит

Клиническое значение диагноза гастрит состоит в том, что это предраковое состояние



Суммируем патологии ЖКТ из-за хеликобактера:

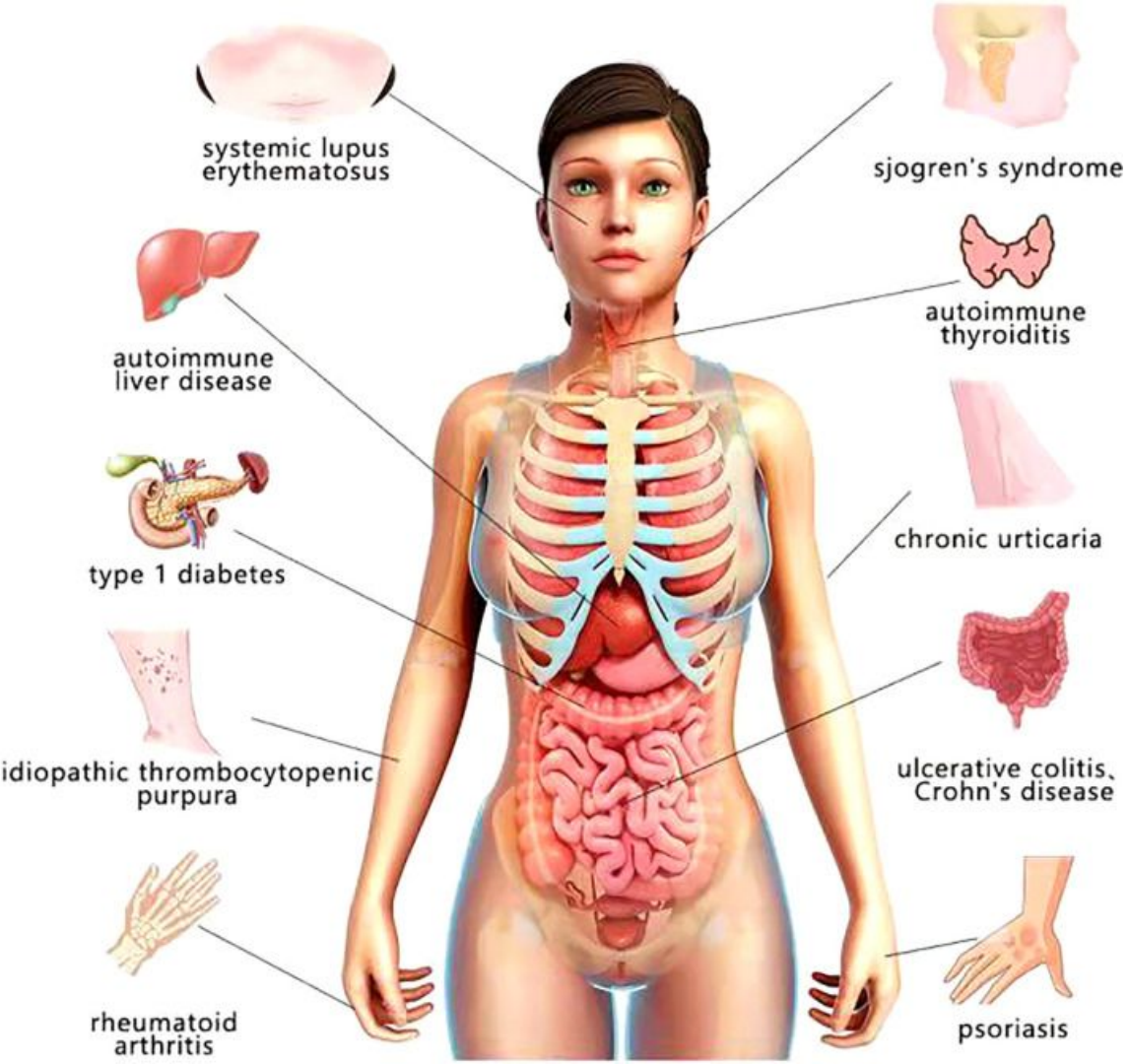
1. инфекционный гастрит
2. мультифокальный атрофический гастрит
3. ? другие гастриты, напр. болезнь Менетрие
4. язвенная болезнь
5. аденокарцинома
6. MALT-лимфома

От хеликобактера также развиваются заболевание за пределами ЖКТ

Один из механизмов связан с молекулярной мимикрией - бактерия "маскируется" под человеческую клетку

Иммунитет всё равно распознает, напр. вырабатываются антитела

Но они перекрестно атакуют и собственные клетки



изучается ассоциация хеликобактера и разных болезней, напр.

идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении)

ЯЗВЫ

язвенная болезнь

вторичные (симптоматические) язвы

ЯЗВЫ

язвенная болезнь

ведущий фактор – хеликобактер

вторичные (симптоматические) язвы

ЯЗВЫ

язвенная болезнь

вторичные (симптоматические) язвы

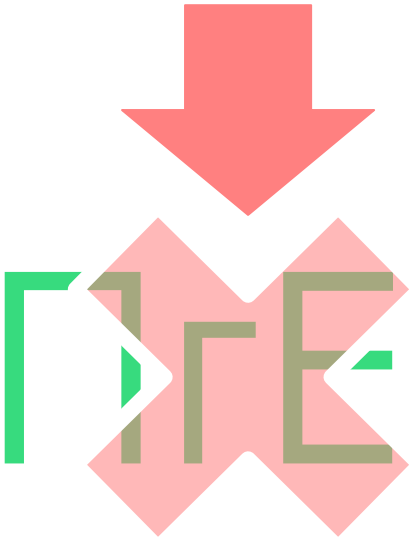
вследствие другого заболевания

Симптоматические язвы

- НПВП-гастропатия
- НПВП-энтеропатия

Симптоматические язвы

НПВП



+ другие механизмы:

сдвиг в сторону лейкотриенового пути

открывание K^+-каналов

открывание mPTP митохондрий

и пр.

Симптоматические язвы

- другие лекарства

  (глюкокортикоиды, олмесартан, СИОЗС, цитостатики, ингибиторы иммунных контрольных точек, препараты железа и пр.)

Симптоматические язвы

- стрессовые язвы

здесь под словом «стресс» имеется в виду не переживания или волнения, а

тяжелое критическое состояние

Симптоматические язвы

- стрессовые язвы

  ожоги (язвы Курлинга)
  ЧМТ (язвы Кушинга)
  инфаркт миокарда
  сепсис
  шок
  и т. п.

Симптоматические язвы

- эндокринные

Золлингера-Эллисона

Иценко-Кушинга

гиперпаратиреоз

МЭН

и пр.

Симптоматические язвы

- микробы, глисты

туберкулёз, гистоплазмоз, анизакидоз и т. д.
см. слайд про инфекционные гастриты

Симптоматические язвы

- аутоиммунные/ аутовоспалительные

болезнь Крона

СКВ
васкулиты
болезнь Бехчета
Ig4-связанные болезни и пр.

+ эти болезни нередко лечат

глюкокортикоидами,
цитостатиками

Симптоматические язвы

- первичные иммунодефициты

ОВИН
хроническая гранулематозная болезнь
IPEX
и пр.

+ из-за них активируются микробы, напр. CMV

+ лечение может включать глюкокортикоиды цитостатики

Симптоматические язвы

- гепатогенные

цирроз и портальная гастропатия

Симптоматические язвы

- панкреатогенные

? возможно, их тоже следует отнести к стрессовым

Симптоматические язвы

- уремические

при почечной недостаточности

Симптоматические язвы

- кардиогенные

  ХСН
  синдром Хейда (Heyde)
  и пр.

Симптоматические язвы

- гематогенные

  ХМЛ
  мастоцитоз

Симптоматические язвы

- другие

химикаты
механическая травма,
болезнь Дьелафуа

Симптоматические язвы

?

Симптоматические язвы

- НПВП
- другие лекарства
- стрессовые
- эндокринные
- микробы, глисты
- аутоиммунные/ аутовоспалительные
- первичные иммунодефициты
- гепатогенные
- панкреатогенные
- уремические
- кардиогенные
- гематогенные

  и др.