

**Кафедра патологической анатомии и судебной медицины
Запорожского государственного медицинского университета**

КЛЕТОЧНЫЕ ДИСТРОФИИ

НАКОПЛЕНИЕ МЕТАБОЛИТОВ В ТКАНЯХ

**Лекция
профессора Туманского Валерия Алексеевича**

КЛЕТОЧНЫЕ ДИСТРОФИИ

Дистрофия - это морфологическое выражение нарушения обменных процессов в клетках.

Представляет собой патологический процесс клеточного (а не тканево-органного) уровня.

Клеточные дистрофии проявляются:

- **накоплением веществ, которые быстро метаболизируются в норме (кумуляция в гепатоцитах триглицеридов, фосфолипидов),**
- **появлением в клетке необычных веществ (липидных капель - в эпителии канальцев почек),**
- **исчезновением из клеток нормальных молекулярных компонентов (гликогена - из гепатоцитов),**
- **синтезом и накоплением необычных для клетки веществ.**

КЛЕТОЧНЫЕ ДИСТРОФИИ

- 1. ГИАЛИНОВО-КАПЕЛЬНАЯ ДИСТРОФИЯ**
- 2. ГИДРОПИЧЕСКАЯ ДИСТРОФИЯ**
- 3. ЖИРОВАЯ ДИСТРОФИЯ**

ГИАЛИНОВО-КАПЕЛЬНАЯ ДИСТРОФИЯ

- появление в цитоплазме клеток крупных капель белка, интенсивно окрашивающихся эозином в розово-красный цвет.

Морфогенез:

1 - декомпозиция (разрушение) мембран органелл, промежуточных филаментов и щеточной каемки эпителия почечных канальцев, коагуляция мембранных белков в белковые агрегаты, которые отторгаются в просветы канальцев (при остром малокровии, при шоке, токсинемии).

Это необратимый процесс разрушения эпителия канальцев, коагулированные белки формируют в канальцах белковые цилиндры.

У больных развивается острая почечная недостаточность.

2 - кумуляция белков в лизосомах эпителия проксимальных канальцев почек, реабсорбируемых из канальцев при стойкой протеинурии у больных нефротическим синдромом - избыток белков не успевает деградировать в лизосомах

Дистрофия такого генеза обратима, после устранения протеинурии завершается восстановлением эпителия канальцев.

ГИДРОПИЧЕСКАЯ ДИСТРОФИЯ

- избыточное оводнение (гидратация) клетки. Развивается в нейронах ЦНС, эпителии кожи и канальцев почек, в гепатоцитах и в клетках коры надпочечников.

Причины: острое малокровие, острая гипоксия, нарушения водно-осмотического баланса.

РАЗНОВИДНОСТИ:

- Отек (вакуольная дистрофия) клетки

- избыточная гидратация и вакуолизация канальцево-вакуолярных компартментов с умеренным увеличением объема клетки.

- Набухание клетки

- избыточная гидратация цитозоля и кариоплазмы клетки с одновременным увеличением их объема

Может быть необратимым процессом разрушения клетки.

Например, балонная «дегенерация» т.е. разрушение гепатоцита

ЖИРОВАЯ ДИСТРОФИЯ КЛЕТОК

- проявляется увеличением количества липидов, свойственных клетке; появлением липидов необычного состава, а также появлением липидов в клетках, в которых они обычно отсутствуют. Чаще всего развивается в печени, миокарде, почках.

ЖИРОВАЯ ДИСТРОФИЯ ГЕПАТОЦИТОВ

механизмы развития:

- 1- инфильтрация - чрезмерное поступление в гепатоциты жирных кислот,**
- 2 - задержка синтезированных в гепатоцитах фосфолипидов и липопротеинов,**
- 3 - кумуляция триглицеридов при задержке синтеза из них липопротеинов (при недостатке липотропных факторов - холина),**
- 4 – декомпозиция, липофанероз (отмешивание)-высвобождение липидов из разрушающихся мембран органелл гепатоцитов при действии гепатотропных ядов (фосфор, хлороформ) или вирусов.**

В тканях, залитых в парафин с использованием жирорастворителей (хлороформ, ксилол), в цитоплазме клеток обнаруживаются мелкие или крупные оптически пустые вакуоли жира. В замороженной ткани они окрашиваются в оранжевый цвет специальным красителем для липидов (Судан-3).

ЖИРОВАЯ ДИСТРОФИЯ КАРДИОМИОЦИТОВ

возникает у пожилых б-х атеросклерозом со стенозом коронарных артерий и гиперлипидемией. Недостаточный приток с кровью кислорода и глюкозы вызывает в кардиомиоцитах распад митохондрий и миофибрилл (декомпозиция) с освобождением мембранных липидов. Эти липиды, а также жирные кислоты из крови (гиперлипидемия!) накапливаются в цитоплазме кардиомиоцитов, расположенных вокруг венул. Миокард приобретает пеструю окраску – «тигровое сердце».

Падает сократимость миокарда, у больных прогрессирует сердечная недостаточность

ЖИРОВАЯ ДИСТРОФИЯ ЭПИТЕЛИЯ КАНАЛЬЦЕВ ПОЧЕК:

при гиперлипидемии избыток липидов попадает в канальцы почек, реабсорбируется эпителием и возвращается в лимфатические капилляры.

При истощении энергозатратной реабсорбции липидов и их транспорта в лимфу нейтральные жиры, фосфолипиды и холестерин задерживаются в цитоплазме эпителия канальцев почек. Процесс обратимый.

НАКОПЛЕНИЕ МЕТАБОЛИТОВ В ТКАНЯХ

В патологический процесс вовлекаются не только клетки, но также кровеносные сосуды и волокнисто-молекулярный матрикс между специализированными клетками органов.

ГИАЛИНОЗ

(греч. - *hyalos* - прозрачный, стекловидный) - формирование в ткани органа аномального, плотного, полупрозрачного белка, внешне напоминающего гиалиновый хрящ. Функции органа прогрессивно ухудшаются.

Гиалин имеет фибриллярную структуру, содержит иммунные комплексы (Ag+At), иммуноглобулины, фрагменты компонента, фибрин, белки и липиды плазмы крови.

1. ГИАЛИНОЗ КЛАПАНОВ СЕРДЦА И АОРТЫ

Необратимый процесс, клапаны утрачивают эластичность; они уплотнены, утолщены, деформированы и малоподвижны.

Развивается в финале мукоидного набухания и фибриноидного некроза (разрушения) межклеточного молекулярно-волоконного матрикса.

МУКОИДНОЕ НАБУХАНИЕ – обратимое разобщение белково-полисахаридных макромолекул межклеточного матрикса, высвобождение и накопление гидрофильных гликозаминогликанов, ведущее к гидратации и увеличению объема межклеточного матрикса ткани. Выявляется реакцией метакромазии: изменением естественного цвета гистологического красителя в зоне измененного pH ткани.

ФИБРИНОИДНЫЙ НЕКРОЗ – разрушение межклеточного молекулярного матрикса и коллагеновых волокон соединительной ткани с накоплением фибрина и образованием фибриноида.

Фибриноид - это образующийся на месте разрушенных коллагеновых волокон белок из фибриногена плазмы крови и полисахаридов межклеточного матрикса.

В зоне фибриноидного некроза со временем образуется гиалин.

2. ГИАЛИНОЗ СТЕНОК АРТЕРИОЛ

образуется после пропитывания плазмой крови стенки сосудов или после фибриноидного некроза (разрушения) стенки сосудов.

Стенка гиалинизированного сосуда утрачивает мышечные клетки, уплотняется, гомогенизируется и циркулярно утолщается, а просвет сосуда суживается.

2а. ГИАЛИНОЗ СТЕНОК АРТЕРИОЛ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНЗИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

развивается после перенесенного гипертонического криза (длительного спазма артериол): возникает некроз стенок спазмированных артериол, их пропитывание белками плазмы крови с фибриногеном (фибриноидный некроз) и далее – гиалиноз артериол.

2б. ГИАЛИНОЗ КАПИЛЛЯРОВ И КЛУБОЧКОВ ПОЧЕК ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

Иммунные комплексы (Ag+At) фиксируются в базальных мембранах капилляров клубочков и активируют комплемент крови, который привлекает лейкоциты. Лейкоциты, освобождая протеазы и свободные радикалы, вызывают фибриноидный некроз стенок капилляров. После пропитывания белками плазмы крови формируется гиалиноз капилляров и клубочков почек с почечной недостаточностью у больных.

3. ЛОКАЛЬНЫЙ ГИАЛИНОЗ КАПСУЛЫ СЕЛЕЗЕНКИ «глазурная селезенка»

развивается после пропитывания плазменными белками очагов воспаления капсулы селезенки

НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА И ГЕМОГЛОБИНОГЕННЫХ ПИГМЕНТОВ

Железо поступает с пищей в виде окисного ферри-железа и закисного ферро-железа (гемина). Гемин всасывается в тонкой кишке, метаболизируется в энтероцитах, и железо, связанное с белком трансферрином, транспортируется кровью в костный мозг и в другие ткани.

Железо используется эритробластами для ресинтеза гемоглобина, нейронами ЦНС - для самообновления дофаминовых рецепторов, и другими клетками - для ресинтеза железосодержащих ферментов.

При недостатке железа снижается эритропоэз и возникает железодефицитная анемия (малокровие).

Железо также освобождается из гемоглобина при эритроклазии (разрушении «состарившихся» эритроцитов) в селезенке и в костном мозге и при гемолизе (преждевременном разрушении эритроцитов).

Гемоглобин разрушенных эритроцитов распадается на глобин (белок) и гем (пигмент с железом), из которых в эндотелии сосудов, в макрофагах селезенки, костного мозга, печени и лимфоузлов немедленно образуются гемоглобиногенные пигменты.

ГЕМОГЛОБИНОГЕННЫЕ ПИГМЕНТЫ

образуются в связи с метаболизмом пищевого железа и железа, освобождающегося из гемоглобина при распаде эритроцитов.

В физиологических условиях образуются следующие пигменты:

- ферритин (содержит железо),
- гемосидерин (содержит железо),
- билирубин (железа не содержит).

В патологии, кроме перечисленных, образуются новые пигменты:

- гематин (содержит железо),
- гематоидин,
- порфирин.

Железосодержащие пигменты выявляются гистохимической реакцией Перлса, в которой при действии железосинеродистого калия и соляной кислоты образуется железосинеродистое железо (гранулы железосодержащих пигментов приобретают голубую окраску).

ФЕРРИТИН

Ферритин образуется энтероцитами из пищевого железа («анаболический» ферритин) и макрофагами костного мозга, селезенки, печени и лимфоузлов - из железа разрушающихся эритроцитов («катаболический» ферритин).

Образуется окисленный неактивный *SS-ферритин*, который связывается с 20 белками апоферритинами и циркулирует в крови в виде 20 неактивных *HL-ферритинов*

В обычных условиях в ферритине депонируется 20-30% железа организма. Ферритин является акцептором железа для эритропоэза и для системы цитохромов всех клеток, а также переносит железо через плаценту к плоду.

ФЕРРИТИН В ПАТОЛОГИИ

При усилении в клетке свободно-радикального окисления ферритин становится источником железа для реакции Фентона, в которой генерируются гидроксил- радикалы, разрушающие ДНК ядра и митохондрий (клетка погибает).

При массивном или рецидивирующем внутрисосудистом гемолизе в клетках-продуцентах пигмента и в крови увеличивается количество ферритина, а также появляется восстановленный HS – ферритин, вызывающий стойкое расширение сосудов, гипотензию и необратимый гемолитический шок.

ФЕРРИТИН В ПАТОЛОГИИ

При усилении в клетке свободно-радикального окисления ферритин становится источником железа для реакции Фентона, в которой генерируются гидроксил- радикалы, разрушающие ДНК ядра и митохондрий (клетка погибает).

При массивном или рецидивирующем внутрисосудистом гемолизе в клетках-продуцентах пигмента и в крови увеличивается количество ферритина, а также появляется восстановленный HS – ферритин, вызывающий стойкое расширение сосудов, гипотензию и необратимый гемолитический шок.

ГЕМОСИДЕРИН

– коричневые гранулы (коллоидная гидроокись железа в связи с белками, полисахаридами и липидами клетки), которые образуются в цитоплазме клеток-гемосидерофагов (эндотелиоцитов и макрофагов селезенки, костного мозга, печени, лимфатических узлов) при разрушении гемоглобина, а также образуются из железа пищи.

В патологии увеличивается количество гемосидерина в гемосидерофагах и органы приобретают коричневую окраску – возникает гемосидероз.

ЛОКАЛЬНЫЙ ГЕМОСИДЕРОЗ

формируется в гемосидерофагах на периферии рассасывающегося кровоизлияния из гемоглобина распавшихся эритроцитов. Гемосидерофаги концентрируются в стенке образующейся полости (кисты), придавая ей коричневую окраску.

В центре кровоизлияния при анаэробном распаде гемоглобина образуется

ГЕМАТОИДИН - ярко-оранжевый пигмент, не содержащий железа.

Гематоидин повторно не фагоцитируется и остается среди распадающейся крови в виде ромбовидных кристаллов.

ЛОКАЛЬНЫЙ ГЕМОСИДЕРОЗ

формируется в гемосидерофагах на периферии рассасывающегося кровоизлияния из гемоглобина распавшихся эритроцитов. Гемосидерофаги концентрируются в стенке образующейся полости (кисты), придавая ей коричневую окраску.

В центре кровоизлияния при анаэробном распаде гемоглобина образуется ГЕМАТОИДИН - ярко-оранжевый пигмент, не содержащий железа. Гематоидин повторно не фагоцитируется и остается среди распадающейся крови в виде ромбовидных кристаллов.

РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ГЕМОСИДЕРОЗ

возникает при рецидивирующем внутрисосудистом гемолизе, после отравления гемолитическими ядами, переливания крови, несовместимой по резус- и групповым антигенам. При этом селезенка, костный мозг, лимфатические узлы, печень и поджелудочная железа становятся ржаво-коричневыми.

Нарушения метаболизма железа возникают при врожденном гемохроматозе из-за генетического дефекта фермента, повышается всасывание железа в кишке, образуется избыток гемосидерина и ферритина в печени, поджелудочной железе, сердце, лимфоузлах, которые приобретают серо-коричневый цвет. В них развивается соединительная ткань (пигментный цирроз печени, поджелудочной железы, кардиосклероз). Развивается гиперпигментация кожи и сердечная недостаточность.

ГЕМОСИДЕРОЗ ЛЕГКИХ

формируется при стенозе (сужении) отверстия митрального клапана сердца у больных ревматизмом.

При этом повышается давление и замедляется кровоток в легочных венах, растет сосудистая проницаемость, эритроциты мигрируют из капилляров в альвеолы легких, разрушаются и из гемоглобина в альвеолярных макрофагах образуется гемосидерин.

Гемосидерофаги выносят гемосидерин через лимфатические сосуды в перибронхиальные лимфоузлы.

При естественном распаде гемосидерофагов в альвеолах и в лимфососудах освобождается гемосидерин, который депонируется в межклеточном матриксе или в альвеолах.

Таким образом формируется и нарастает гемосидероз: легкие приобретают коричневый цвет и уплотняются (из-за склероза и утолщения межальвеолярных перегородок) – «бурая индурация легких».

МЕТАБОЛИЗМ БИЛИРУБИНА

- 1. Билирубин образуется при эритроклазии и гемолизе из распадающегося гемоглобина в эндотелиальных и ретикулярных клетках селезенки, костного мозга, печени и лимфоузлов (гем теряет железо и превращается в биливердин, восстанавливающийся в билирубин).
Билирубин в крови связывается с альбуминами плазмы и циркулирует как непрямой (свободный) билирубин.**
- 2. Непрямой билирубин транспортируется из крови в цитоплазму гепатоцитов. (активный транспорт обеспечивают цитоплазматические белки).**
- 3. В цитоплазме гепатоцита билирубин конъюгируется с глюкуроновой кислотой, образуя билирубин-глюкуронид (при участии глюкуронил-трансферазы).**
- 4. Конъюгированный билирубин выделяется из гепатоцита в желчный каналец как прямой билирубин.**
- 5. Прямой билирубин в составе желчи выводится в желчные протоки и в просвет кишки. В толстой кишке под влиянием бактерий он последовательно превращается в стеркобилиноген и стеркобилин, который выделяется с калом, придавая ему соответствующую окраску.
Часть стеркобилиногена в толстой кишке всасывается в кровь и выводится через почки в виде уробилина.**

НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЧНЫХ ПИГМЕНТОВ

В связи с метаболизмом билирубина и образованием желчи в гепатоцитах образуются желчные пигменты (желто-красный билирубин, зеленые биливердин и вердоглобин), которые обычно быстро выделяются в желчевыводящие канальцы.

При закрытии камнями желчного пузыря желчных протоков замедляется отток желчи из печени и в ней возникают внутридуктальные билиостазы, появляется желтуха.

Желчевыводящие канальцы и мелкие холангиолы расширяются и содержат густую застойную желчь зеленой окраски (из-за высокой концентрации билирубина и биливердина).

При холестатическом гепатозе в гепатоцитах задерживаются желчные пигменты, холестерол и желчные кислоты, появляются внутриклеточные холестазаы: в цитоплазме накапливаются мелкие гранулы желто-красного, коричневого, желто-зеленого цвета (билирубин, вердоглобин, биливердин). У больного развивается желтуха.

НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА БИЛИРУБИНА

ЖЕЛТУХА – окрашивание в желтый цвет кожи, слизистых оболочек, серозных покровов и тканей органов из-за повышенной концентрации билирубина в крови. Желтуха – симптом угрожающих жизни болезней, больному необходимо срочное патогенетическое лечение.

С учетом патогенеза, выделяют три вида приобретенной желтухи:

- гемолитическая (надпеченочная) желтуха,
- печеночная (паренхиматозная) желтуха,
- механическая (подпеченочная) желтуха.

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ ЖЕЛТУХА

возникает при массивном гемолизе. Отличается ростом в крови уровня общего билирубина за счет непрямого, лимонно-желтым цветом кожи, слизистых оболочек и органов больного при обычном цвете мочи и каловых масс, а также анемией из-за разрушения эритроцитов.

Главные причины гемолитической желтухи:

- переливание крови, несовместимой по групповым АВО антигенам или по резус-антигенам,
 - бактериальная токсинемия (сепсис),
 - отравление гемолитическими ядами,
 - гемолитическая болезнь новорожденных при повторной беременности из-за несовместимости крови плода и матери по резус-фактору (имеющемуся у плода и отсутствующему в крови матери) или при первой беременности из-за несовместимости крови по групповым АВО антигенам.
- В организме матери вырабатываются антитела к антигенам эритроцитов плода, антитела проникают через плаценту и вызывают иммунный гемолиз у плода.
- наследственные анемии с гемолизом.

ПОСЛЕДСТВИЯ ГЕМОЛИЗА ДЛЯ БОЛЬНЫХ.

При остром внутрисосудистом гемолизе у взрослых для жизни опасны три процесса: повреждение эпителия канальцев почек свободным гемоглобином с развитием острой почечной недостаточности, повышение в крови уровня ионов калия (освобождающихся при гемолизе) с остановкой сердца, а также острая анемия.

При гемолитической болезни новорожденных после повышения уровня непрямого билирубина выше 306 мкмоль/л он проникает через гемато-энцефалический барьер и необратимо повреждает нейроны ЦНС. Развивается билирубиновая энцефалопатия с нарушением сознания, судорогами и остановкой дыхания. При вскрытии умершего ребенка обнаруживается желтуха, а также желтая окраска серого вещества и нейронных ядер полушарий головного мозга, получившая название «ядерная желтуха».

ПЕЧЕНОЧНАЯ ЖЕЛТУХА

Отличается повышенным уровнем непрямого и прямого билирубина в крови, желтухой с зеленоватым оттенком, билирубинурией (моча цвета пива) и слабоокрашенным калом.

Причины развития:

1. Гибель большого числа гепатоцитов при:

- вирусном или бактериальном гепатите,**
- разрушениях печени (некрозы, абсцессы),**
- отравлении гепатотропными ядами (четырёххлористый углерод, токсины ядовитых грибов).**

2. Прием медикаментов с холестатическим эффектом.

3. Врожденное нарушение выделения билирубина в желчевыводящие канальцы.

При печеночной желтухе для больных опасно разрушение печени, повреждение эпителия канальцев почек и нейронов ЦНС токсичными метаболитами (аммиак, билирубин).

Больные умирают в глубокой печеночной коме (утрата сознания и полная арефлексия) из-за необратимой печеночно-почечной недостаточности.

МЕХАНИЧЕСКАЯ (ПОДПЕЧЕНОЧНАЯ) ЖЕЛТУХА

возникает при нарушении оттока желчи по внутрипеченочным или внепеченочным желчевыводящим путям. Отличается высоким уровнем в крови общего билирубина (преимущественно – прямого), желтой окраской кожи, слизистых оболочек и органов, билирубинурией (интенсивно желтой мочой) и ахоличным стулом (обесцвеченным калом).

Причины развития:

1. Воспаление внутрипеченочных холангиол (холангиолит),

2. Закрытие внепеченочных желчных путей:

- опухолью (рак желчевыводящего протока),**
- камнем (при желчекаменной болезни),**
- сдавление увеличенными лимфоузлами ворот печени (при лимфоме, метастазе рака в л/у),**
- атрезия (неразвитие) желчевыводящих протоков печени у новорожденных,**
- сдавление желчевыводящего протока опухолью (при раке головки поджелудочной железы или большого дуоденального соска).**

Последствия для больных. Не выделяющаяся в кишку желчь ретроградно повышает давление в холангиолах печени и разрушает гепатоциты;

Последствия механической (подпеченочной) желтухи для больных.

Не выделяющаяся в кишку желчь ретроградно повышает давление в холангиолах печени и разрушает гепатоциты; желтуха протекает с геморрагическим синдромом (снижена свертываемость крови).

Жизни больных угрожает прогрессирующая печеночно-почечная недостаточность.

СОЛЯНОКИСЛЫЙ ГЕМАТИН

появляется в дне эрозий и язв желудка при действии соляной кислоты желудочного сока на гемоглобин разрушенных эритроцитов.

Окрашивает в черный или темно-коричневый цвет дно дефектов (эрозий и язв) стенки желудка. Гематин содержит железо и положительно окрашивается по Перлсу.