



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН**

**ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА“**

**ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ**

**Лекция №3**

# **АБНОРМНИ ОТЛАГАНИЯ В КЛЕТЪЧНИЯ МАТРИКС**

**Доц. д-р Евлоги Маринов, 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 разрастне 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 цироза)

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. Среща 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

2.Soluble precursor

↓  
↑ SAA in circulation

↓  
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 клиничко-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/ хиперпаратиреозидизъм** – 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/boneometcalcification.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).