



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН

ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА“

ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ

Лекция №3

АБНОРМНИ ОТЛАГАНИЯ В КЛЕТЪЧНИЯ МАТРИКС

Доц.-д-р Иван Иванов, дм

Основните патологични нарушения в междуклетъчния матрикс са:

- нарушения в метаболизма и структурата на влакнестите образувания (колаген, еластин и др.);
- абнормни натрупвания в междуклетъчния матрикс

1. Нарушения в обмяната на колагена.

Нарушенията в метаболизма на колагена могат да се изразят в редица направления като качествени или количествени нарушения в **колагеногенезата и колагенолизата.**

Етиологично усилената колагеногенеза е свързана с **хипоксията**, например при хроничен венозен застой в сърцето, ч.дроб, слезката, белия дроб, крайниците и др. В засегнатите органи нараства количеството на колагенните влакна в интерстициума. Това води до редица морфологични промени и функционални нарушения.

Бял дроб – Макроскопски белите дробове са кафеникави и плътни /**Induratio fusca pulmonis**/ -множество алвеоларни макрофаги, натоварени с хемосидерин, задебелени алвеоларни преградки силно затрудняват газообмена в белия дроб и това допълнително усилва хипоксията, което създава порочен кръг.

Черен дроб. В крайната фаза на хроничния венозен застои хипоксията индуцира разрастване на съединителна тъкан богата на колаген по хода на синусоидите **/cirrhosis cardiaca**

Слезка. Тук разрастването на колагенната съединителна тъкан също е по хода на синусоидите, поради което слезката е увеличена и плътна – цианотична индурация.

При редица болни с хроничен венозен застои може да разраствне колагенна тъкан и по върховете на пръстите, което им придава вид на барабанна палка / **барабанни пръсти**/.

По подобен механизъм хипоксията индуцира колагенизация и уплътнение на тъканите в **долните крайници** у болни с разширени вени.

По-рядко се наблюдава нарушена **колагенолиза**, която се свързва с унаследена ензимопатия. Например при панацинарен **емфизем на белия дроб**.

2. Промени в количеството и състава на протеогликаните.

При този патологичен процес в междуклетъчното пространство се натрупва абнормно количество обичайни и/или променени протеоглигани.

Етиология- причините са разнообразни – алергични, инфекциозни и неизяснени.

Патогенетично – настъпва разграждане на протеогликаните под влияние на протео- или гликолитични ензими, при което се натрупват производни хидрофилни субстанции. Те привличат и задържат големи количества вода, което придава на основното вещество обем и желеподобен изглед **/мукоидна дегенерация/**.

Такъв демонстративен процес на натрупване на желеподобна маса се наблюдава в сухожилните влагалища известен като **ганглион** – кистично дилатирани сухожилни влагалища изпълнени с желеподобна материя.

Допълнителна информация и илюстрации

- <https://www.pathologyoutlines.com/topic/colonelastofibromatous.html> (еластоза - натрупване на еластин)
- <http://www.pathologyoutlines.com/topic/lungnontumoremphysema.html> (емфизем)
- <https://www.pathologyoutlines.com/topic/jointsganglion.html> (ганглион)
- <http://www.pathologyoutlines.com/topic/liverCHF.html> (кардиачна цирроза)

При друго ендокринно заболяване – хипофункция на щитовидната жлеза /микседем/ този процес се дължи на забавено разграждане на хидрофилните протеогликани и има генерализиран характер.

Болните са с характерен изглед, бледа пастьозна кожа на лицето, гърба на китките и стъпалата, претибиалната област и др. засегнато е и сърцето – миокардът е отпуснат, кухините са дилатирани.

3. Натрупване на абнормни продукти в основното вещество.

3.1. Натрупване на фибриноид

Понятието “**фибриноид**” е въведено за означаване натрупването на вещества различни по произход и състав, които дават оцветителна реакция за фибрин.

Причините и механизмите -разнообразени и непостоянни.

Когато натрупването е съчетано с разграждане на клетки, чийто детрит се прибавя към другите продукти, процесът се означава като **фибриноидна некроза**. Съществуват редица форми на отлагане на фибриноид, които се отличават по механизма на натрупването им.

Натрупване на фибриноид от преципитирани имунокомплекси.

Циркулиращите имунни комплекси, съставени от антиген-антитяло се отлагат в редица тъкани където индуцират имунна възпалителна реакция, поради освобождаване на биологично активни съставки – анафилатоксини. Те предизвикват разграждане на колагенните влакна и повишена съдова проницаемост с излив на плазмени белтъци - фибриноген, албумини, глобулини и др. Среца се при редица **системни заболявания на съединителната тъкан.**

Натрупване на фибриноид от повишена съдова пропускливост.

При т.нар. **малигнена хипертония**, се наблюдава траен генерализиран съдов спазъм. Настъпилата съдова хипоксия уврежда тежко ендотелиите, което води до повишен съдов пермеабилитет и пропиване на съдовата стена с фибрин и др. плазмени белтъци, както и частична некроза на влакнестите структури на съдовата стена **/фибриноидна некроза/**.

Фибриноидна некроза- водеща е некрозата. Среща се главно в стената на стомаха и дванадесетопръсника, но се наблюдава и при някои алергични реакции. Най-типични са промените на дъното на **стомашната и дуоденалната язва**, където се наблюдава слой на детритна материя /отпадъчна некротична тъкан, примесена с възпалителни клетки/ и слой на фибриноидна некроза –разградена съединителна тъкан, примесена с плазмени белтъци богати на фибриноген.

Допълнителна информация и илюстрации

- <http://www.pathologyoutlines.com/topic/skinntumumorvasculitis.html>
- <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stomachPUD.html>

4. Отлагане на хиалин

Хиалинът е вещество с непостоянен и сложен състав. Отлагането му в тъканите им придава характерен плътан хомогенен, “стъкловиден” /от гръцки **Hialos-стъкловиден**/.

Физиологично хиалинът се отлага в белите тела на яйчника, съдовете на някои органи – слезка, матка, панкреас и др.

Патологичното отлагане на хиалин се наблюдава по **два типа** – съдов, инсудационен и съединително-тъканен.

4.1. Отлагане на инсудирани хиалини.

Натрупва се в стените на артериолите и артерии постепенно и без деструкция на съдовата стена. Плазмените белтъци постепенно се уплътняват и стесняват лумена.

При болни от диабет в стената преципитиран и липопротеини, поради което този хиалин се нарича липохиалин и се отлага в съдовете на много органи – бъбреци, мускули, нерви, ретината - **диабетна микроангиопатия**.

4.2. Съединително-тъканен хиалин.

Натрупването на хиалин се свързва с нарушаването на метаболизма на съединителната тъкан - локално или системно.

- Локално натрупване. Наблюдава се при:

- местни възпалителни процеси в телесните кухини, капсулата на черния дроб и слезката;
- в стромата на някои тумори /лейомиоми на матката/;
- в гломерулите при хроничен **гломерулонефрит**;
- в cicatricите при зарастване на рани и на всякъде където се е образувала грануляционна тъкан.

Дифузно натрупване. Наблюдава се при така нар. системни заболявания на съединителната тъкан. Засегнатите структури се сбръчкват и деформират:

- **при ревматизъм** увредените клапи се деформират и уплътняват, което води до сърдечни пороци.

Клиничното значение. Хиалинозата е с необратим характер и настъпилите деформации с функционално увреждане на засегнатите органи.

Допълнителна информация и илюстрации

- <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphnodeshyalinedeposits.html>

АМИЛОИДОЗА

Определение. Амилоидозата е название, използвано за означаване на група заболявания характеризиращи се с екстрацелуларно отлагане на абнормна субстанция – **амилоид**. Самата субстанция е наречена така от К. Virchow заради сходство ситнишестето (**amyllum**) в оцветителните реакции.

Това название е запазено по традиция и до днес въпреки, че днес се знае, че това са различни по химичен състав и произход продукти, които все пак имат една обща и постоянна черта-характерна **бета-конфигурация** на фибрилите. Ето защо напоследък се предлага названието амилоидоза да се замени с бета-фибрилаза.

Амилоидът е съставен от **два основни компонента** - **F (фибрилерен 95%)** и **P (плазмен 5%)**. Доказано, че съществуват два основни типа с различен състав и произход **AL** протеини и **AA** протеини. Установени са и други видове протеини, които се срещат по-рядко: **транстиретин** (при старческа амилоидоза); **бета – амилоиден протеин** (при болестта на Алцхаймер) и др.

Етиология. Както вече се спомена амилоидозата е хетерогенна следователно полиетиологична група от заболявания.

Патогенезата също е различна в отделните форми. Синтезата на фибрилерните протеини се извършва от различни клетки, макрофаги, фибробласти, ретикулни и кардиомиоцити, гладкомускулни клетки, бета – лимфоцити и др., които под влияние на известни стимули се превръщат в амилоидобласти.

Сравнително добре е проучена пато- и морфогенезата при натрупване на AA и AL амилоид

От така представената схема се вижда, че в морфогенезата на амилоидозата има **3 фази:**

- а) фаза на стимулиране;**
- б) фаза на синтезиране на разтворими предшественици;**
- в) фаза на отлагане на неразтворими фибрили.**

PATHOGENESIS OF AA AMYLOID DEPOSITION

1. Stimulus

Persistent cell injury
(acute inflammation, Familial, Mediterian fever, Cancer)

↓
Activation of acute inflamatory cells
(Leucocytes, Macrophages)

↓
↑ releasing of cytokines

↓
Liver
↑ SAA

↓
↑ SAA in circulation

2.Soluble precursor

↓
Partial degradation
On lysosome

Macrophages of RES

↓
SAA

Serum

P component

← Glucosaminglicans (GAG)

3.Insoluble fibrils

↓
AMYLOID TYPE AA

Видове амилоидоза.

От съществуващите многобройни класификации, най-разпространена е клинично-патологичната която подразделя амилоидозата на две основни форми – системна и локална, а всяка от тях се подразделя на отделни форми:

А. Системна (генерализирана) амилоидоза:

1. Първична
2. Вторична
3. Наследствено-фамилна
4. Свързана с хемодиализата

Б. Локализирана (местна) амилоидоза

1. Старческа (кардиачна, церебрална)
2. Ендокринна
3. Псевдотуморна

От всички форми за практиката най-голямо значение има генерализираната (системна) вторична амилоидоза, която се развива като последица от редица хронични възпалителни процеси свързани с разпад на тъкани и клетки като вторична туберкулоза, остеомиелит, хроничен пиелонефрит, хронични кожни инфекции, ревматоиден артрит, някои тумори и др.

Органни промени при амилоидоза

Бъбреци – макроскопски промени. Бъбреците са с намалена еластичност, уголемени, бледи с восъчна плътност и изглед. На срез с полупрозрачна кора, открояваща се на тъмночервените пирамиди, т.н. "голям бял бъбрек". По-късно-амилоидна нефросклероза.

Микроскопски – амилоидът се отлага в:

- 1. Гломерулите** – до пълна облитерация и хомогенизация на гломерула;
2. В стената на **съдовете** от малък калибър
3. В тубулите по хода на **базалните мембрани.**

Слезка

Макроскопски . Тя е различно уголемена и може да достигне до 800 гр. различават се 2 разновидности:

* огнищна (сагова) слезка – амилоидът се отлага около лимфните фоликули под формата на полупрозрачни сивкавобелезникави възелчета (от тук названието сагова – от аналогия с вид просо - саго);

* дифузна (шункова) слезка – амилоидът се отлага дифузно по хода на синусоидите и макроскопски придава “сланинест” или “шунков” вид на слезката. Тук отлагането е дифузно, както по хода на синусоидите, така и в лимфните фоликули.

Черен дроб

Макроскопски. Черният дроб е увеличен, бледокафеникав с висока плътност и намалена еластичност. Срезната повърхност е със заличен делчест строеж.

Микроскопски – амилоидът се отлага по хода на синусоидите под формата на хомогенни повлекла.

Сърце

Макроскопски. Сърцето е нормално или леко уголемено, бледо, плътно. На срез се забелязват белезникави различно големи леко проминиращи под ендокарда възловидни полета. Миокардът е блед.

Микроскопски. Отложеният амилоид се наблюдава субендокардно като обширни хомогенни полета и/или между кардиомиоцитите и в стените на коронарните съдове.

Стомашно-чревния тракт. Засягането на стомашно-чревния тракт е доста често и може да засегне лигавицата на всяко ниво от венците в устната кухина до ануса което се използва за диагностициране на амилоидозата чрез прилагане на редица специфични оцветявания.

Оцветителни свойства на амилоида.

Най-старият метод за идентифициране на амилоида макроскопски, а и също и на замразени срези е с Луголов разтвор. Йодът в разтвора оцветява зоните с отлагане на амилоид в кафяво, а добавянето на разрежена 10% сярна киселина променя цвета във виолетов.

Микроскопски. Върху хистологични срези амилоидът се доказва със следните методи:

Н&Е – като хомогенна розова материя в бледо розов цвят, практически неотличим от хиалина. Специално в бъбреците засегнатите гломерули са уголемени за разлика от хиалинизираните, които са намалени, сбръчкани.

С конго-рот – при светлинна микроскопия амилоидът се оцветява в оранжево-червено, а с поляризационен микроскоп – зелено;

Метахроматично – с виолетови бои като метил-виолет, крезил виолет и др. на фона на виолетово оцветените тъкани амилоидът се оцветява в розовочервено.

Забележка. Явлението което представлява промяна на основния цвят на боята в друг при свързване с определени субстанции – **метахромазия**. Използва се при идентифицирането на др. вещества като киселини глюкозамин гликани при третирана с тулоидиново синьо – които се багрят в червено.

Тиофлавин S и T- при изследване с флуоресцентен микроскоп амилоидът дава вторична луминисценция в ЖЪЛТО.

Имунохистохимично. Амилоидът може да бъде маркиран със специфични антитела.

Методи за диагностициране на амилоидозата – биопсия на гингивална или ректална лигавица.

Клинично значение. Прогнозата на амилоидозата като първична или вторична зависи от степента на органично засягане. Във всички случаи тя влошава прогнозата чрез прибавяне на моно- или полиорганна недостатъчност на въвлечените от амилоидозата органи.

Допълнителна информация и илюстрации

- <http://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomaprimaryamyloid.html>
- <https://www.pathologyoutlines.com/topic/bladderamyloidosis.html>

ОТЛАГАНЕ НА НЕОРГАНИЧНИ СЪЕДИНЕНИЯ

ОТЛАГАНЕ НА КАЛЦИЙ

Патологична калциноза.

Определение - абнормното отлагане на калциеви соли извън костния скелет. Познати са две основни форми: дистрофична и метастатична.

1. Дистрофична калцификация.

Характеризира се с отлагане на калциеви соли в дегенеративно или некротично променени клетки или тъкани при **нормално ниво** на калция в серума .

Наблюдава се при следните случаи:

- атеросклеротични плаки,
- в стромата на някои **тумори** под формата на т.н. **псамомни телца** при менингеом, папиларен карцином на щитовидната жлеза и яйчниците;
- стената на съдовете и т.нар. **медиокалциноза**;
- **Сред хрущялната тъкан** на трахеалните пръстени, ребрата и бронхите у възрастни индивиди.

Етиологията и патогенезата на този тип калциноза не са добре проучени. Допуска се значението на активирани ензимни системи в дистрофичните и некротични тъкани като алкална фосфатаза. Калциевите соли в отлаганията са с произход както от освободените некротични тъкани, така и от кръвния серум.

Много типично е отлагането в некротично променените тъкани при мастната некроза, която съпътства **острия панкреатит**. Освободените мастни киселини при този процес се свързват с калциевите йони от серума и формират т.нар. **”калциеви сапуни”** с макроскопски бял цвят.

Това предава характерен пъстър вид на панкреаса, където тъмночервените участъци са некротични зони и кръвоизливи, а участъците с калциеви отлагания с тебеширено бял цвят.

Метастатична калциноза

Наблюдава се в непроменени тъкани при високо ниво на калция в серума.

- **Етиология.** Причините за повишено ниво на калция са основно две:
- **Повишена мобилизация от костите;**
- **Повишена абсорбция от храносмилателния тракт**

Повишена мобилизация на калций Наблюдава при :

а/ хиперпаратиреоидизъм – първичен /при аденом на жлезата/ или вторичен /при бъбречна недостатъчност/;

б/ костна деструкция – при множествен миелом, остеолитични костни метастази;

в/ продължителна имобилизация.

Повишена резорбция от храносмилателния тракт:

а/ хипервитаминоза D;

б/ повишено внасяне на калций с храна, лекарства и др.;

Клиничното значение на тези отлагания зависи от количеството – в големи количества се стига до сериозни функционални нарушения като бъбречна недостатъчност, нарушен газообмен в белия дроб, намалено зрение и др.

АБНОРМНО ОТЛАГАНЕ НА ПИКОЧНА КИСЕЛИНА

Отлагането на пикочната киселина под формата на калциеви урати се наблюдава в редица органи и тъкани – около ставно заболяване, сухожилия и/или сухожилни влагалища, ставния хрущял и в бъбреците като уратни камъни. Причина за това е повишеното ниво на пикочната киселина /хиперурикемия/. Самата хиперурикемия от своя страна бива два типа според патогенезата – първична и вторична.

1. Първичната форма се дължи на специфичен ензимен дефект водещ до натрупването на пикочната киселина в серума и тъканите.

2. Вторичната форма е резултат от различни болестни състояния със затруднено излъчване на пикочната киселина като бъбречна недостатъчност или метаболитни нарушения като диабетна кетоацидоза, ендокринни нарушения, кръвни заболявания /левкози с повишено разграждане на кръвни елементи/.

Морфология.

Най-характерни са промените при **подагра**

Макроскопски. Наблюдава се характерно формиране на т.н. “подагрозни възли”. Най-често се засягат малките стави на долния крайник, особено на палеца.

Микроскопски-картина на продуктивно възпаление около некротично променените тъкани от абнормно отлагане на урати –**подагрозни тофи.**

Клинично значение. Острата средношна **болка;**
в напредналите случаи настъпва **анкилоза и деформация на ставите**

Бъбрек

Бъбречните промени са разнообразни и се проявяват като:

бъбречно-каменна болест /с уратни камъни/;

бъбречна недостатъчност от обструктивен тип поради отлагане на пикочно-киселинни кристали в тубулите или

в интерстициума /"пикочно-киселинен инфаркт"/.

Може да се развие:

у новородени - наскоро след раждането, поради усилено разграждане на феталните ядроносни еритроцити, но е по-чест

у болни с левкози, на които се прилага цитостатично лечение, което води до усилен разпад на левкоцити богати на нуклеинови киселини, съдържащи урея.

Допълнителна информация и илюстрации

- <https://www.pathologyoutlines.com/topic/jointsgout.html>
- <https://www.pathologyoutlines.com/topic/bonecalcification.html>

Въпроси за самоподготовка...

- Посочете различията между дистрофичната и метастатичната калциноза. Дайте примери.
- Какво представлява първичната амилоидоза? Каква е нейната етиология и какви са промените (на макроскопско и микроскопско ниво) в бъбреци, черен дроб и слезка?
- Посочете примери за фибриноидна некроза (етиология, патогенеза, засегнати тъкани/орфани).