Занятие № 3.

Тема: **Внеклеточные** (**сосудисто-стромальные, мезенхимальные) накопления (дистрофии): белковые (фибриноидные изменения, гиалиноз, амилоидоз), жировые (ожирение, атеросклероз, холестероз), углеводные.**

**Цель:** Изучить морфологические изменения при внеклеточных (сосудисто-стромальных, мезенхимальных) дистрофиях, их виды, классификацию, причины, механизмы развития, функциональное и клиническое значение.

**Студент должен знать**:

структуру экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) - сосудистый компонент, межуточное вещество, коллагеновые, эластические волокна, базальные мембраны (коллаген 4 типа, ламинин), клеточный состав, трансмембранные рецепторы клеток – интегрины, фибронектин, тенасцин.

 Определение понятия «сосудисто-стромальные дистрофии», его сущность.

Виды сосудисто-стромальных дистрофий и классификацию их – по

химическому составу веществ, накапливаемых в ЭЦМ,

продолжительности течения (острые, хронические),

причинам и механизму развития (инфильтрация, декомпозиция, трансформация, извращенный синтез),

распространенности (местные и системные),

времени возникновения – наследственные, врожденные, приобретенные, приобетенные врожденные.

Примеры наследственных, врожденных дисплазий соединительной ткани – несовершенный остеогенез, хондродисплазия, синдромы Элерса-Данло, Марфана, врожденные дефекты базальных мембран. Роль нарушений синтеза проколлагена, коллагена, фибриллина, эластина и других компонентов соединительной ткани в их развитии.

Приобретенные сосудисто-стромальные дистрофии: плазматическое пропитывание, мукоидное набухание и фибриноидные изменения основного вещества и коллагеновых волокон соединительной ткани, их причины, механизм развития, макро- и микроскопическую характеристику, исходы и значение для организма;

«гиалиноз», причины, виды, механизмы развития, макро- и микроскопическую характеристику его,

Особое внимание обратить на поражение сосудов (гипертоническая, диабетическая ангиопатия, васкулиты), клапанов сердца (эндокардиты, приобретенные пороки сердца), клубочков почек (гломерулопатии, гломерулонефриты, гломерулогиалиноз), кожи, функциональное значение их.

Понятия «келоидный» рубец, « каллезная» язва желудка.

Амилоидоз, строение амилоида, физические и химические свойства, наиболее распространенные гистохимические окраски для выявления, классификации (в зависимости от состава F – компонента, распространенности, времени возникновения, степени выраженности процесса). Особенности амилоидоза при миеломной болезни и вторичного. Макро - микроскопическую характеристику и клиническое значение поражений сердца, почек, печени, селезенки, надпочечников, кишечника. Роль нарушений иммунной системы в развитии амилоидоза.

Общее и местное «ожирение», причины, виды, локализацию отложений жира и их функциональное значение. Ожирение сердца, поджелудочной железы. Взаимосвязь ожирения со стеатозом печени, атеросклерозом, желчнокаменной болезнью, сахарным диабетом, остеоартрозом, раком молочной железы, эндометрия, толстой кишки и другими заболеваниями.

Морфологические проявления нарушений обмена холестерина и его эфиров при атеросклерозе, сахарном диабете, холестерозе желчного пузыря, ксантелазмах.

 Морфологические проявления ослизнения тканей при микседеме и истощении.

**Студент должен уметь диагностировать:**

 **по макропрепаратам** – гиалиноз клапанов сердца, брюшины, плевры, диафрагмы, амилоидно-липоидный нефроз, амилоидоз печени и селезенки, общее ожирение, ожирение сердца, атеросклероз аорты, холестероз желчного пузыря;

**по микропрепаратам** – фибриноид в ревматическом узелке, гиалиноз стенок артериол и мелких артерий головного мозга при гипертонической болезни, изменения печени, почек, селезенки при амилоидозе, ожирение сердца, атеросклероз аорты.

**Провести клинико-анатомические сопоставления при** гиалинозе клапанов сердца, плевры, сосудов почек, амилоидозе почек, ожирении сердца.

**Использовать термины:** сосудисто-стромальные дистрофии, мукоидное набухание, плазматическое пропитывание, фибриноидные изменения, гиалиноз межуточного вещества и коллагеновых волокон стенок сосудов и соединительной ткани, келоид, каллезная язва, амилоидоз, общее и местное ожирение, атеросклероз.

**Оснащение занятия**

**I. Макропрепараты:**

1. Ревматический порок сердца (гиалиноз митрального или аортального клапана сердца при ревматизме).
2. Гиалиноз висцеральной плевры, капсулы селезенки, брюшины диафрагмы.
3. Амилоидоз селезенки (саговая и сальная селезенка).
4. Амилоидоз печени.
5. Амилоидно-липоидный нефроз (амилоидоз почки).
6. Ожирение сердца.
7. Подкожная жировая клетчатка при ожирении.
8. Атеросклероз аорты.
9. Холестероз желчного пузыря.

**Алгоритм описания макропрепаратов**

 При **гиалинозе** (клапанов сердца, висцеральной плевры, капсулы селезенки, брюшины, диафрагмы) найти хрящеподобные участки белого цвета, плотной консистенции Определить их клиническое значение.

При **амилоидозе** (селезенки, почки, печени, миокарда) отметить массу и размеры органов. Отметить степень кровенаполнения, консистенцию, цвет, характер поверхности разреза (сальный вид).

При **ожирении** (передняя брюшная стенка, сердце) найти накопление жировой клетчатки, указать точную локализацию ее, количество, цвет. Определить клиническое значение.

При **атеросклерозе аорты** и **холестерозе желчного пузыря** во внутренней оболочке сосуда и слизистой оболочке пузыря найти отложения липидов желтого цвета в виде полосок, бляшек, полипов, язв, описать их локализацию, форму, размеры, определить клиническое значение.

Разбить макропрепараты и изображения на таблицах на группы дистрофий, соответственно химическому составу накоплений - белковые (фибриноидные изменения, гиалиноз, амилоидоз), жировые (нарушения обмена нейтрального жира и холестерина и его эфиров), углеводные.

1. **Ревматический порок сердца**

Найти клапаны сердца (митральный и /или аортальный). Отметить деформацию клапанов, укорочение их створок, сращения между ним. Указать толщину мышцы сердца предсердий и желудочков. Определить возможные нарушения функции (недостаточность клепана, стеноз клапанного отверстия). Назвать процессы, предшествующие гиалинозу клапанов.

2.  **Гиалиноз плевры**, капсулы селезенки, брюшины диафрагмы.

Найти участки гиалиноза, назвать его причины и значение для организма.

3. **Артериолосклеротический нефросклероз при артериальной гипертонии.**

Указать массу, размеры, консистенцию почки. Отметить смазанность границы слоев, истончение коркового слоя, и мелкозернистую поверхность по снятии капсулы. Объяснить связь описанных изменений с поражением артериол при артериальной гипертонии.

4. **Амилоидоз почки (амилоидно-липоидный нефроз)**

 Указать массу, размеры органа, консистенцию, на разрезе границу слоев, толщину, цвет коркового и мозгового вещества, сальный вид поверхности разреза. Состояние поверхности почки по снятии капсулы. Назвать возможные клинические проявления.

 5. **Амилоидоз селезенки («саговая» селезенка)**

Указать массу, размеры органа, консистенцию. На разрезе обратить внимание на наличие полупрозрачных узелков диаметром 0,3-0,4 см.

6.  **Амилоидоз селезенки («сальная» селезенка)**

Указать массу, размеры органа, консистенцию. Обратить внимание на гладкую, однородную, коричнево-красную, поверхность разреза сального вида.

1. **Амилоидоз печени**

Указать массу, размеры органа, консистенцию. Обратить внимание на гладкую, однородную, коричнево-красную, поверхность разреза сального вида.

1. **Подкожная жировая клетчатка при общем ожирении**

Отметить толщину жировой клетчатка передней брюшной стенки. Указать причины и значение общего ожирения.

1. **Ожирение сердца**

 Обратить внимание на увеличение размеров сердца и субэпикардиальное

 отложение жира на всем протяжении, проникновение желтой жировой клетчатки

в миокард, толщину мышечной ткани. Указать клиническое значение описанных изменений.

1. **Атеросклероз аорты**

Назвать исследуемую часть аорты. Найти очаговые утолщения внутреннего слоя аорты (атеросклеротические бляшки) желтого, желто-белого и белого цвета, атероматозные язвы. Определить их клиническое значение.

1. **Холестероз желчного пузыря**

Отметить размеры, толщину стенки желчного пузыря. На слизистой оболочке найти желтую сеточку и мелкие желтого цвета «полипы». Определить связь холестероза с желчнокаменной болезнью.

**Клинико-анатомический разбор макропрепаратов:** ревматический порок сердца, гиалиноз плевры, брюшины, амилоидоз почек, артериолосклеротический нефросклероз, ожирение сердца.

**II. Микропрепараты:**

1. Ревматический узелок кожи (окраска гематоксилином – эозином).
2. Гиалиноз сосудов головного мозга (почки) (окраска гематоксилином-эозином).
3. Амилоидоз почки (окраска конго-рот).
4. Амилоидоз селезенки (саговая селезенка) (окраска гематоксилином-эозином).
5. Ожирение сердца (окраска гематоксилином-эозином).
6. **Ревматический узелок кожи.**  В соединительной ткани найти очаг фибриноидного некроза - эозинофильные бесструктурные массы, окруженные макрофагами и лимфоцитами.
7. **Гиалиноз сосудов головного мозга (почки).** Наити мелкие артерии и артериолы. Стенки их утолщены, представлены эозинофильными бесструктурными массами гиалина, просветы сосудов резко сужены.
8. **Амилоидоз почки** (окраска конго - рот).. Найти отложения амилоида в клубочках, базальных мембранах канальцах, стенках сосудов (амилоид окрашивается в красный цвет, остальные ткани в серовато-синий). Отметить неравномерное расширение канальцев, в эпителии извитых канальцев увидеть разной величины оксифильные зерна (гиалиново-капельная дистрофия) и прозрачные капли липидов (жировая дистрофия).
9. **Амилоидоз селезенки (саговая селезенка**). Найти центральные артерии, вокруг которых лимфоидная ткань фолликулов не определяется. В стенках сосудов и на месте лимфоидной ткани увидеть бесструктурные эозинофильные массы амилоида.
10. **Ожирение сердца**. Найти в эпикарде большое количество жировых клеток, которые проникают между кардиомиоцитами, последние уменьшены в объеме. Провести дифференциалый диагноз с жировой дистрофией миокарда.

**III**. **Электронограммы**

1. Фибриноидный некроз: распад фибрилл коллагеновых волокон с полной потерей поперечной исчерченности и беспорядочным расположением протофибрилл.
2. Гиалиноз артериолы: основная часть внутренней и средней оболочек сосуда замещена массами гиалина, просвет сужен, базальная мембрана расщеплена.
3. Амилоидоз клубочка почки: в утолщенной базальной мембране под эндотелием видны фибриллы амилоида.

**IV. Клинико-анатомические сопоставления (**табл. 5, 6)

**Табл. 5. Клинико-морфологические сопоставления**

**при сосудисто-стромальных дистрофиях**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Макропрепарат | Морфологические изменения | Клинические проявления |
| Ревматический порок сердца  | Створки митрального и /или аортального клапанов утолщены, укорочены, сращены между собой, белесоваты, похожи на гиалиновый хрящ. Гиалиноз створок клапанов за счет превращения фибриноида в клапанах, фибрина (тромбов) на поверхности клапанов в гиалин. Клапанное отверстие сужено, но клапаны полностью не закрывают его (недостаточность клапана, стеноз клапанного отверстия). Сердце увеличено в размерах за счет гипертрофии мышцы различных отделов и дилятации полостей.  |  Жалобы на одышку. сердцебиение, отеки нижних конечностей, боли в правом подреберье (признаки сердечной недостаточности). Увеличение границ сердца. Шумы при аускультации – систолический или диастолический на верхушке сердца или в области аорты (в зависимости от вида порока сердца). Соответствующие изменения клапанов при ультразвуковом исследовании сердца.  |
| Гиалиноз плевры | Плевральная полость облитерирована, листки плевры утолщены, белесоваты, плотные, местами обызвествлены.  | Сдавление (рестрикция) легкого, нарушение подвижности легкого. Легочно-сердечная недостаточность, гипертония малого круга кровообращения, гипертрофия правого желудочка сердца.  |
| Амилоидоз селезенки (саговая, сальная селезенка)  | Селезенка увеличена, за счет отложения амилоида в лимфоидных фолликулах или диффузно по всей паренхиме. Атрофия лимфоидной ткани.  | Спленомегалия. Иммунодефицит. |
| Амилоидоз печени(сальная печень) | Печень разко увеличена за счет отложения между клетками амилоида. Атрофия гепатоцитов.  | Гепатомегалия. Различные признаки печеночной недостаточности. |
| Амилоидно-липоидный нефроз (сальная почка) с исходом в нефросклероз.  | Отложение амилоида в базальных мембранах клубочков, канальцев, сосудов, строме органа. Гиалиново-капельная и жировая дистрофия эпителия канальцев. Нефросклероз.  | Нефротический синдром. Снижение фильтрации крови - хроническая почечная недостаточность. (азотемия, уремия.  |
| Амилоидоз надпочечников  | Отложение амилоида в стенках сосудов, между клетками по ходу базальных мембран. Атрофия клеток паренхимы.  | Хроническая надпочечниковая недостаточность (вторичная болезнь Адиссона).  |
| Амилоидоз кишечника  | Амилоид в сосудах и базальных мембранах слизистой оболочки и подслизистого слоя кишечника | Атрофия эпителия крипт слизистой оболочки кишки, нарушения всасывания и секреции, диарея (синдром мальабсорбции и мальдигестии). |
| Амилоидоз сердца  | Увеличение сердца, гипертрофия стенок сердца, с уменьшением полостей.  | Кардиомегалия, сердечная недостаточность, нарушения ритма. Гипокинезия миокарда при ультразвуковом исследовании. |
| Ожирение сердца | Увеличение количества жировой ткани в эпикарде, инфильтрация жировой тканью миокарда, неравномерная атрофия кардиомиоцитов  | Сердечная недостаточность, одышка. Особенно при физической нагрузке.  |
| Атеросклероз аорты  | Накопление холестерина, липопротеидов низкой плотности во внутренней оболочке с формированием атеросклеротических бляшек и атероматозных язв.  | Тромбы – пристеночные и обтурирующие, образование аневризм, сужение просветов артерий. |
| Холестероз желчного пузыря | Накопление в слизистой оболочка пузыря холестерина и его эфиров в виде полосок, полипов («земляничный» пузырь).  | Образование холестериновых камней, желчнокаменная болезнь. |

**Табл. 6. Классификация форм амилоида в зависимости от белка предшественника**

**и по распространенности**

**I. Системный (общий) амилоидоз**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Тип | Предшественник | Заболевания |
| AL | Легкие цепи иммуноглобулинов | Первичный амилоидоз, миеломная болезнь |
| AA | SAA(сывороточный амилоид А) | Вторичный при хронических инфекциях(туберкулез, сифилис), хронических нагноительных процессах (бронхоэктазы, остеомиелит и др.), ревматоидный артрит, рак почки, лимфома Ходжкина и др. |
| ATTR | Транстиретин | Старческий амилоидоз (триада Шварца – поражение сердца, головного мозга, инсулярного аппарата), семейная амилоидная полинейропатия |
| AF | Аполипопротеин I, аполипопротеин II и др. | Семейный амилоидоз различных типов |
| Aβ2m | β2 - микроглобулин | Гемодиализ (суставы) |

**II. Местный (локальный) амилоидоз**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Тип | Предшественник | Заболевания |
| A CaL | Кальцитонин | Медуллярный рак щитовидной железы |
| AIAPP | Островковый амилоидный пептид | Островки Лангерганса,инсулинома |
| AANF | Атрионатриуретический полипептид | Амилоидоз предсердий (фибрилляция предсердий) |
| APro | Пролактин | Гипофиз, аденома гипофиза |
| A PrP | Прионовые протеины | Губчатая энцефалопатия |
| APP | Предшественник Аβ протеина | Болезни Альцгеймера, Дауна, амилоидная ангиопатия, старческие изменения головного мозга. |

 **V. Глоссарий**

**Мукоидное набухание (базофильный отек)** – поверхностная и обратимая дезорганизация соединительной ткани с накоплением в основном веществе соединительной ткани гликозаминогликанов и повышением сосудистой проницаемости.

**Плазматическое пропитывание** – инфильтрация стенок сосудов и окружающей соединительной ткани плазмой крови и плазменными белками – альбуминами и глобулинами без выраженной деструкции их.

**Фибриноидные изменения** - пропитывание стенок сосудов и тканей фибриногеном с образованием фибрина и деструкцией основного вещества и волокон.

**Фибриноид инссудации** (пропитывания) – пропитывание стенок сосудов и тканей фибриногеном без значительной деструкции коллагеновых волокон и выраженной воспалительной реакции вокруг, не содержит иммунных комплексов.

**Фибриноид деструкции** – пропитывание стенок сосудов и тканей фибриногеном с образованием фибрина, деструкцией основного вещества и коллагеновых волокон вплоть до развития фибриноидного некроза, выраженной воспалительной реакцией вокруг измененных тканей, содержит иммунные комплексы.

**Гиалиноз** – накопление в тканях и стенках сосудов плотных белковых веществ, напоминающих хрящ.

**Келоид** – гиалинизированный рубец кожи.

**Каллезная язва** – хроническая язва слизистой оболочки желудка или пищевода с развитием гиалинизированной рубцовой ткани в краях и дне.

**Амилоидоз** – группа заболеваний, характеризующихся отложением в экстрацеллюлярном матриксе аномального фибриллярного сложного белка – амилоида.

**Ожирение** – накопление нейтрального жира в жировых клетках стромы органов и клетчатки.

**Атеросклероз** – хроническое заболевание сосудов эластического и эласто-мышечного типа, характеризующееся отложением во внутренней оболочке липидов (липопротеидов низкой плотности, холестерина и его соединений) с последующим развитием соединительной ткани и очаговым утолщением стенки.

**Холестероз** – накопление в экстрацеллюлярнм матриксе органов (желчный пузырь, кожа) холестерина и его соединений с формированием ксантомных клеток.

**VI. Темы УИРС:**

1. Врожденные болезни соединительной ткани.
2. Клинико-морфологическая характеристика синдромов Элерса-Данло и Марфана.
3. Общее ожирение как проблема состояния здоровья в развитых странах. Связь его с другими заболеваниями.
4. Современные представления об амилоидозе.
5. Амилоидоз при периодической болезни.
6. Вторичный амилоидоз.

**VII. Экзаменационные вопросы:**

Сосудисто-стромальные белковые дистрофии: виды, причины, механизм развития, значение для организма.

Гиалиноз: определение понятия, морфологическая характеристика, патогенез, локализация, значение для организма.

Внутриклеточный и внеклеточный гиалин: морфогенез, морфологическая характеристика.

Амилоид: строение, физико-химические свойства, методы диагностики.

Амилоидоз: характеристика, классификация, изменения в органах.

Классификация амилоидоза.

Вторичный амилоидоз: причины возникновения, изменения в органах, значение для организма.

Морфология нарушений обмена нейтрального жира: виды, причины, механизм развития, исход, значение для организма.

Общее и местное ожирение, значение для организма.

Атеросклероз как пример заболевания нарушенного обмена холестерина и его эфиров.