

УДК 616.248:612.4.09:611.814.1:611.814.3:3611.453

А.А.Григоренко, Н.Л.Ушакова, О.П.Чижиков, С.Н.Рошин

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПОГИБШИХ ОТ АСТМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА**РЕЗЮМЕ**

Морфологически определяемые изменения в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, в нейрогипофизе, передней доле гипофиза и коре надпочечников представляют собой реактивные и приспособительные изменения, а также специфические и неспецифические проявления текущего заболевания и его последствий. При астматическом статусе наблюдается высокая гормональная активность, морфологически проявляющаяся наличием гипертрофированных нейросекреторных гранул. Отсутствие гранул нейросекрета в нейрогипофизе при длительном течении БА, при наличии легочно-сердечной декомпенсации является следствием пониженной продукции нейросекреторных гранул в ядрах переднего гипоталамуса.

В качестве неспецифического морфологического диагностического критерия повышенной продукции АКТГ во время астматического статуса, являются структурные нарушения в аденогипофизе на тканевом уровне (резкое полнокровие капилляров, отек стромы и явления дискомплексации железистых структур). С нарастанием легочно-сердечной декомпенсации, происходит появление железистых ячеек в виде фолликулов, заполненных плотным коллоидом, что является свидетельством гиперфункции аденогипофиза. Гистофункциональное состояние коры надпочечников у больных БА указывает на развитие компенсаторно-приспособительных реакций, имеющих циклично-фазовый характер от гиперфункции и напряжения к стадии истощения.

SUMMARY

А.А.Grigorenko, N.L.Ushakova, O.P.Chidzikov, S.N.Roschin

STRUCTURAL CHANGES IN HYPOTHALAMO-HYPOPHYSIAL ADRENAL SYSTEM IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA, COMPLICATED BY ASTHMATIC STATUS

Morphologic changes in paraventricular nuclei (PVN) of hypothalamus, in neurohypophysis, hypophysis front lobe and adrenal cortex are adaptability reactions as well as specific and non-specific manifestation of the disease and its con-

sequences. In status asthmaticus there is high hormonal activity with hypertrophied neurosecretory granules showed morphologically. Absence of neurosecretory granules in neurohypophysis in prolonged BA with cardio-pulmonary decompensation is due to decreased neurosecretory granule production in front hypothalamus nuclei.

Structural changes in adenohypophysis at tissue level (sharp capillary sanguinity, stroma edema and mucosa structure decompensation) are non-specific morphological diagnostic criteria of increased ACTH in status asthmaticus. Cardio-pulmonary decompensation increase results in follicles filled with solid colloid which suggests adenohypophysis hyperfunction. Adrenal cortex histofunction in patients with BA suggests compensation adaptability reaction development ranging from hyperfunction and tension to exhaustion stage.

Астма является глобальной проблемой, включающей социальные, экономические и медицинские аспекты. Рост заболеваемости и смертности от этого заболевания отмечается во многих странах мира, нередким явлением стали тяжелые осложнения, несмотря на значительный успех, достигнутый в диагностике и лечении бронхиальной астмы (БА) попрежнему больные погибают от астматических состояний. Поэтому изучение основных структурно-функциональных звеньев патогенеза БА, в частности исследование взаимосвязи органов и систем при астматическом статусе (АС) не утратило своей актуальности. Желазы внутренней секреции принимают активное участие в процессах приспособления организма к действию различных раздражителей [2; 4; 5; 7; 8]. Адаптационный синдром, согласно Selye (1952), реализуется в основном через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС), при ведущей роли АКТГ, который в свою очередь активизирует ферментативные системы коры надпочечников и синтез кортикостероидов. Необходимо иметь более подробное представление о влиянии астматического статуса на морфологическое состояние органов данной системы.

Цель исследования: изучить структурно-функциональные изменения в ГГНС при астматическом статусе и вне его.

Материал и методы исследования

Нами исследовались гипоталамическая область (передний гипоталамус), гипофиз, надпочечники. У 19 больных погибших от астматического статуса (1-я группа), 25 больных погибших вне приступа (2-я группа) и у 20 лиц (контрольная группа), погибших от автодорожных травм исследуемый материал фиксировался в смеси Буэна и 10% нейтральном формалине. Для выявления нейросекрета использовались окраски паральдегид-фуксином по Гомори, соединительная ткань выявлялась методом ван Гизона, гликопротеиды - ПАС-реакцией (окраска периодатом Шиффа), альциановым синим. Обзорные срезы окрашивались гематоксилин-эозином.

Для оценки морфологического состояния гипоталамуса применяли следующую схему: вычисления площади клеток и их ядер в мкм^2 (по формуле $S = (3,14 \times AB) : 4 \times E$, где А и В большой и малый диаметр клеток в 100 клетках каждого нейросекреторного ядра, Е - цена одного большого деления окуляра-микрометра), вычисление проводили с помощью объект-микрометра, а также по методу учета клеток с "зонами синтеза" (по распределению клеток на I - III типы), то есть вычисление процентной формулы клеток находящихся на различных этапах секреторного цикла (по 100 клеток на каждое ядро), на препаратах окрашенных паральдегид-фуксином.

Клетки I и II типов в секреторной формуле относят к клеткам синтеза, секреция представлена клетками III и IV типов. Клетки IV типа, обозначенные А.Л.Поленовым [6], как светлые документируют максимальное выделение секрета. Морфологический анализ структур гипофиза выполняли на гистологических срезах, полученных со срединной части железы в сагитальной плоскости. Придерживаясь наиболее распространенной - традиционной терминологии и учитывая ее лишь "информационный" относительный характер, железистые клетки аденогипофиза были разделены на хромофобные и хромофильные (базофильные, ацидофильные), в свою очередь базофилы - на периферические и центральные, поскольку большинство авторов [1; 3; 9] считают, что клетки, ответственные за синтез АКТГ, располагаются в аденогипофизе диффузно, иногда имеют тенденцию сливаться вблизи промежуточной доли. Объем хромофилов и их ядер вычислялся по формуле шара ($V = D^3 \times 0,52$, где V - объем ядра или клетки, D - диаметр сферического ядра или клетки). Учитывали относительное количество хромофобов, базофилов и ацидофилов аденогипофиза, степень кровенаполнения сосудов. Для определения объемно-долевых отношений компонентов аденогипофиза высчитывали процентное содержание сосудов и стромы по отношению к паренхиме. Для оценки гистофункционального состояния коры надпочечников и определения степени выраженности надпочечниковой недостаточности измеряли ширину зон коркового вещества, степень кровенаполнения сосудов, определяли тест функционального состояния клетки, тест интенсивности гибели клеток [5].

Результаты исследования

Морфологические изменения в ГГНС, которые обусловлены влиянием патологического процесса развивающегося в бронхах, свидетельствуют о повышении гистофункциональной активности эндокринных органов в момент острого гипоксического состояния (астматического статуса) и снижение при длительной хронической гипоксии (декомпенсации хронического легочного сердца).

В 1-й группе нейросекреторные клетки (НСК) паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гипоталамуса хорошо сохранены. Нейроны ПВЯ интенсивно окрашиваются по Нисслию. Глыбки тигроида располагались по периферии нейрона. Что касается нейросекреторной активности нейронов, то на всем протяжении ядра превалировали светлые клетки с незначительным содержанием нейросекрета при окраски по Гомори, наличие которых свидетельствовало о максимальном выделении секрета и высокой активности ядер ГГНС. Отмечалось увеличение размеров НСК и их ядер в ПВЯ, густая сеть мелких капилляров вокруг клеток, говорит об усилении их нейросекреторной функции.

Во 2-й группе больных БА, осложненной декомпенсацией хронического легочного сердца, преимущественно превалировали светлые нейроны, цитоплазма которых содержала единичные гранулы нейросекрета и мелкие глыбки нисселевского вещества по периферии клеточного тела (рис. 1).

На фоне повышенной активности ГГНС появились мелковакуолизированные клетки в цитоплазме которых было резко снижено количество гранул нейросекрета. В таких нейронах ядро располагалось эксцентрично. Обращали на себя внимание выраженные гемодинамические нарушения с повышением сосудистой проницаемости, периваскулярных кровоизлияний, интенсивного периваскулярного отека. При этом наблюдалась некоторая атрофия нейросекреторных клеток ПВЯ, сморщивание клеток с уменьшением фосфатазной активности нейросекреторного вещества.

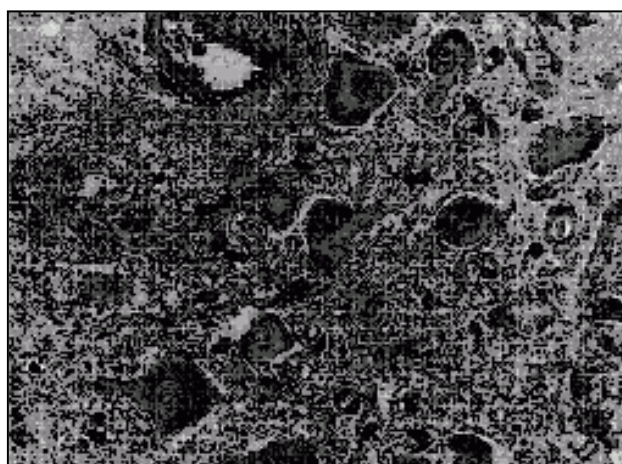


Рис. 1. Преобладание "светлых" нейросекреторных клеток, расширение микроциркуляторного русла в паравентрикулярном ядре гипоталамуса. Окраска паральдегид-фуксином по Гомори. Увеличение $\times 100$.

Среди клеток ПВЯ обнаруживаются гипертрофированные клетки с большим светлым ядром с нечеткими границами, большим количеством нейросекреторного вещества. Средний размер нейронов крупноклеточного ядра 1497 ± 46 мкм, что ниже показателя первой группы и несколько выше контрольной группы (табл.).

Таблица
Морфофункциональные показатели в гипоталамусе у больных БА, умерших во время астматического статуса и вне его ($M \pm m$)

Группы	Площадь клетки, мкм ²	Площадь ядра, мкм ²
Контрольная, n=20	$1265 \pm 130,5$	$359,6 \pm 41,1$
1-я группа, n=19	$1612 \pm 53,1$ $p_k < 0,01$	$350,4 \pm 13,8$ $p_k < 0,01$
2-я группа, n=26	1497 ± 46 $p_k < 0,01$ $p_1 > 0,05$	$400 \pm 10,2$ $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,01$

Примечание: p_k - достоверность различия показателей от контроля; p_1 - достоверность различия показателей в группах больных, умерших во время АС и вне его.

При астматическом статусе в аденогипофизе выявляется расширение синусоидных капилляров и переполнение их эритроцитами (рис. 2.).

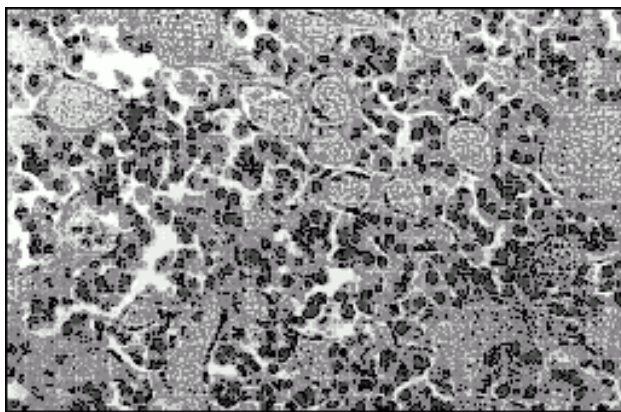


Рис. 2. Расширенные переполненные эритроцитами капилляры передней доли гипофиза. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение $\times 100$.

Степень кровенаполнения сосудов $80,54 \pm 0,13\%$, $p < 0,001$. Наряду с полнокровием отмечается серозный отек в виде пропитывания межтрабекулярных прослоек соединительной ткани ацидофильной или слегка базофильной жидкостью, которая накапливается между клетками, обуславливая дисконфракцию.

Размеры базофилов изменяются в пределах от $340,6 \pm 33,6$ мкм ($p < 0,001$) на периферии до $349,6 \pm 33,7$

мкм ($p < 0,001$) в центральных отделах аденогипофиза. Объем ацидофилов на периферии $539,9 \pm 73,6$ мкм ($p < 0,01$), в центральных отделах - $460,0 \pm 32,5$ мкм ($p < 0,001$). Отмечается некоторое преобладание ацидофилов над базофилами, железистые трабекулы формируются всеми видами клеток. Объем ядер базофилов, у погибших от АС (1-я группа, $p < 0,001$), больше, чем у погибших от декомпенсации хронического легочного сердца (2-я группа, $p < 0,001$) и значительно отличается от показателей группы контроля. У ацидофилов же объем ядер в I группе меньше ($p < 0,001$), чем во 2-й группе ($p < 0,01$), незначительно отличается от показателей группы контроля.

При окраске альдегидфуксиновым методом отмечается гомогенное окрашивание ядер в красный цвет, подобное явление носит название центральной тинкториальной ацидофилии, которая служит одним из морфологических признаков гипоксии. В большинстве наблюдений у лиц умерших от БА, в просвете ячеек аденогипофиза встречается коллоид, так называемая "мелкоколлоидная дистрофия" (рис. 3).

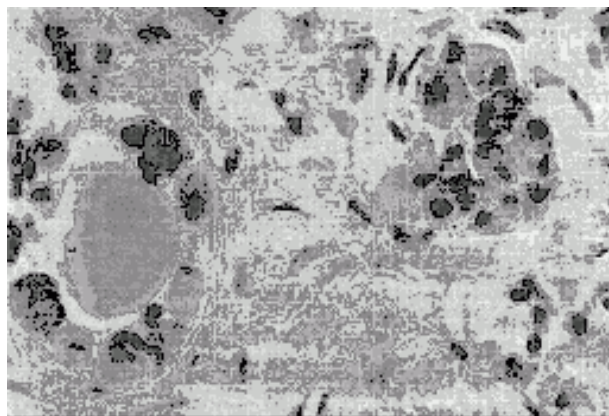


Рис. 3. "Мелкоколлоидная дистрофия" в передней доле гипофиза. Окраска перйодатом Шиффа. Увеличение $\times 100$.

У лиц с легочно-сердечной недостаточностью имеет место более выраженная перестройка аденогипофиза, чаще выявляются капли и глыбки коллоида в базофильных клетках, определяется гиперплазия базофильных клеток ($p < 0,001$), находящихся ближе к центру передней доли гипофиза, на периферии объем базофилов ($p < 0,01$) незначительно ниже показателя группы контроля. Отмечаются дистрофические признаки оксифильных клеток. Имеет место выраженное очаговое разрастание соединительной ткани. В участках склероза железистые ячейки сдавлены, клетки уменьшены в объеме, со сморщенными или разрушенными ядрами, некоторые клетки лишены цитоплазмы и состоят из "голых" гиперхромных ядер. Вне приступа показатель степени кровенаполнения сосудов выше контрольного ($p < 0,001$), но ниже, чем показатель в 1-й группе. Снижение степени кровенаполнения сосудов у больных, погибших от декомпенсации хронического легочного сердца, объясняется нарастающими явле-

ниями эластоза, склероза, гиалиноза стенок сосудов, влекущими за собой сужением просвета.

Таким образом, в качестве неспецифического морфологического диагностического критерия повышенной продукции АКТГ во время АС являются структурные нарушения в аденогипофизе на тканевом (резкое полнокровие капилляров, отек стромы и явления дискомплексации железистых структур) и клеточном уровнях (увеличение размеров ядер базофилов). С нарастанием легочно-сердечной декомпенсации происходит появление железистых ячеек в виде фолликулов, заполненных плотным коллоидом, что является свидетельством гипофункции аденогипофиза.

Корковое вещество надпочечников при АС имеет слабо выраженный зональный тип строения. Ширина колеблется соответственно по зонам: клубочковой – в пределах $236,09 \pm 5,14$ мкм ($p_k < 0,01$), пучковой – $629 \pm 0,26$ мкм ($p_k < 0,001$), сетчатой – $305,0 \pm 3,69$ мкм ($p_k < 0,001$). Во всех зонах коркового вещества отмечается резкое полнокровие сосудов, в которых нередко встречаются эозинофилы в небольшом количестве. Большинство корковых эндокриноцитов подвергнуто дискомплексации, появляются выраженные дегенеративно-деструктивные изменения: пикноз, лизис ядер, стертость клеточных границ, резко выражена вакуолизация цитоплазмы. Происходит увеличение числа крупных липидных включений, более выражено полнокровие сосудов, в стенке которых отмечается отек основного вещества, очаговые кровоизлияния и различные дистрофические изменения адренокортикоцитов, вплоть до некроза (рис. 4).

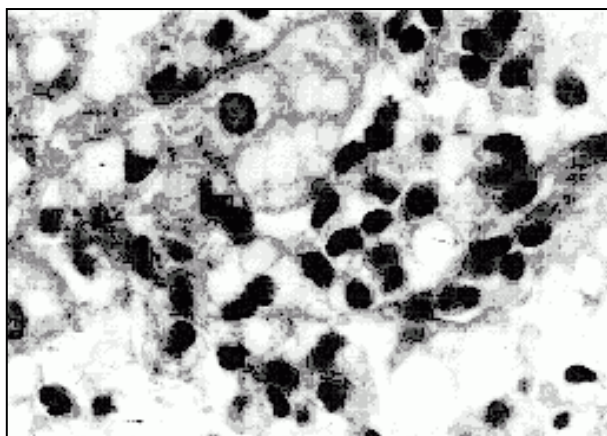


Рис. 4. Выраженные дистрофические изменения адренокортикоцитов с очаговым некрозом. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 250$.

В ряде наблюдений встречаются адренокортикоциты с крупными гиперхромными ядрами, цитоплазма этих клеток содержит большое количество суданофильной зернистости и РНК. В таких клетках довольно четко проявляется активность щелочной фосфатазы.

У лиц с легочно-сердечной недостаточностью границы между зонами коркового слоя в большинстве случаев сохранены. Ширина клубочковой зоны $230,09 \pm 5,14$ мкм ($p_k < 0,001$), пучковой – $696 \pm 11,77$ мкм ($p_k < 0,001$), сетчатой – $303,04 \pm 13,69$ мкм

($p_k < 0,001$), достоверно ниже контрольных показателей. В большинстве наблюдений адренокортикоциты содержат умеренное количество липидов и рибонуклеопротеидов. В 30% наблюдений с длительностью заболевания и гормонального лечения свыше 15 лет, отмечается очаговое разрастание соединительной ткани, атрофия адренокортикоцитов, уменьшение размеров клеток, отсутствие в них липидов, РНК, резкое снижение функциональной активности. В тоже время у 20% умерших вне астматического статуса с длительностью заболевания до 10 лет, отмечается очаговая или диффузная гиперплазия адренокортикоцитов, с наличием активных кортикальных клеток с суданофильной зернистостью, РНК.

Как при АС, так и при декомпенсации хронического легочного сердца, преимущественно в пучковой зоне, встречаются небольшие инфильтраты, состоящие из эозинофилов, лимфоцитов, единичных тучных клеток, с дистрофически измененными адренокортикоцитами.

При хроническом легочном сердце тест интенсивности гибели клеток почти в 2 раза ниже, чем при АС ($19,0 \pm 20,67$). Но в два раза выше, чем в контроле.

Таким образом, острая гипоксия приводит к изменению гистофункционального состояния коры надпочечников, наиболее выраженные дистрофические изменения наблюдаются в адренокортикоцитах пучковой зоны, что сопровождается резким снижением морфофункционального состояния коры надпочечников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И.Г. Аденогипофиз: его секреторная деятельность и нервная регуляция: Дис...канд. мед. наук - Москва, 1959. - 254 с.
2. Андрющенко О.М., Серебрякова В.И., Слепых Л.А. Состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у больных бронхиальной астмой без артериальной гипертензии и с ней // Тер. архив. - 1995. - Т.67, №3. - С. 41-42.
3. Гордиенко В.М., Козирицкий В.Г. Ультроструктура желез эндокринной системы. - Киев: Здоровье, 1978. - 245 с.
4. Горизонтов П.Д., Протасова Т.Н. Роль АКТГ и кортикостероидов в патологии. - М., 1968. - 145 с.
5. Григоренко А.А. Морфофункциональное состояние бронхов и коры надпочечников при бронхиальной астме с применением глюкокортикоидной терапии: Автореф. дис... д-ра мед. наук. - Саратов, 1994. - 31 с.
6. Поленов А.Л. Гипоталамическая нейросекреция. - Л.: Наука, 1971. - 156 с.
7. Степанов С.А., Скитова Н.В. Морфологические изменения супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса при энтероколите у детей // Актуальные вопросы патологической анатомии детского возраста. - Саратов, 1980. - С. 59.
8. Степанов С.А., Григоренко А.А. Морфология эндокринных желез при сепсисе у детей раннего возраста // Архив патологии. - 1982. - № 3. - С. 79-82.
9. Фаустов Л.А. Морфологическое и гистохимическое исследование аденогипофиза и коры надпочечников при росте карциномы Браун-Пирса: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. - Москва, 1967. - 31 с.