Лекция 3

Тема: «ПАРЕНХИМАТОЗНЫЕ ДИСТРОФИИ»

Паренхиматозные дистрофии – это структурные изменения в высокоспециализированных в функциональном отношении клетках, связанные с нарушением обмена веществ. Различные виды паренхиматозных дистрофий отражают недостаточность определенного физиологического (ферментативного) механизма, обеспечивающего выполнение клеткой специализированной функции (гепатоцит, нефроцит, кардиомиоцит и т.д.). В связи с этим в разных органах (печень, почки, сердце и т.д.) при развитии одного и того же вида дистрофии участвуют различные пато- и морфогенетические механизмы. Механизм повреждений клетки сводится к следующему:

Вначале происходят внутриклеточное накопление воды и электролиз, обусловленные нарушением функции энергозависимой К+-Na+-АТФазы в клеточной мембране. В результате приток К+, Na+ и воды в клетку ведет к "облачному" или "мутному" набуханию, что является ранним и обратимым результатом повреждения клетки (этот эффект обусловлен набуханием цитоплазматических органелл в клетке). Происходят также изменения во внутриклеточных концентрациях других электролитов (особенно K+, Ca2+ и Mg2+), поскольку их концентрации также поддерживаются активностью энергозависимых процессов в клеточной мембране. Эти нарушения концентрации электролитов могут вести к беспорядочной электрической активности (например, в миокардиоцитах и нейронах) и ингибированию ферментов.

За притоком ионов натрия и воды следует набухание цитоплазматических органелл. При набухании эндоплазматического ретикулума происходит отделение рибосом, что приводит к нарушению синтеза белка. Митохондриальное набухание, которое является общим признаком для большого количества различных типов повреждений, вызывает физическое разобщение окислительного фосфорилирования.

В условиях гипоксии клеточный метаболизм изменяется от аэробного к анаэробному гликолизу. Преобразование ведет к производству молочной кислоты и вызывает уменьшение внутриклеточной pH. Хроматин конденсируется в ядре, происходит дальнейшее разрушение мембран органелл. Разрушение лизосомных мембран ведет к выходу лизосомных ферментов в цитоплазму, которые повреждают жизненно важные внутриклеточные молекулы.

В зависимости от нарушений того или иного вида обмена паренхиматозные дистрофии делят на белковые (диспротеинозы), жировые (липидозы) и углеводные.

ПАРЕНХИМАТОЗНЫЕ БЕЛКОВЫЕ ДИСТРОФИИ

В настоящее время к паренхиматозным белковым дистрофиям (диспротеинозам) относят гиалиново-капельную, гидропическую и роговую.

Сущность паренхиматозных диспротеинозов состоит в изменении физико-химических и морфологических свойств белков клетки. Белки подвергаются либо коагуляции, то есть свертыванию с увеличением количества химических связей (например, S-S мостиков между полипептидными цепями), либо, наоборот, колликвации (разжижению) (от слова liquor – жидкость), то есть распаду полипептидных цепей на фрагменты, что ведет к гидратации (обводнению) цитоплазмы. После повреждения любой этиологии в клетке сразу увеличивается синтез белков целого семейства – это, так называемые белки температурного шока. Среди белков температурного шока наиболее изучен убиквитин, который, как предполагается, защищает другие белки клетки от денатурации. Убиквитин, соединяясь с поврежденными белками, способствует их утилизации и восстановлению структурных компонентов внутриклеточных органелл. При тяжелом повреждении и избыточном накоплении комплексы убиквитин-белок могут формировать цитоплазматические включения (например, тельца Маллори в гепатоцитах – убиквитин/кератин; тельца Луи в нейронах при болезни Паркинсона – убиквитин/нейрофиламенты).

ГИАЛИНОВО-КАПЕЛЬНАЯ ДИСТРОФИЯ

При гиалиново-капельной дистрофии в цитоплазме появляются крупные гиалиноподобные белковые глыбки и капли, сливающиеся между собой и заполняющие клетки. В основе этой дистрофии лежит коагуляция белков цитоплазмы с выраженной деструкцией ультраструктурных элементов клетки – фокальный коагуляционный некроз.

Этот вид диспротеиноза часто встречается в почках, реже – в печени, и совсем редко – в миокарде.

При микроскопическом исследовании в нефроцитах почек можно наблюдать накопление крупных зерен белка ярко-розового цвета (гиалиновых капель). При этом наблюдается деструкция митохондрий, эндоплазматической сети, щеточной каемки. В основе гиалиново-капельной дистрофии нефроцитов лежит недостаточность вакуолярно-лизосомного аппарата эпителия проксимальных и дистальных извитых канальцев, в норме реабсорбирующего белки. Поэтому этот вид дистрофии нефроцитов очень часто встречается при нефротическом синдроме и отражает реабсорбционную недостаточность извитых канальцев в отношении белков. Этот синдром является одним из проявлений многих заболевании почек, при которых первично поражается гломерулярный фильтр (гломерулонефрит, амилоидоз почек, нефропатия и др.). С гиалиново-капельной дистрофией эпителия почечных канальцев связаны появление в моче белка (протеинурия) и цилиндров (цилиндрурия), потеря белков плазмы (гипопротеинемия), нарушение ее электролитного баланса.

Например, при алкогольном гепатите в гепатоцитах можно наблюдать глыбки и капли белковой природы ("алкогольный" гиалин), представляющий собой на ультраструктурном уровне нерегулярные агрегаты микрофибрилл и гиалиновые неправильной формы включения (тельца Маллори). Гиалиново-капельная дистрофия гепатоцитов нередко является морфологической основой нарушений многих функций печени.

Исход гиалиново-капельной дистрофии неблагоприятен: она завершается необратимым процессом, ведущим к тотальному коагуляционному некрозу клетки.

ГИДРОПИЧЕСКАЯ, ИЛИ ВАКУОЛЬНАЯ ДИСТРОФИЯ

Гидропическая, или вакуольная, дистрофия характеризуется появлением в клетке вакуолей, наполненных цитоплазматической жидкостью. Жидкость накапливается в цистернах эндоплазматического ретикулума и в митохондриях, реже в ядре клетки. Механизм развития гидропической дистрофии сложен и отражает нарушения водно-электролитного и белкового обмена, ведущие к изменению коллоидно-осмотического давления в клетке. Большую роль играет нарушение проницаемости мембран клетки, сопровождающееся их распадом. Это ведет к активации гидролитических ферментов лизосом, которые разрывают внутримолекулярные связи с присоединением воды. По существу такие изменения клетки являются выражением фокального колликвационного некроза.

Гидропическая дистрофия наблюдается в эпителии кожи и почечных канальцев, в гепатоцитах, мышечных и нервных клетках, а также в клетках коры надпочечников.

Причины развития гидропической дистрофии в разных органах неоднозначны. В почках – это повреждение гломерулярного фильтра (гломерулонефрит, амилоидоз, сахарный диабет), что ведет к гиперфильтрации и недостаточности ферментной системы нефроцитов, в норме обеспечивающей реабсорбцию воды; отравление гликолями, гипокалиемия. В печени гидропическая дистрофия возникает при вирусном и токсическом гепатитах. Причинами гидропической дистрофия эпидермиса могут быть инфекции, аллергии.

Микроскопическая картина: паренхиматозные клетки увеличены в объеме, цитоплазма их заполнена вакуолями, содержащими прозрачную жидкость. Ядро смещается на периферию, иногда вакуолизируется или сморщивается. Нарастание гидропии приводит к распаду ультраструктур клетки и переполнению клетки водой, появлению заполненных жидкостью баллонов, поэтому такие изменения называют баллонной дистрофией.

Исход гидропической дистрофии, как правило, неблагоприятный; она завершается тотальным колликвационным некрозом клетки. Поэтому функция органов и тканей при гидропической дистрофии резко снижена.

РОГОВАЯ ДИСТРОФИЯ

Роговая дистрофия, или патологическое ороговение, характеризуется избыточным образованием рогового вещества в ороговевающем эпителии (гиперкератоз, ихтиоз) или образованием рогового вещества там, где в норме его не бывает – патологическое ороговение на слизистых оболочках, например, в полости рта (лейкоплакия), пищеводе, шейке матки. Роговая дистрофия может быть местной или общей, врожденной или приобретенной.

Причины роговой дистрофии разнообразны: хроническое воспаление, связанное с инфекционными агентами, действием физических и химических факторов, авитаминозы, врожденное нарушение развития кожи и др.

Исход может быть двояким: устранение вызывающей причины в начале процесса может привести к восстановлению ткани, однако в далеко зашедших случаях наступает гибель клеток.

Значение роговой дистрофии определяется ее степенью, распространенностью и длительностью. Длительно существующее патологическое ороговение слизистой оболочки (лейкоплакия) может явиться источником развития раковой опухоли. Врожденный ихтиоз резкой степени, как правило, несовместим с жизнью.

ПАРЕНХИМАТОЗНЫЕ УГЛЕВОДНЫЕ ДИСТРОФИИ

Паренхиматозная углеводная дистрофия может быть связана с нарушением обмена гликогена или гликопротеидов.

Нарушение обмена гликогена

Основные запасы гликогена находятся в печени и скелетных мышцах. Гликоген печени и мышц расходуется в зависимости от потребностей организма (лабильный гликоген). Гликоген нервных клеток, проводящей системы сердца, аорты, эндотелия, эпителиальных покровов, слизистой оболочки матки, соединительной ткани, эмбриональных тканей, хряща является необходимым компонентом клеток и его содержание не подвергается заметным колебаниям (стабильный гликоген). Однако деление гликогена на лабильный и стабильный условно.

Регуляция обмена углеводов осуществляется нейроэндокринным путем. Основная роль принадлежит гипоталамической области, гипофизу (АКТГ, тиреотропный, соматотропный гормоны), β-клеткам островков поджелудочной железы (инсулин), надпочечникам (глюкокортикоиды, адреналин) и щитовидной железе.

Нарушения содержания гликогена проявляются в уменьшении или увеличении количества его в тканях и появлении там, где он обычно не выявляется. Эти нарушения наиболее ярко выражены при сахарном диабете и при наследственных углеводных дистрофиях – гликогенозах.

При сахарном диабете, развитие которого связывают с патологией β-клеток островков поджелудочной железы, что обусловливает недостаточную выработку инсулина, происходит недостаточное использование глюкозы тканями, увеличение ее содержания в крови (гипергликемия) и выведение с мочой (глюкозурия). Тканевые запасы гликогена резко уменьшаются. Это в первую очередь касается печени, в которой нарушается синтез гликогена, что ведет к инфильтрации ее жирами – развивается жировая дистрофия печени; при этом в ядрах гепатоцитов появляются включения гликогена, они становятся светлыми ("пустые" ядра).

С глюкозурией связаны характерные изменения почек при диабете. Они выражаются в гликогенной инфильтрации эпителия канальцев, главным образом узкого и дистального сегментов. Эпителий становится высоким, со светлой пенистой цитоплазмой; зерна гликогена видны и в просвете канальцев. Эти изменения отражают состояние синтеза гликогена (полимеризация глюкозы) в канальцевом эпителии при резорбции богатого глюкозой ультрафильтрата плазмы.

При диабете страдают не только почечные канальцы, но и клубочки, их капиллярные петли, базальная мембрана которых становится проницаемой для сахаров и белков плазмы. Возникает одно из проявлений диабетической микроангиопатии – интеркапиллярный (диабетический) гломерулосклероз.

Наследственные углеводные дистрофии, в основе которых лежат нарушения обмена гликогена, называются гликогенозами. Гликогенозы обусловлены отсутствием или недостаточностью фермента, участвующего в расщеплении депонированного гликогена, и относятся потому к наследственным ферментопатиям, или болезням накопления. В настоящее время хорошо изучены 6 типов гликогенозов, обусловленных наследственной недостаточностью 6 различных ферментов. Это болезни Гирке (I тип), Помпе (II тип), Мак-Ардля (V тип) и Герса (VI тип), при которых структура накапливаемого в тканях гликогена не нарушена, и болезни Форбса-Кори (III тип) и Андерсена (IV тип), при которых она резко изменена.

Морфологическая диагностика гликогеноза того или иного типа возможна при исследовании биопсии с помощью гистоферментных методов, а также с учетом локализации накапливаемого гликогена.

Углеводные дистрофии, связанные с нарушением обмена гликопротеидов

При нарушении обмена гликопротеидов в клетках или в межклеточном веществе происходит накопление муцинов и мукоидов, называемых также слизистыми или слизеподобными веществами. В связи с этим при нарушении обмена гликопротеидов говорят о слизистой дистрофии.

Микроскопическое исследование. Оно позволяет выявить не только усиленное слизеобразование, но и изменения физико-химических свойств слизи. Многие секретирующие клетки погибают и десквамируются, выводные протоки желез обтурируются слизью, что ведет к развитию кист. Нередко в этих случаях присоединяется воспаление. Слизь может закрывать просветы бронхов, следствием чего является возникновение ателектазов и очагов пневмонии.

Иногда в железистых структурах накапливается не истинная слизь, а слизеподобные вещества (псевдомуцины). Эти вещества могут уплотняться и принимать характер коллоида. Тогда говорят о коллоидной дистрофии, которая наблюдается, например, при коллоидном зобе.

Причины слизистой дистрофии разнообразны, но чаще всего это воспаление слизистых оболочек в результате действия различных патогенных раздражителей (катаральное воспаление).

Слизистая дистрофия лежит в основе наследственного системного заболевания, называемого муковисцидозом, для которого характерно изменение качества слизи, выделяемой эпителием слизистых желез: слизь становится густой и вязкой, она плохо выводится, что обусловливает развитие ретенционных кист и склероза (кистозный фиброз). Поражаются экзокринный аппарат поджелудочной железы, железы бронхиального дерева, пищеварительного и мочевого тракта, желчных путей, потовые и слезные железы.

Исход в значительной мере определяется степенью и длительностью избыточного слизеобразования. В одних случаях регенерация эпителия приводит к полному восстановлению слизистой оболочки, в других – она атрофируется, в дальнейшем склерозируется, что, естественно, отражается на функции органа.

ПАРЕНХИМАТОЗНЫЕ ЖИРОВЫЕ ДИСТРОФИИ (ЛИПИДОЗЫ)

В цитоплазме клеток содержатся в основном *липиды,*которые образуют с белками сложные лабильные жиробелковые комплексы – *липопротеиды.* Эти комплексы составляют основу мембран клетки. Липиды вместе с белками являются составной частью и клеточных ультраструктур. Помимо липопротеидов, в цитоплазме встречаются и *нейтральные жиры.*

Для выявления жиров используют срезы нефиксированных замороженных или фиксированных в формалине тканей. Гистохимически жиры выявляются с помощью ряда методов: судан III и шарлах окрашивают их в красный цвет, судан IV и осмиевая кислота – в черный, сульфат нильского голубого окрашивает жирные кислоты в темно-синий цвет, а нейтральные жиры – красный.

Нарушения обмена цитоплазматических жиров могут проявляться в увеличении их содержания в клетках, и в появлении липидов там, где они обычно не встречаются, и в образовании жиров необычного химического состава. Обычно в клетках накапливаются нейтральные жиры.

Паренхиматозная жировая дистрофия встречается наиболее часто там же, где и белковая, – в миокарде, печени, почках.

*В миокарде* жировая дистрофия характеризуется появлением в кардиомиоцитах жировых капель (*пылевидное ожирение*). При нарастании изменений эти капли (*мелкокапельное ожирение*) полностью замещают цитоплазму. Процесс имеет очаговый характер и наблюдается в группах мышечных клеток, расположенных по ходу венозного колена капилляров и мелких вен. *Внешний вид* изменяется если процесс выражен сильно, сердце выглядит увеличенным в объеме, камеры его растянуты, оно дряблой консистенции, миокард на разрезе тусклый, глинисто-желтый. Со стороны эндокарда видна желто-белая исчерченность, особенно хорошо выраженная в сосочковых мышцах и трабекулах желудочков сердца («тигровое сердце»). Жировая дистрофия миокарда рассматривается как морфологический эквивалент его декомпенсации.

*В печени* жировая дистрофия (ожирение) проявляется резким увеличением содержания жиров в гепатоцитах и изменением их состава. В клетках печени вначале появляются гранулы липидов (*пылевидное ожирение*), затем мелкие капли их (*мелкокапельное ожирение*), которые в дальнейшем сливаются в крупные капли (*крупнокапельное ожирение*) или в одну жировую вакуоль, которая заполняет всю цитоплазму и отодвигает ядро на периферию. Измененные таким образом гепатоциты напоминают жировые клетки. Чаще отложение жиров в печени начинается на периферии долек, при значительно выраженной дистрофии ожирение имеет диффузный характер. *Внешний вид* печени: она увеличена, дряблая, охряно-желтого или желто-коричневого цвета. При разрезе на лезвии ножа и поверхности разреза виден налет жира.

*В почках* при жировой дистрофии жиры появляются в эпителии проксимальных и дистальных канальцев. Обычно это нейтральные жиры, фосфолипиды или холестерин, который обнаруживают не только в эпителии канальцев, но и в стро­ке. Нейтральные жиры в эпителии узкого сегмента и собирательных трубочек встречаются как физиологическое явление. Внешний вид почек: они увеличены, дряблые (при сочетании с амилоидозом плотные), корковое вещество набухшее, серое с желтым крапом, заметным на поверхности и разреза.

*Причины* жировой дистрофии:

- кислородное голодание (тканевая гипоксия) при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, хронических заболеваниях легких, анемиях, хроническом алкоголизме и т. д.,

– инфекции (дифтерия, туберкулез, сепсис) и интоксикации (фосфор, мышьяк, хлороформ),

- авитаминозы и одностороннее (с недостаточным содержанием белков) питание.

*Исход* зависит от степени выраженности дистрофии. Если она не сопровождается грубым поломом клеточных структур, то, как правило, оказывается обратимой. Глубокое нарушение обмена в большинстве заканчивается гибелью клетки, функция органов при этом резко нарушается.

*Системные липидозы*возникают вследствие наследственного дефицита ферментов и относятся к наследственным ферментопатиям (*болезням накопления*). Различают: *цереброзидлипидоз*, или *глюкозилцерамидлипидоз* (болезнь Гоше), *сфингомиелинлидоз* (болезнь Ниманна–Пика), *ганглиозидлипидоз*(болезнь Тея–Сакса или амавротическая идиотия), *генерализованный ганглиозидоз* (болезнь Нормана–Ландинга) и др. Чаще всего липиды накапливаются в печени, селезенке, костном мозге, центральной нервной системе, нервных сплетениях.

Контрольные вопросы:

1. Охарактеризуйте паренхиматозные дистрофии и приведите классификации.

2. Охарактеризуйте паренхиматозные диспротеинозы (гиалиново-капельную, гидропическую и роговую).

3. Охарактеризуйте паренхиматозные углеводные дистрофии (нарушения обмена гликогена и гликопротеидов).

4. Приведите примеры наследственных углеводных дистрофий (гликогенозы, болезнь Гирке и Помпе).

5. Паренхиматозные жировые дистрофии, разновидности, механизмы развития, характеристика, функциональное значение.