

Дистрофии

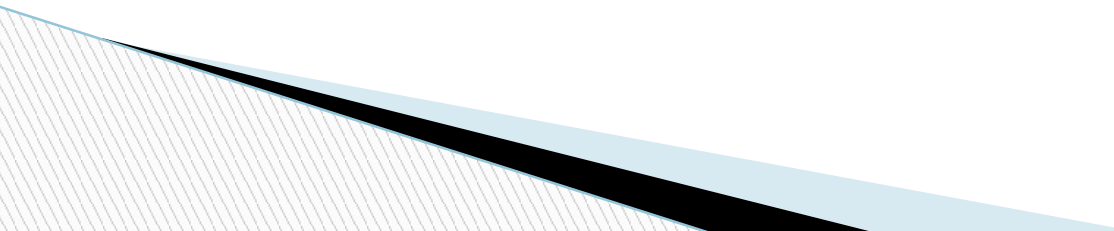
Паренхиматозные дистрофии



Дистрофия

- ▣ Типовая форма патологии клетки, которая сопровождается расстройствами метаболизма и приводит к нарушению структуры и функции клеток

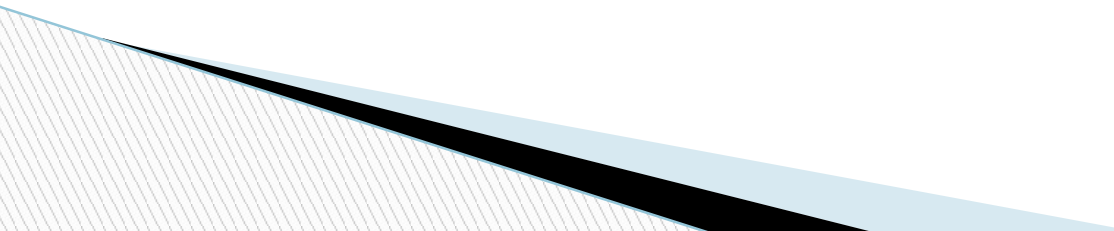
Причины дистрофии

- Расстройства регуляции жизнедеятельности клетки (патология рецепторов, нарушение синтеза БАВ), ферментопатии, энергодефицит
 - Расстройства эндокринной регуляции
 - Расстройства нервной регуляции (расстройства нервной трофики)
 - Внутриутробные дистрофии (болезни матери, наследственная патология)
- 

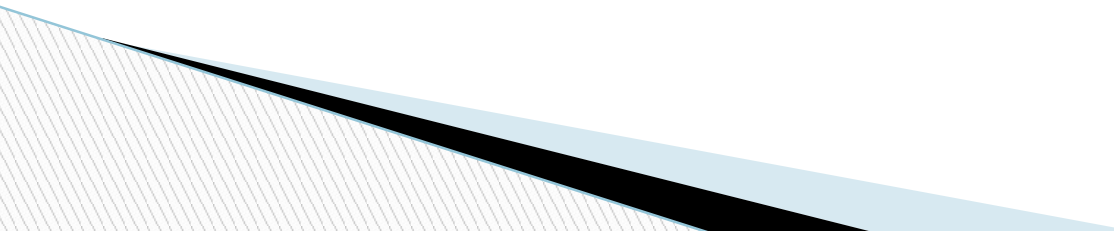
Механизмы дистрофии

- ▣ Инфильтрация – избыточное проникновение продуктов обмена из крови и лимфы в клетку и межклеточное вещество с последующим их накоплением в связи с недостаточностью ферментных систем, метаболизирующих эти продукты (нефротический синдром, атеросклероз, отложения пыли, жировая дистрофия)

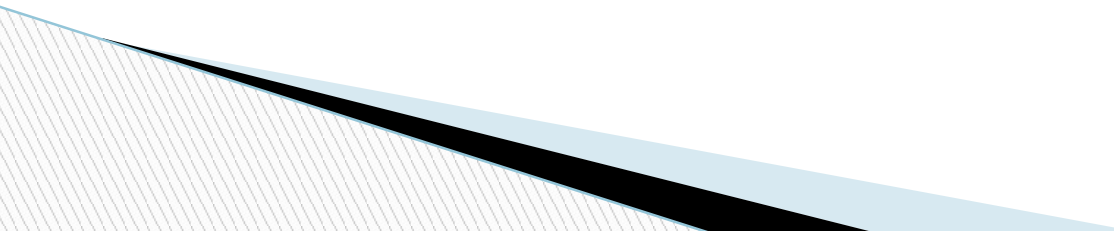
Механизмы дистрофии

- Декомпозиция – распад ультраструктур клеток и межклеточного вещества (мембраны, соединительная ткань)
 - Извращенный синтез – синтез веществ, не встречающихся в норме (амилоидоз, алкогольный гиалин)
 - Трансформация – образование продуктов одного вида обмена из общих исходных продуктов, которые идут на построение белков, жиров, углеводов (глюкоза в жир, глюкоза в гликоген)
- 

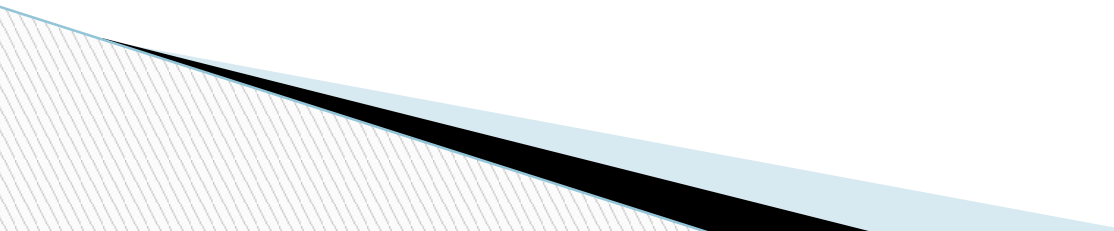
Уровни проявления дистрофии

- ▣ Ультраструктурный – повреждение ядра и органелл
 - ▣ Клеточный (атипичные клетки)
 - ▣ Тканевый (доброкачественные опухоли)
 - ▣ Огранный (жировая дистрофия миокарда)
 - ▣ Системный (гемосидероз, желтуха)
- 

Классификация дистрофий

- ▣ По преобладанию морфологических изменений в паренхиме или строме – паренхиматозные, стромально-сосудистые (мехенхимальные, интерстициальные), смешанные
 - ▣ По преобладанию нарушения того или иного вида обмена – жировые, белковые, углеводные, пигментные, минеральные
- 

Классификация дистрофий

- В зависимости от влияния генетических факторов – наследственные и приобретенные
 - По распространенности – местные и общие
- 

Паренхиматозные дистрофии

- ▣ Проявления нарушения обмена веществ в высокоспециализированных тканях
- ▣ По виду обмена веществ – белковые, жировые, углеводные

- 1. паренхиматозные белковые дистрофии - диспротеинозы

Морфогенез белковых дистрофий

- Денатурация и коагуляция белков цитоплазмы
- Гиалиново-капельная дистрофия
- Коагуляционный фокальный некроз
- Коагуляционный тотальный некроз
- Гидратация, колликвация цитоплазмы (активация лизосомальных гидролаз)
- Гидропическая дистрофия
- Колликвационный фокальный некроз клетки (баллонная дистрофия)
- Колликвационный тотальный некроз клетки

Виды паренхиматозные белковых дистрофий

- Зернистая – гиперплазия органелл (мутное набухание)
- Гиалиново-капельная – крупные белковые капли, сливающиеся между собой, деструкция органелл (нефротический синдром, тельца Мэллори)
- Гидропическая – вакуоли в цитоплазме, заполненные жидкостью (вирусный гепатит, оспа) – активация гидролаз
- Роговая – отложение рогового вещества в клетках (кератоз, ихтиоз), на слизистых – лейкоплакия, «раковые жемчужины» при плоскоклеточном раке легкого

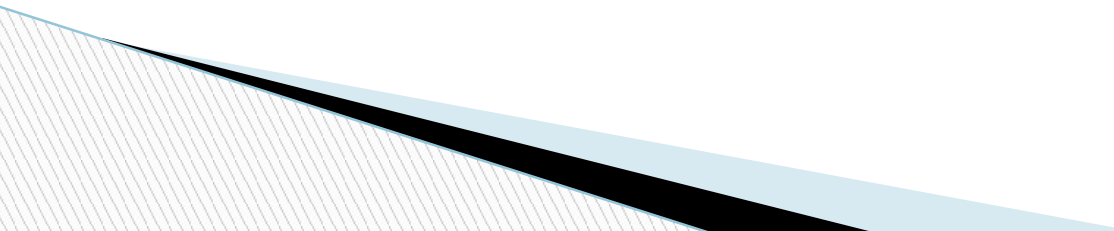
Наследственные белковые дистрофии

- Фенилкетонурия – дефицит фенил-аланин-4-гидроксилазы (олигофрения)
- Тирозиноз – дефицит тирозинаминотрансферазы (тубулопатии)
- Алкаптоурия (охроноз)

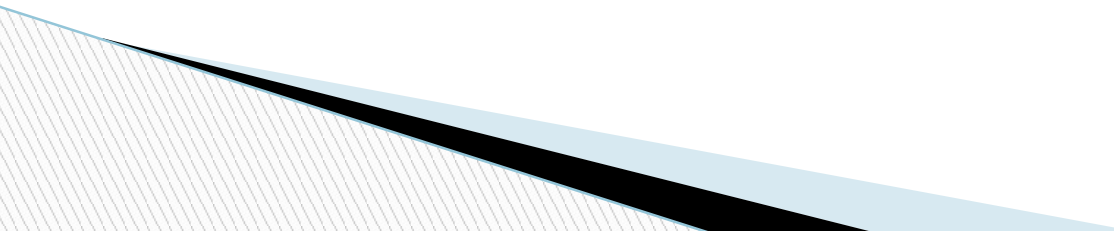
Алкаптоурия

- ▣ Аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежит недостаточность оксидазы гомогентизиновой кислоты, что блокирует метаболизм фенилаланина и тирозина
- ▣ Гомогентизиновая кислота связывается с коллагеном соединительной ткани, сухожилиями, хрящами; ткани приобретают синевато-черную окраску (охроноз) – особенно выражена на склерах, носу, щеках

Алкаптонурия

- ▣ Развивается артропатия – эрозии и изнашивание хрящей (поражаются межпозвонковые диски, коленные, плечевые, бедренные суставы)
 - ▣ Моча черная – окисление гомогентизиновой кислоты на воздухе
- 

2. Паренхиматозные жировые дистрофии (липидозы)

- ▣ Виды липидов
 - ▣ Сложные (липопротеины, фосфолипиды) – мембраны клеток
 - ▣ Простые – эфиры холестерина и жирных кислот (нейтральные жиры)
 - ▣ Самая частая локализация жировой дистрофии – миокард, печень, почки
- 

Жировая дистрофия миокарда

- Морфологический эквивалент сердечной недостаточности
- В основе – деструкция митохондрий, что приводит к нарушению окисления жирных кислот в клетке
- В цитоплазме – пылевидное и мелкокапельное ожирение, со стороны эндокарда – желто-белая исчерченность (очаговое поражение мышечных клеток вокруг венул – «тигровое сердце»)
- Внешний вид сердца – увеличено в размерах, камеры растянуты, дряблой консистенции


Жировая дистрофия почек

- Отложение капель жира в эпителии проксимальных и дистальных канальцев (почки увеличены, дряблые, корковое вещество набухшее) – нефротический синдром на фоне гиперлипидемии и гиперхолестеринемии

Жировая дистрофия печени

- ▣ Пылевидное, мелкокапельное и крупнокапельное ожирение, печень увеличена в размерах, дряблая, желто-коричневая («гусиная печень»)

Причины жировой дистрофии

- Гипоксия (нарушение окисления ЖК)
 - Инфекции (дифтерия, туберкулез, сепсис) – блокада окислительных ферментов
 - Интоксикации (фосфор, мышьяк, хлороформ, этанол)
 - Нарушение питания (белковое голодание, дефицит липотропных факторов, авитаминозы)
 - Эндокринные заболевания (сахарный диабет, ожирение)
- 

Наследственные паренхиматозные жировые дистрофии

название	липид	фермент	Локализация накопления	Морфологиче- ский критерий при биопсии
Болезнь Гоше	Глюкоцеребро- зид, глюкоцидцера- мид	глюкоцеребро- зидаза	Печень, селезенка, костный мозг, ЦНС	Клетки Гоше
Болезнь Ниманна-Пика	Сфингомиелин	сфингомиелин- аза	Печень, селезенка, костный мозг, ЦНС	Клетки Пика
Болезнь Тея- Сакса (амавротическ- ая идиотия)	ганглиозид	гексаминидаза	ЦНС, сетчатка глаза, нервные сплетения, печень	Изменения мейсснеровско- го сплетения (при ректобиопсии)

Болезнь Тэя-Сакса (амавротическая идиотия)

- ▣ Это наиболее частая форма ганглиозидозов Gm2, связана с мутацией, поражающей локус α -субъединицы на хромосоме 15 и вызывающей тяжелую недостаточность гексоминидазы А
- ▣ Наиболее распространена среди евреев-ашкенази (имеют восточно-европейское происхождение)

Болезнь Тэя-Сакса

- Морфогенез
- Ганглиозиды Gm2 накапливаются преимущественно в нейронах ЦНС и ВНС, а также в сетчатке глаза
- Под микроскопом в цитоплазме нейронов определяются вакуоли, представляющие собой сильно растянутые лизосомы, заполненные ганглиозидами
- Далее наблюдается деструкция нейронов, пролиферация микроглии, накопление сложных липидов в макрофагах
- В сетчатке глаза отложение ганглиозидов в зоне желтого пятна приводит к появлению красного пятна на фоне более светлой сосудистой оболочки

Болезнь Тэя-Сакса

- С 6-месячного возраста у детей прогрессируют двигательные и психические нарушения (расстройства координации, вялые параличи, снижение остроты зрения вплоть до слепоты), развивается блок вегетативной системы, смерть наступает до 3 лет

Болезнь Ниманна-Пика

- Отложение в лизосомах сфингомиелина (липиды нервной ткани) и холестерина, связанное с недостаточностью сфингомиелиназы
- При микроскопии – обнаружены макрофаги, перегруженные липидами, в селезенке, печени, л/у, микроглии; селезенка увеличивается до 10 раз
- В головном мозге – извилины сморщены, борозды расширены, при микроскопии – вакуолизация нейронов, их гибель, утрата вещества головного мозга

Болезнь Ниманна-Пика

- На сетчатке – вишнево-красные пятна (как при болезни Тэя-Сакса)
- Увеличение живота за счет селезенки
- Образование ксантом (отложение ХС в дермальных макрофагах)
- Прогрессирующее отставание в развитии, рвота, увеличение л/у, параличи

Болезнь Гоше

- Аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутацией локуса глюкоцереброзидазы в позиции 1 q21
- Пораженный ген кодирует указанный фермент, который в норме расщепляет глюкозный остаток церамида
- Глюкоцереброзиды непрерывно образуются при катаболизме гликолипидов, производных плазмолеммы стареющих лейкоцитов и эритроцитов

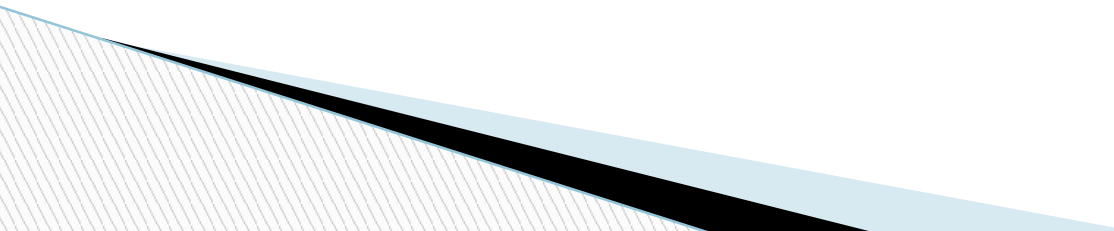
Болезнь Гоше – клинические формы

- ▣ 1 тип (отсутствует поражение нейронов) – глюкоцереброзиды накапливаются в фагоцитах, поражается селезенка и скелет (доброкачественная форма)
- ▣ 2 тип (острая нейронопатия) – поражение головного мозга в младенчестве, активность глюкоцереброзидазы в тканях практически не определяется, поражение ЦНС приводит к младенческой смертности
- ▣ 3 тип – промежуточный (поражение ЦНС наблюдается в 20-30 лет)

Болезнь Гоше – клинические проявления

- Микроскопически определяют наличие клеток Гоше – раздутые макрофаги в печени, селезенке, костном мозге, л/у, легких, при электронной микроскопии – удлиненные и раздутые лизосомы, содержащие липиды
- Печень, селезенка, л/у увеличены
- Вследствие гиперплазии костного мозга развивается узурация (истончение) костей, что приводит к их деформации и патологическим переломам

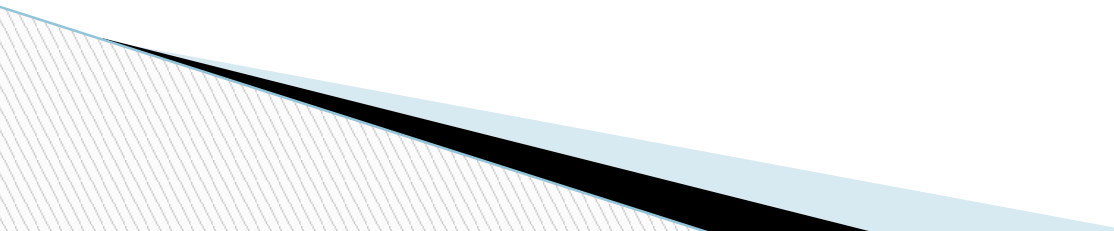
Болезнь Гоше – клинические проявления

- ▣ В головном мозге клетки Гоше скапливаются в периваскулярных пространствах вокруг нейронов (нейроны сморщены, подвергаются некрозу, что объясняется токсическим действием на них липидов)
 - ▣ Поражение костного мозга сопровождается панцитопенией
 - ▣ Поражение ЦНС сопровождается судорогами, умственной деградацией
- 

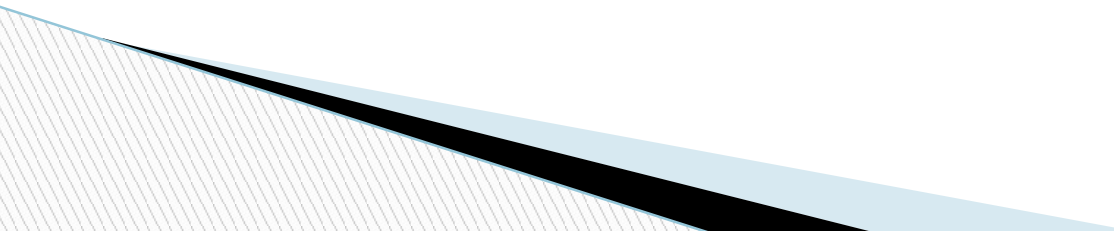
Методы лечения болезни Гоше

- Пересадка костного мозга (основной дефект локализуется в мононуклеарных фагоцитах)
- Перенос гена церебросидазы в клетки больного
- Создана экспериментальная модель генного нокаута (выбивается ген указанного фермента у мышей)

3. Паренхиматозные углеводные дистрофии

- ▣ 3 вида углеводов
 - ▣ Гликозаминогликаны
 - ▣ Полисахариды (гликоген)
 - ▣ Гликопротеиды (муцин – слизь, мукоиды – в тканях)
- 

Гликозаминогликаны (мукополисахариды)

- Нейтральные (прочно связаны с белками)
 - Кислые (непрочно связаны с метаболитами, осуществляют их транспорт) – гиалуроновая кислота, хондроитинсерная кислота, гепарин
 - Виды – дерматансульфат, гепарансульфат, кератансульфат, хондроитинсульфат
- 

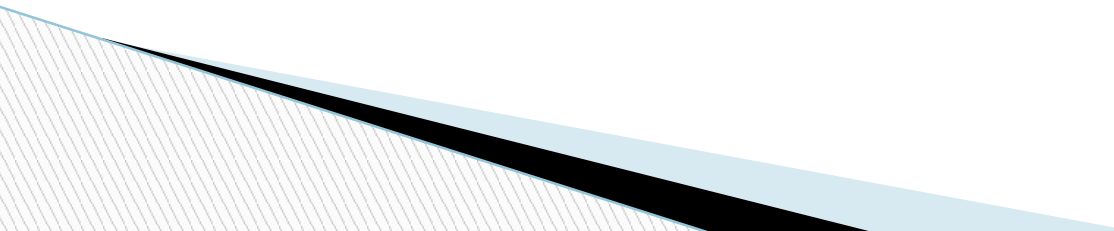
Мукополисахаридозы

- ▣ Одна из форм болезней лизосомального накопления
- ▣ Группа заболеваний, развивающихся в результате генетически обусловленного недостатка специфических лизосомальных ферментов, участвующих в расщеплении молекул мукополисахаридов (гликозаминогликанов)

Патогенез мукополисахаридозов - МПС

- Ферменты, участвующие в расщеплении этих молекул, отсекают терминальные сахарные группы от полисахаридных цепей, расположенных вдоль полипептида или осевого белка
- При блокаде удаления терминального сахара оставшая часть полисахаридной цепи не подвергается дальнейшему расщеплению, такие цепи накапливаются в лизосомах клеток, что приводит к тяжелым неврологическим и соматическим изменениям

МПС

- Известно 7 вариантов МПС
 - Все наследуются как аутосомно-рецессивные заболевания, кроме синдрома Пфаундлера-Гурлер (или синдрома Хантера) – он сцеплен с X-хромосомой
 - Каждый вариант имеет подгруппы, отражающие последствия функционирования различных мутантных аллелей на том же генетическом локусе, тяжесть ферментной недостаточности различна
- 

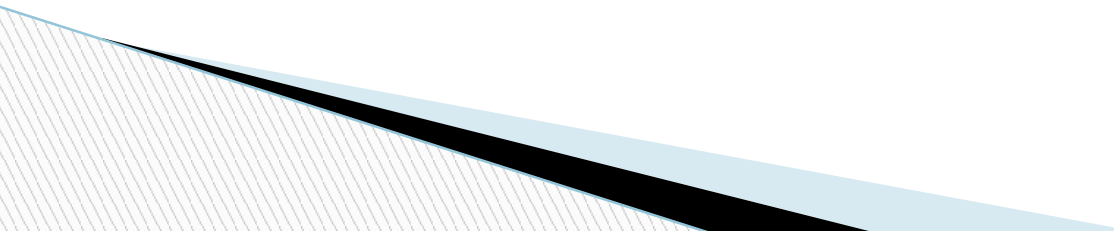
Клиническая картина МПС

- Прогрессирующее заболевание с поражением многих органов – печени, селезенки, сердца, сосудов
- Характерны скопления МПС в макрофагах, эндотелии, гладкомышечных клетках сосудов, фибробластах (при электронной микроскопии обнаружены мелкие вакуоли, заполненные МПС)
- Поражение артерий (субэндотелиальные депозиты) приводят к ишемии миокарда, головного мозга (инфаркт, инсульт)

Клиническая картина МПС

- Гепатомегалия, спленомегалия
- Грубые черты лица, помутнение роговицы, тугоподвижность суставов, умственная отсталость

Синдром Пфаундлера-Хурлер

- МПС 1 типа – в основе лежит недостаточность α -L-идуронидазы
 - Пораженные дети нормальны при рождении, в интервале 6-24 мес появляется спленомегалия
 - Задержка роста, деформация костей, грубые черты лица
 - Смерть наступает между 6 и 10 г жизни от сердечно-сосудистых осложнений
- 

Нарушение обмена гликогена

- ▣ Лабильный гликоген (печень, мышцы)
- ▣ Стабильный гликоген (нервная система, сердце, хрящи, сосуды)
- ▣ Гормоны, регулирующие обмен гликогена – АКТГ, СТГ, ТТГ, инсулин, глюкокортикоиды, адреналин, тироксин

Нарушение обмена гликогена при сахарном диабете

- ▣ Печень (снижение запасов гликогена, инфильтрация жирами, включение гликогена в ядрах – «пустые ядра»)
- ▣ Глюкозурия – гликогенная инфильтрация эпителия почечных канальцев (синтез гликогена из глюкозы в эпителии канальцев при ее резорбции – эпителий высокий, со светлой цитоплазмой, поражение клубочков – микроангиопатия – диабетический гломерулосклероз)

гликогенозы – без нарушения структуры гликогена

болезнь	фермент	Локализация
Болезнь Гирке 1 тип	Глюкозо-6-фосфатаза	Печень, почки
Болезнь Помпе 2 тип	Кислая альфа-глюкозидаза	Гладкие и скелетные мышцы
Болезнь Мак-Ардля 5 тип	Система форфорилаз мышц	Скелетные мышца
Болезнь Герса 6 тип	Фосфорилаза печени	печень

Гликогенозы – с изменением структуры гликогена

болезнь	фермент	Локализация
Болезнь Форбса-Кори (лимит-декстриноз) – 3 тип	Амил-1,6-глюкозидаза	Печень, мышцы, сердце
Болезнь Андерсена (амилопектиноз) – 4 тип	Амил- (1,4-1,6) - трансглюкозидаза	Печень, селезенка, лимфатические узлы

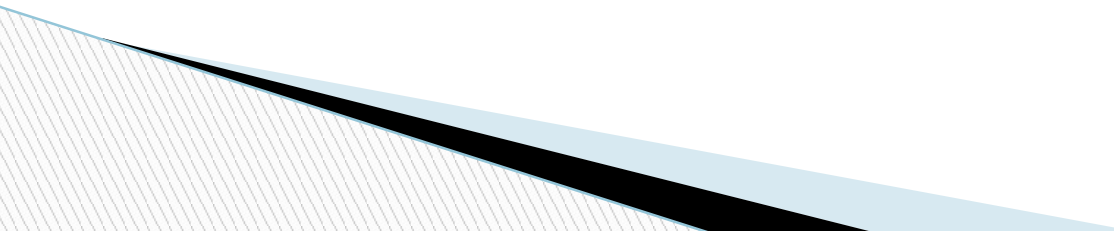
Гликогеноз 1 типа – болезнь Гирке

- Дефицит глюкозо-6-фосфатазы приводит к нарушению превращения глюкозо-6-фосфата в глюкозу
- Глюкозо-6-фосфат стимулирует синтез глкогена, липидов с избыточным образованием молочной и ПВК
- Основной симптом – гипогликемия, которая сопровождается судорогами, рвотой, коллапсом, наблюдается по утрам и в перерывами между приемом пищи
- Реакция на введение норадреналина и глюкагона подавлена

Гликогеноз 1 типа – болезнь Гирке

- ▣ Гепатомегалия – печень увеличена, при биопсии выявляют увеличение гепатоцитов и накопление в их цитоплазме гликогена, появление жировой дистрофии
- ▣ В крови – лактатацидоз, повышение уровня холестерина и ТГ, анемия
- ▣ Лечение – частое питание, особенно на ночь, повышение содержания в рационе углеводов

Гликогеноз 3 типа – болезнь Кори

- Дефицит в печени и мышцах амило-1,6-глюкозидазы (наиболее частый)
 - Основные признаки – гипогликемия и гепатомегалия
 - Наблюдается миопатия, в крови кетоацидоз, аминотрансфераз, повышение ХС и ТГ
- 

Гликогеноз 5 типа – болезнь Мак-Ардля

- Недостаточность фосфорилазы в мышцах
- Основной симптом – боли и судороги в мышцах после физической нагрузке, появление миоглобинурии и ОПН, повышение в крови КФК
- Признаки появляются в 20-30 лет
- При биопсии мышц выявляют повышение содержания гликогена в клетках и снижение активности фосфорилазы
- Перед мышечной нагрузкой – принять глюкозу

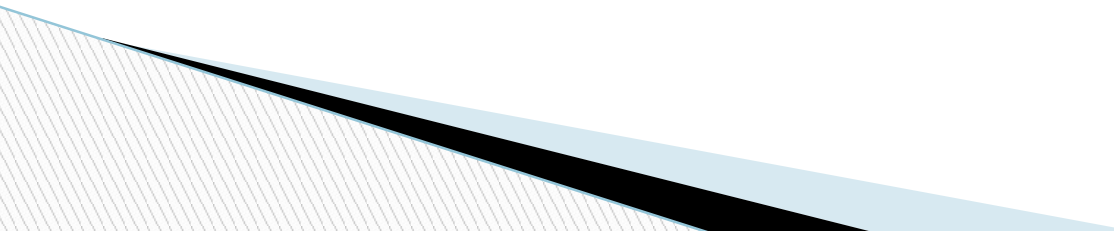
Гликогеноз 2 типа – болезнь Помпе

- ▣ Обусловлен недостаточностью α -глюкозидазы в лизосомах и является примером болезни накопления
- ▣ Характерно поражение скелетных мышц (слабость и гипотония) и миокарда, увеличение печени, языка, в крови повышена активность КФК
- ▣ У детей смерть наступает от сердечной недостаточности, также может наблюдаться слабость дыхательных мышц
- ▣ В мышцах обнаружены вакулолы, содержащие гликоген

Гликогеноз 4 типа – болезнь Андерсена

- ▣ В печени откладывается аномальный полисахарид, сходный с амилопектином (недостаточность 1,4-глюкан,6- α -глюкозилтрансферазы)
- ▣ У детей развивается гепатомегалия, гипотония мышц, цирроз печени, дистрофия миокарда (приводит к смерти)

Агликогеноз

- Наследственный аутосомно-рецессивный дефицит гликогенсинтетазы
 - В тканях у больных отсутствуют отложения гликогена
 - У детей – утренняя гипогликемия, кетоацидоз, рвота, задержка психомоторного развития
 - Болезнь совместима с жизнью
- 

Нарушение обмена гликопротеидов

- ▣ Слизистая дистрофия – накопление муцинов или мукоидов (слизеподобные вещества)
- ▣ Коллоидный зоб (гипотиреоз) – отложение муцинов в тироцитах
- ▣ Бронхоэктатическая болезнь (слизь закрывает просвет бронхов, возникают бронхоэктазы, очаги пневмонии)

Нарушение обмена гликопротеидов

- ▣ Муковисцидоз – густая слизь забивает протоки выводных желез, образуются ретенционные кисты и склероз (кистозный фиброз) – в поджелудочной железе, бронхах, желчных протоках, потовых железах, железах ЖКТ