Методические материалы для СТУДЕНТОВ

по ОРГАНИЗАЦИИ УЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

по дисциплине:

Патологическая анатомия.

основная профессиональная образовательная программа высшего образования

- программа специалитета

КОД Наименование ОП: 31.05.01 Лечебное дело

Повреждения клеток и тканей. Некроз. Апоптоз.

ПОВРЕЖДЕНИЕ (альтерация; от лат. alteratio - изменение) – *изменение структуры клеток, межклеточного пространства, тканей и органов, которое сопровождаются нарушением их жизнедеятельности*

ПРИЧИНЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК

1.Уменьшение кровоснабжения (ишемия)
2. Физические агенты
3. Химические агенты и лекарства
4. Инфекционные агенты
5. Иммунологические реакции
6. Генетические повреждения
7. Дисбаланс питания

Смерть клетки *- конечный результат её повреждения, наиболее распространенное событие в патологии, сопровождающее существование любого типа клетки, главное следствие ишемии (местного малокровия ткани), инфекции, интоксикации, иммунных реакций.*

Это естественное событие в процессе нормального эмбриогенеза, развития лимфоидной ткани, инволюции органа под действием гормонов, а также желанный результат при радиотерапии и химиотерапии рака

ФАКТОРЫ ПАТОГЕНЕЗА НЕОБРАТИМОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ ПРИ ГИПОКСИИ

1. *Уменьшение содержания фосфолипидов в клеточной мембране*
2. *Повреждение цитоскелета (активизация протеаз)*
3. *Появление высокотоксичных свободных радикалов кислорода*

Механизмы повреждения и смерти клетки

1. Генерация активных форм кислорода

2. Нарушение гомеостаза кальция

3. Истощение АФТ

4. Потеря избирательной проницаемости плазматической мембраны

НЕКРОЗ (от греч. nekros - мертвый) – *омертвение, гибель клеток и тканей в живом организме; при этом их жизнедеятельность полностью прекращается*

НЕКРОЗ КЛЕТКИ – *наиболее распространенный тип смерти клетки при экзогенных воздействиях. Он проявляется резким набуханием или разрушением клетки, денатурацией или коагуляцией цитоплазматических белков, разрушением клеточных органелл*

ФАКТОРЫ ПАТОГЕНЕЗА НЕОБРАТИМОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ ПРИ ГИПОКСИИ

1. Уменьшение содержания фосфолипидов в клеточной мембране
2. Повреждение цитоскелета (активация протеаз)
3. Появление высокотоксичных свободных радикалов кислорода

Механизмы повреждения и смерти клетки

1. Генерация активных форм кислорода
2. Нарушение гомеостаза кальция
3. Истощение АФТ
4. Потеря избирательной проницаемости плазматической мембраны

Виды повреждения клетки

1. Ишемическое и гипоксическое
2. Вызванное свободными радикалами кислорода
3. Токсическое

Морфологические проявления патологии клетки

1. Изменения нормальных компонентов клетки – цитозоля, ядра, органелл, специализированных структур, включений, плазмолеммы (структуры, размеров, числа)

2. Появление патологических, не встречающихся в норме, структур

Последствия повышения концентрации кальция внутри клетки

1. Повреждение клеточной мембраны (активация фосфолипаз)
2. Разрушение плазмолеммы и белков цитоскелета (активация протеаз)
3. Истощение запасов АТФ (активация АТФаз)
4. Фрагментация хроматина (активация эндонуклеаз)

Факторы патогенеза необратимого повреждения клетки при гипоксии

1. Уменьшение содержания фосфолипидов в клеточной мембране
2. Повреждение цитоскелета (активизация протеаз)
3. Появление высокотоксичных свободных радикалов кислорода

ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТКИ ПРИ НАКОПЛЕНИИ Ca^{2+}

Некроз *представляет собой спектр морфологических изменений, которые развиваются вслед за смертью клетки в живой ткани. Это результат разрушающего действия ферментов на летально поврежденную клетку. Развиваются два конкурирующих процесса: ферментное переваривание клетки и денатурация белков. В зависимости о того происходит денатурация белков или ферментное переваривание развивается коагуляционный или колликвационный (разжижающий) некроз.*

Этиологические факторы некроза

- Травматический
- Тосический
- Трофоневротический
- Аллергический
- Сосудистый

Механизм действия этиологического фактора некроза

- Прямой
- Непрямой

ВИДЫ НЕКРОЗА

Непрямой некроз возникает в результате нарушений функций различных систем.

Выделяют некроз:

Сосудистый, который связан с абсолютной или относительной недостаточностью циркуляции крови в кровеносных или в лимфатических сосудах.

Трофоневротический, развивающийся при нарушении иннервации тканей при заболеваниях центральной и периферической нервной системы (пролежни).

Аллергический некроз является результатом иммунного цитолиза тканей при реакциях гиперчувствительности немедленного и замедленного типа.

ВИДЫ НЕКРОЗА

Прямой некроз возникает при непосредственном действии повреждающего фактора и может быть:

- ***травматическим***, возникающим в результате прямого действия на ткань физических и химических факторов;
- ***токсическим***, при действии на ткани токсических факторов бактериальной и другой природы.

Диагностика ранних стадий некроза

1. У секционного стола
   - А. проба с тетразолием
   - Б. проба с теллуритом калия
2. Методами световой микроскопии
3. Методом электронной микроскопии

КЛИНИКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ НЕКРОЗА

1. Коагуляционный
2. Колликвивационный
3. Гангренозный (гангрена)
4. Казеозный
5. Жировой
6. Инфаркт - очаг омертвения (некроза), возникающий вследствие прекращения притока крови (циркуляторный некроз)

ИСХОДЫ НЕКРОЗА

Благоприятные

- *организация*
- *инкапсуляция*
- *петрификация*
- *оссификация*
- *образование кисты*

Неблагоприятные

- *гнойное расплавление*

Апоптоз – генетически запрограммированная смерть клеток в живом организме

Роль белка p53 в репарации ДНК и апоптозе при повреждении ДНК

ЗНАЧЕНИЕ АПОПТОЗА ДЛЯ ОРГАНИЗМА

1. Удаление клеток в процессе эмбриогенеза
2. Гормон-зависимая инволюция клеток у взрослых индивидуумов
3. Уничтожение клеток в пролиферирующих клеточных популяциях
4. Смерть клеток в опухолях
5. Смерть аутореактивных клонов Т-лимфоцитов
6. Патологическая атрофия гормон-зависимых тканей
7. Патологическая атрофия паренхиматозных органов
8. Смерть клеток при отторжении трансплантата
9. Гибель клеток при вирусных заболеваниях
10. Смерть клеток при слабых раздражающих воздействиях

Состояния, при которых характерен апоптоз

1. Эмбриогенез
2. Атрофия (физиологическая или при патологии)
3. Спонтанная гибель клеток в опухолях
4. Вирусные инфекции (вирусный гепатит, желтая лихорадка)
5. Гибель клеток в результате действия цитотоксических Т-лимфоцитов (хронический активный гепатит, реакция отторжения трансплантата)
6. Ионизирующая радиация и химиотерапия в дозах, не достаточных для развития тотального некроза
7. Клональная селекция в иммунной системе

СТАДИИ АПОПТОЗА

I. 1. *Маргинация и конденсация ядерного хроматина.*

2. *Инвагинация ядерной мембраны*

3. *Фрагментация ядра*

4. *Сокращение цитозоля и агрегация цитоплазматических органелл*

5. *Образование и отделение окруженных мембраной клеточных и ядерных фрагментов апоптозных тел*

II. *Фагоцитоз апоптозных тел окружающими клетками (эпителиальными, миоэпителиальными, макрофагами и др.)*

ПРИЗНАКИ АПОПТОЗА

1. Конденсация хроматина
2. Нарушение объема и размера клеток
3. Фагоцитоз апоптозных телец
4. Зависимость от активации генов
5. Регуляторная роль генов в индукции апоптоза

Значение апоптоза для организма

- Удаление клеток в процессе эмбриогенеза
- Гормон – зависимая инволюция клеток у взрослых индивидуумов
- Уничтожение клеток в пролиферирующих клеточных популяциях
- Смерть клеток в опухолях
- Смерть аутореактивных клонов Т–лимфоцитов
- Патологическая атрофия гормон–зависимых тканей
- Патологическая атрофия паренхиматозных органов
- Смерть клеток при вирусных заболеваниях
- Смерть клеток при слабых раздражающих воздействиях

Сеченовский Университет
наук о жизни

Институт клинической морфологии и цифровой патологии

Курс «Общая патология»

Занятие № 1

Патологическая анатомия необратимого повреждения (смерти) клеток, тканей, органов. Некроз. Апоптоз

Электронограммы по теме занятия

- Миокард в зоне ишемии. *Электронограмма*
- Апоптозное тельце (тельце Каунсильмена) при вирусном гепатите В. *Электронограмма*

Микропрепараты по теме занятия

- Исчезновение гликогена из клеток в зоне ишемии миокарда. *Микропрепарат (ШИК-реакция)*
- Некроз и апоптоз лимфоцитов фолликулов селезёнки при возвратном тифе. *Микропрепарат (гематоксилин и эозин)*
- Некроз эпителия извитых канальцев почки. *Микропрепарат (гематоксилин и эозин)*
- Ишемический инфаркт почки. *Микропрепарат (гематоксилин и эозин)*
- Апоптозное тельце (тельце Каунсильмена) при вирусном гепатите В. *Микропрепарат (гематоксилин и эозин)*

Макропрепараты по теме занятия

- Ишемический инфаркт селезёнки. *Макропрепарат*
- Ишемический инфаркт (серое размягчение) и псевдокиста головного мозга. *Макропрепарат*
- Казеозный некроз лимфатических узлов при туберкулёзе. *Макропрепарат*
- Атеросклеротическая гангрена левой стопы. *Макропрепарат*
- Гангрена тонкой кишки. *Макропрепарат*
- Петрификаты в легком. *Макропрепарат*

Некроз (от греч. necrosis, мёртвый) — гибель внутриклеточных структур, клеток, тканей или части органов в живом организме при повреждении.

Пять наиболее значимых механизмов в патогенезе **некроза**:

1) дефицит АТФ;
2) генерация активных форм кислорода;
3) нарушение кальциевого гомеостаза;
4) денатурация белков;
5) потеря селективной проницаемости клеточных мембран.

Стадии **некроза**:

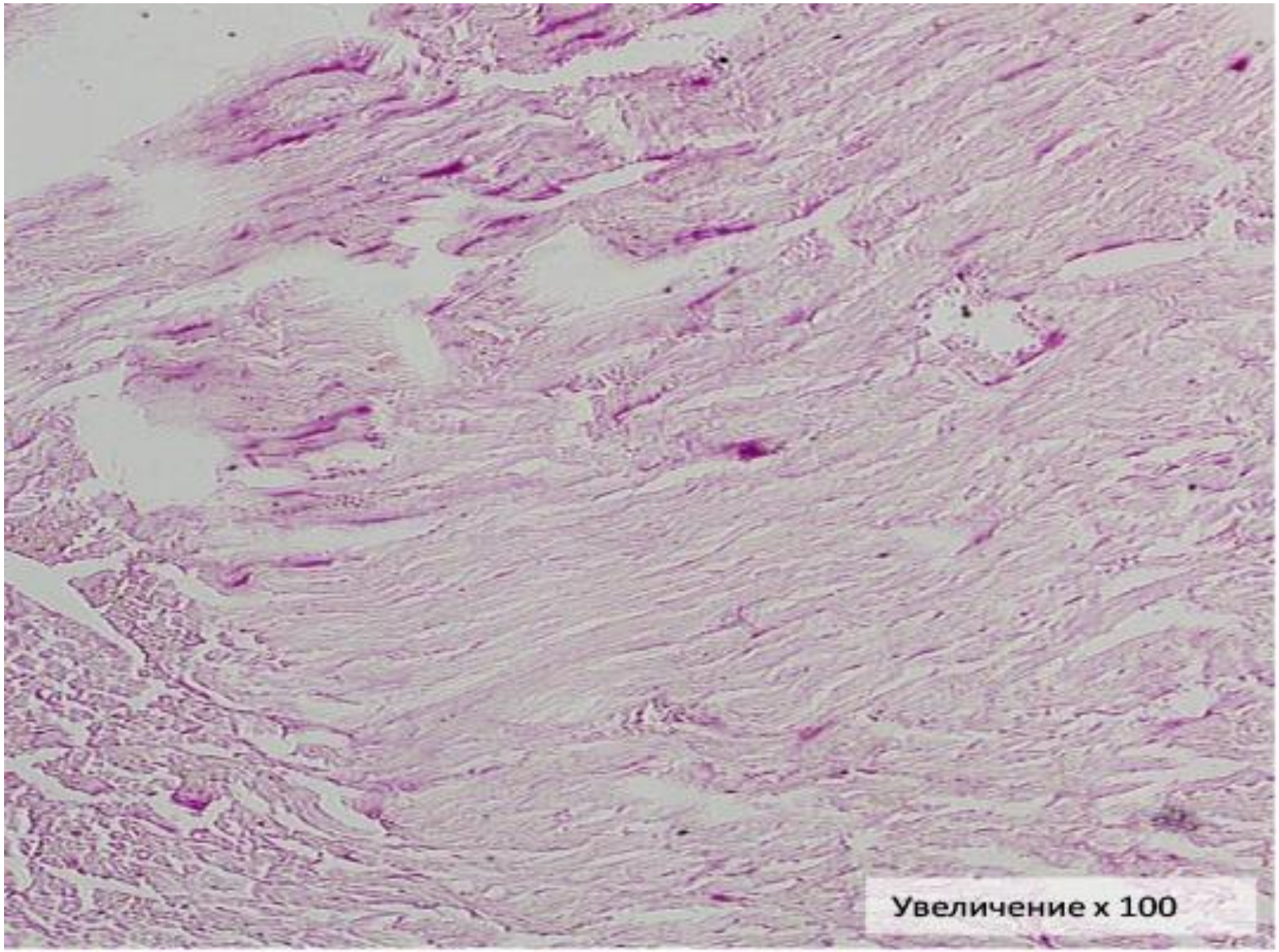
1. Паранекроз — изменения, подобные некротическим, но обратимые.
2. Некробиоз — необратимые дистрофические изменения, характеризующиеся преобладанием катаболических процессов над анаболическими.
3. Аутолиз — разложение и расплавление мёртвого субстрата ткани под влиянием гидролитических ферментов.

Схема. Классификация видов некроза по этиологии и механизмам действия

По этиологии	По механизму действия
• травматический	Прямой
• токсический	
• аллергический	Непрямой
• сосудистый	
• трофоневротический	

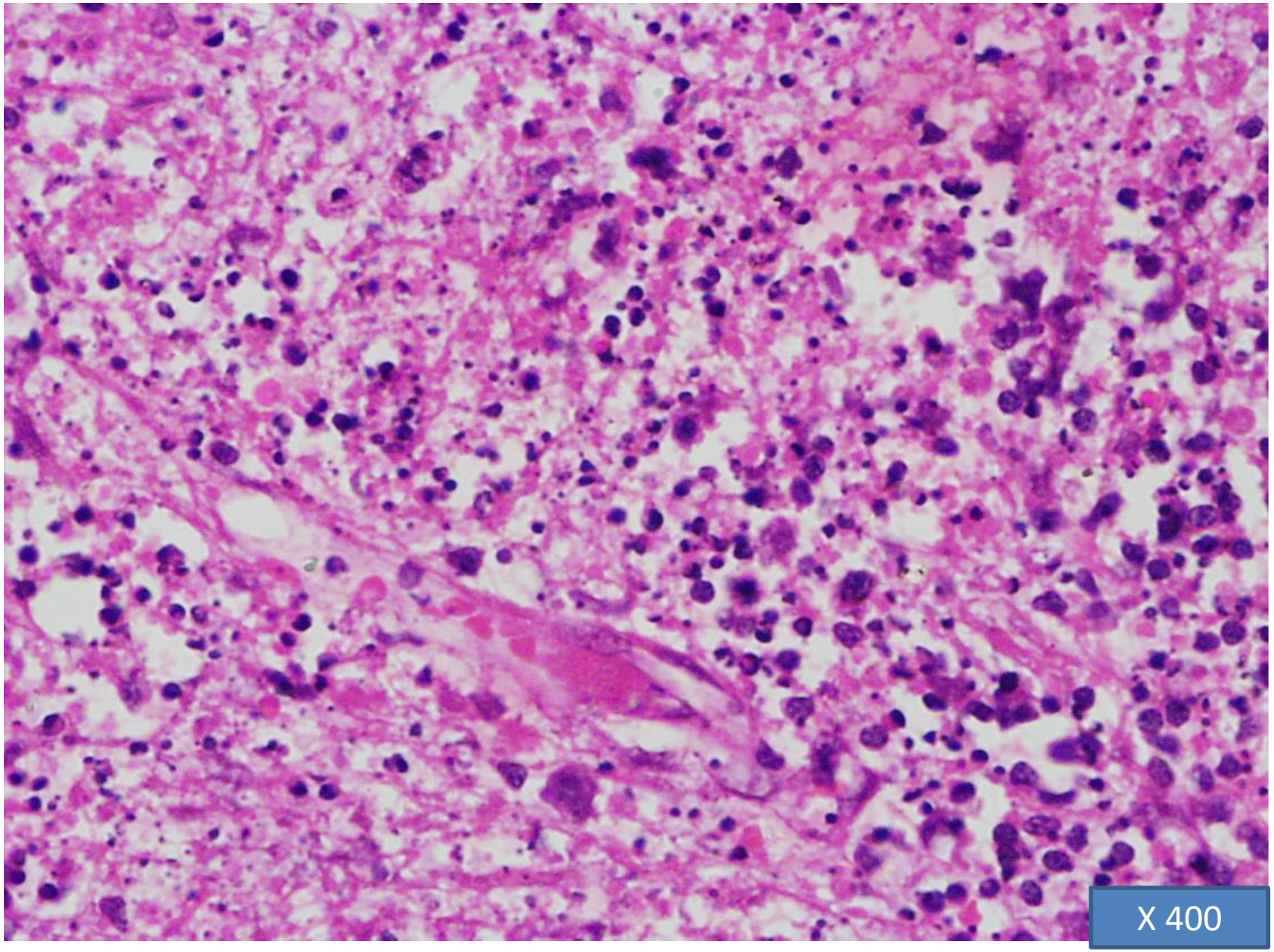
Микроскопические признаки **некроза**:

- изменения ядер — кариопикноз (сморщивание), кариорексис (распад на глыбки) и кариолизис (растворение);
- изменения цитоплазмы — плазмокоагуляция, плазморексис и плазмолизис;
- разрушение волокон стромы (фибриноидный некроз, эластолиз), нервных окончаний.



Исчезновение гликогена из клеток в зоне ишемии миокарда.
Микропрепарат (ШИК-реакция)

Миокард в зоне ишемии.
Электронограмма



Некроз и апоптоз лимфоцитов фолликулов селезёнки при возвратном тифе.
Микропрепарат (гематоксилин и эозин)

Схема. Морфогенез некротического нефроза и патогенез острой почечной недостаточности при шоке

Шок любой этиологии, выброс катехоламинов

↓

Ишемизация коркового вещества почек

↓

Нарушение внутрипочечного лимфооттока, отек интерстиция

↓

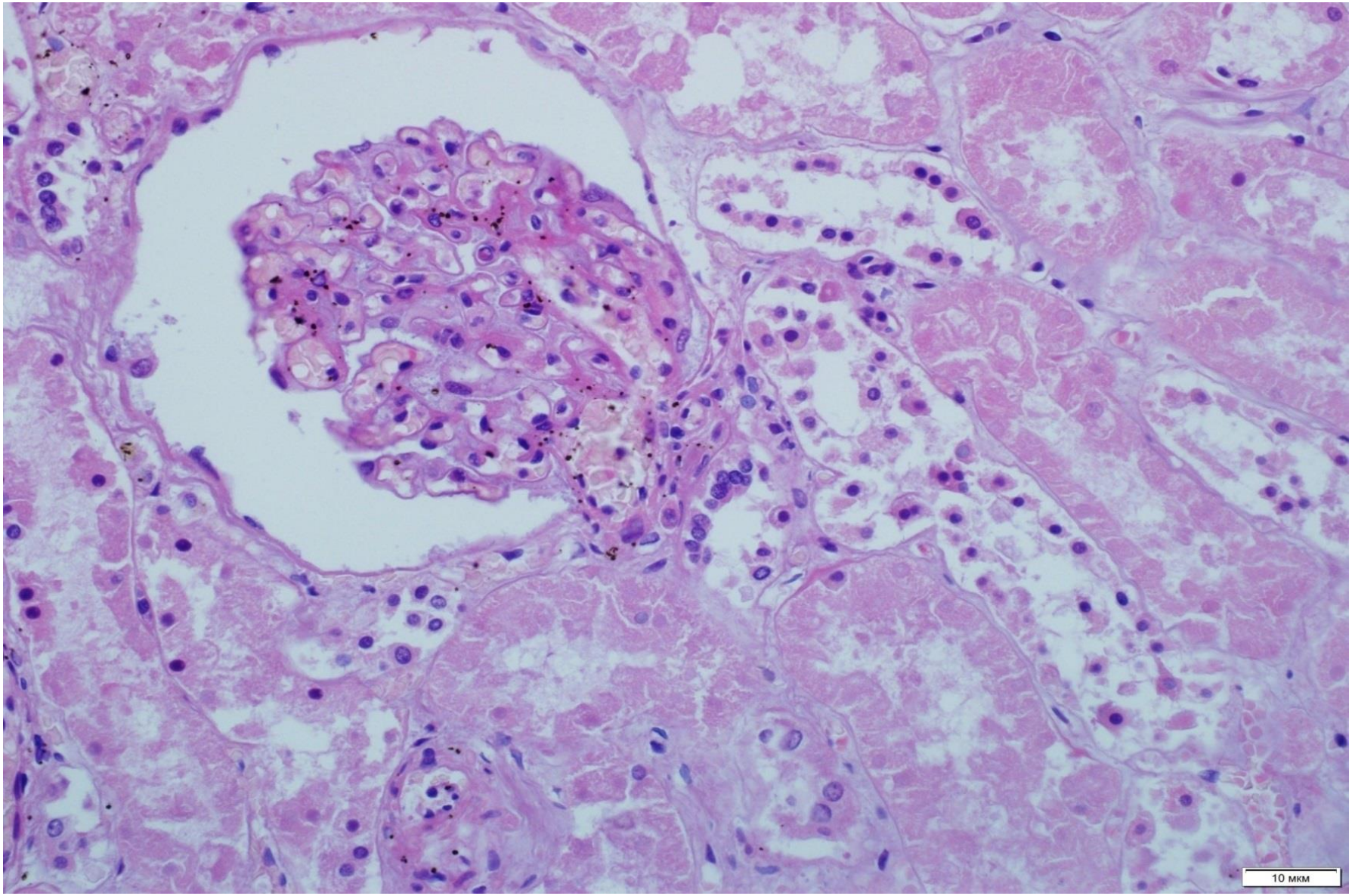
Разрыв базальной мембраны канальцев — тубулорексис

↓

Нарушение внутрипочечной гемодинамики

↓

Некроз эпителия канальцев (преимущественно проксимальных)



Некроз эпителия извитых канальцев почки.
Микропрепарат (гематоксилин и эозин)

Клинико-морфологические формы некроза

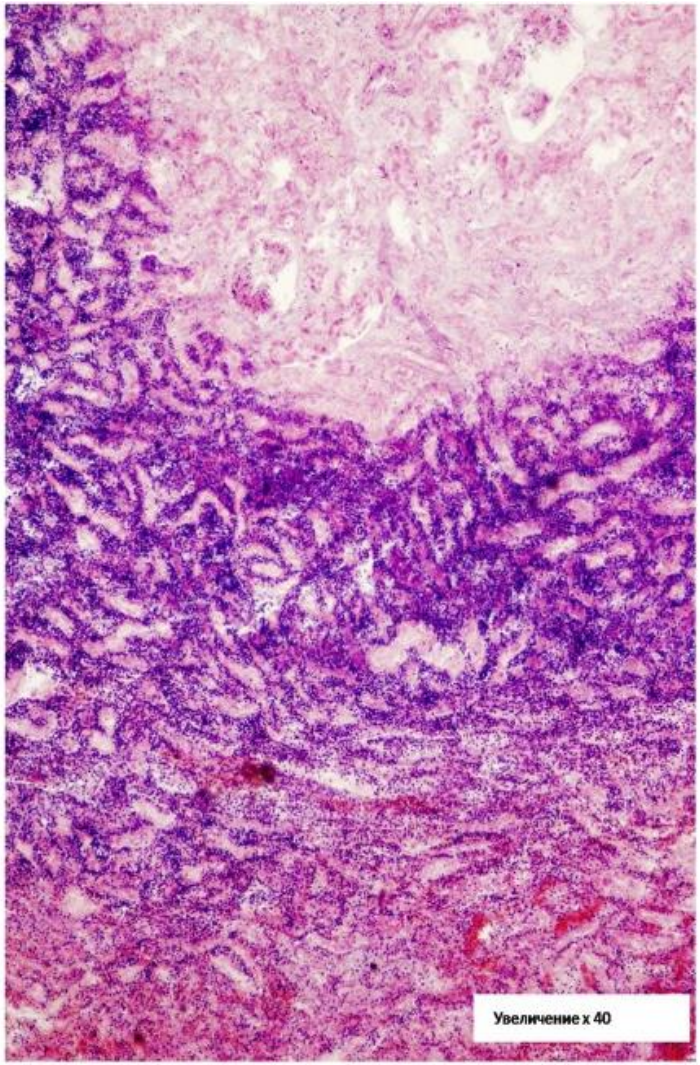
1. Коагуляционный некроз.
2. Колликвационный некроз.
3. Гангрена.
4. Секвестр — участок мёртвой ткани, не подвергшийся аутолизу и свободно располагающийся среди сохранившихся тканей.
5. Инфаркт — сосудистый (циркуляторный) некроз, возникающий в результате острого нарушения кровообращения органа или его части и развития ишемии ткани.

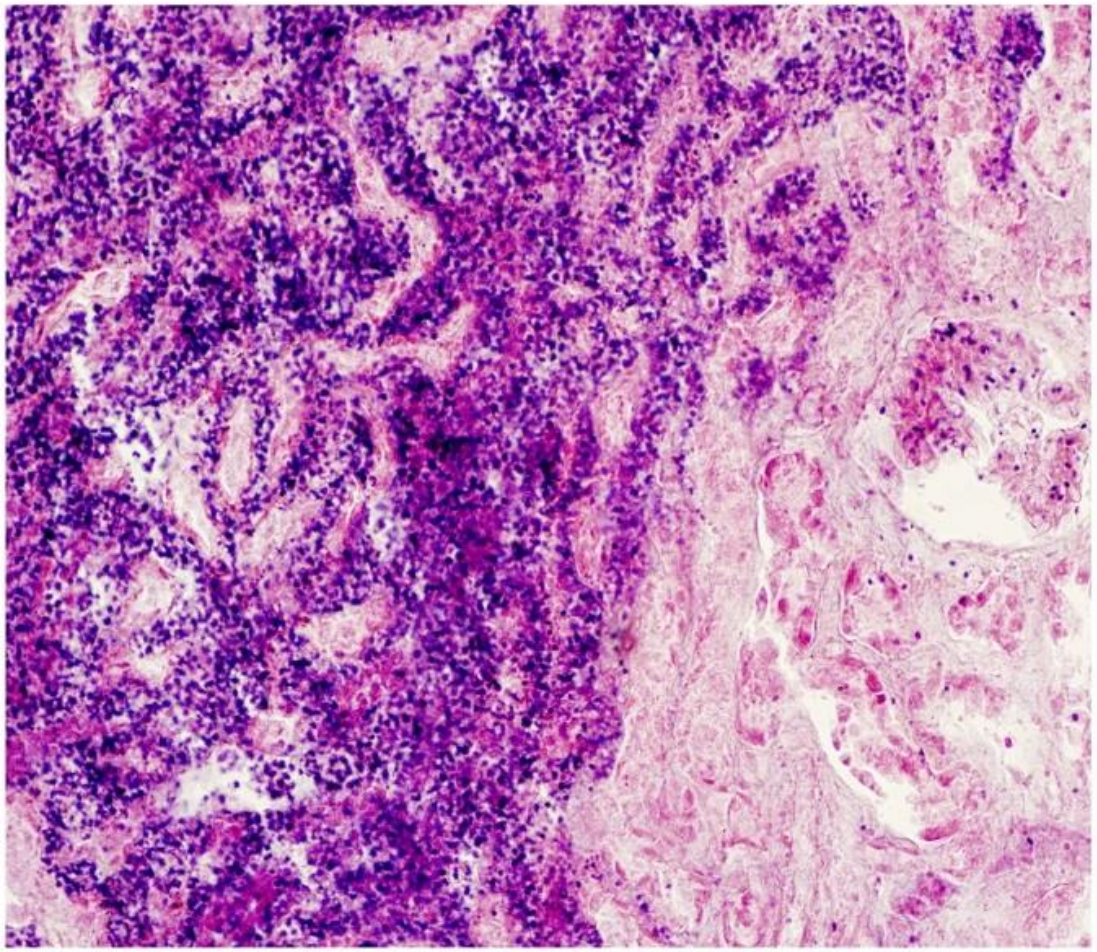
Классификация **инфарктов**:

1. По форме: неправильной и клиновидной формы.
2. По виду: белый, геморрагический, белый с геморрагическим венчиком.

Ишемический инфаркт селезёнки.
Макропрепарат

Ишемический инфаркт (серое размягчение) и псевдокиста головного мозга.
Макропрепарат





Ишемический инфаркт почки.
Микропрепарат (гематоксилин и эозин)

Коагуляционный некроз

Погибшая ткань сухая, плотной консистенции.

Примеры коагуляционного некроза:

- фибриноидный (стенки артерий при гипертонической болезни, ревматических заболеваниях);
- казеозный (при туберкулёзе);
- жировой;
- восковидный (некроз мышц при инфекционных заболеваниях тяжелого течения).

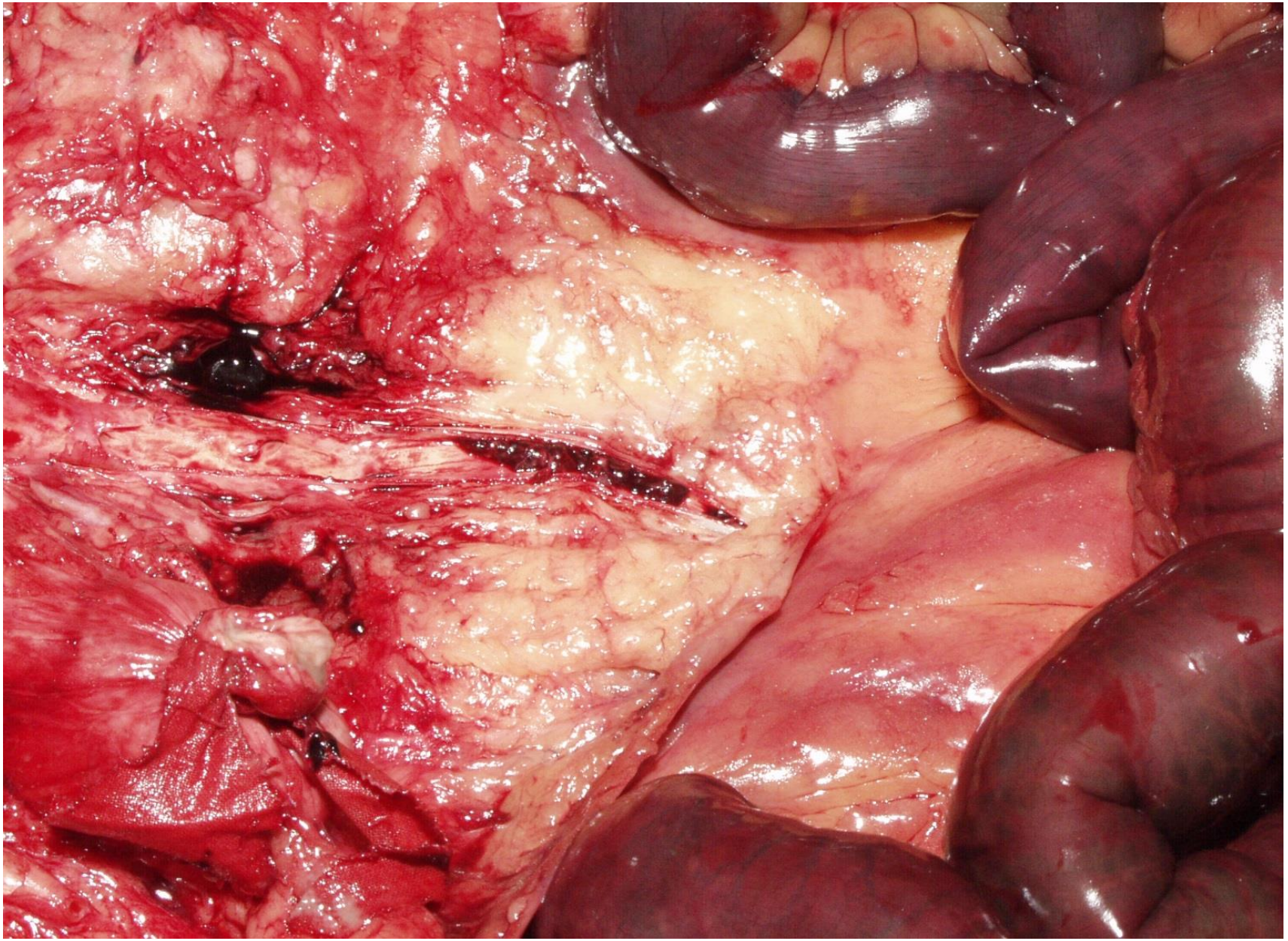
Казеозный некроз лимфатических узлов при туберкулёзе
Макропрепарат

Гангрена (от греч. gangraena — пожар) — некроз тканей, соприкасающихся с внешней средой.

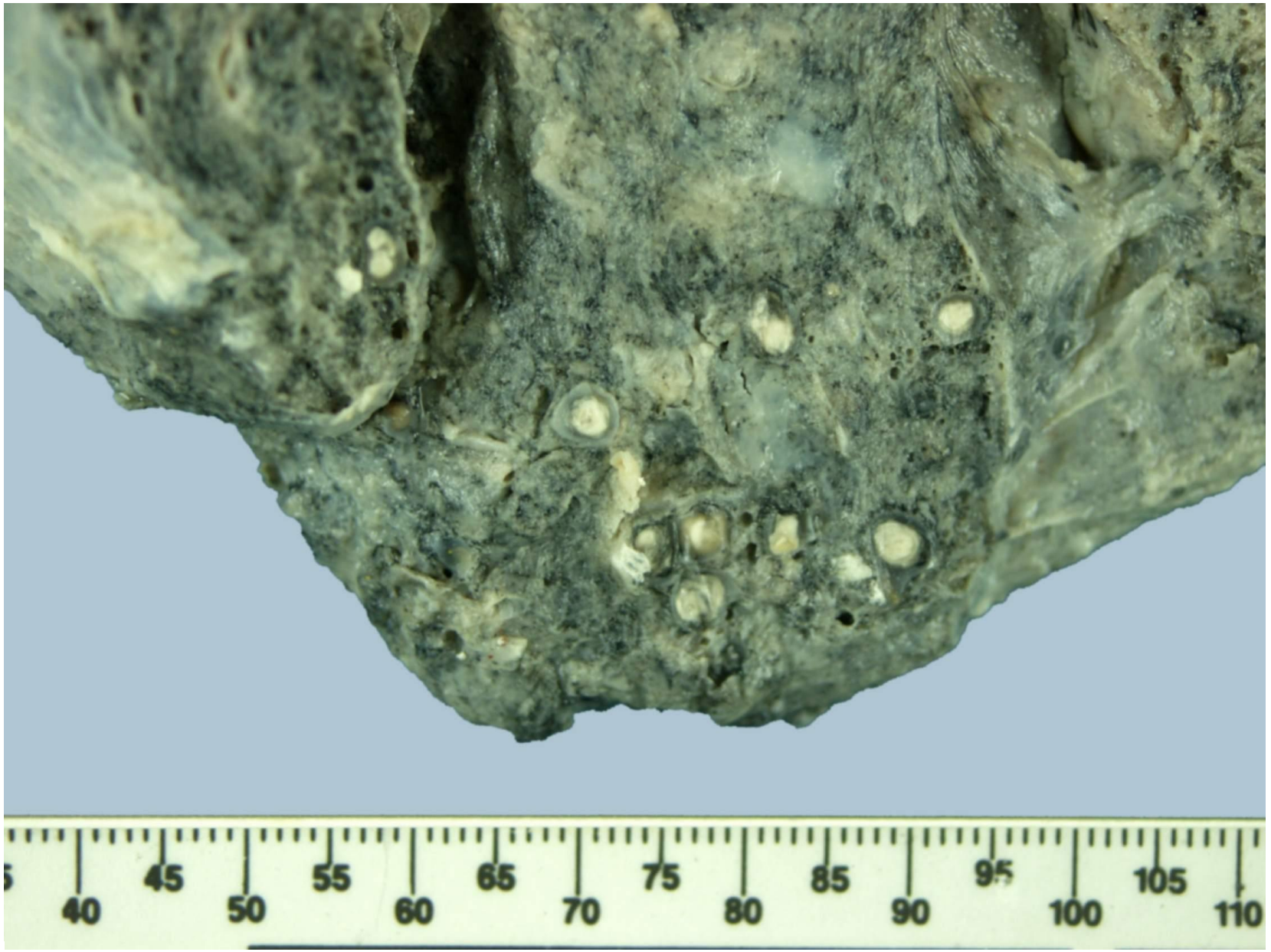
Классификация **гангрены**:

- сухая;
- влажная (при инфицировании некротизированной ткани);
- пролежень - некроз мягких тканей в результате постоянного давления, местных нарушений кровообращения и нервной трофики.

Атеросклеротическая гангрена левой стопы.
Макропрепарат



Гангрена тонкой кишки.
Макропрепарат



Петрификаты в лёгком.
Макропрепарат

Апоптоз (от греч. apoptosis — «опадание») — основной вид генетически запрограммированной гибели отдельных клеток организма.

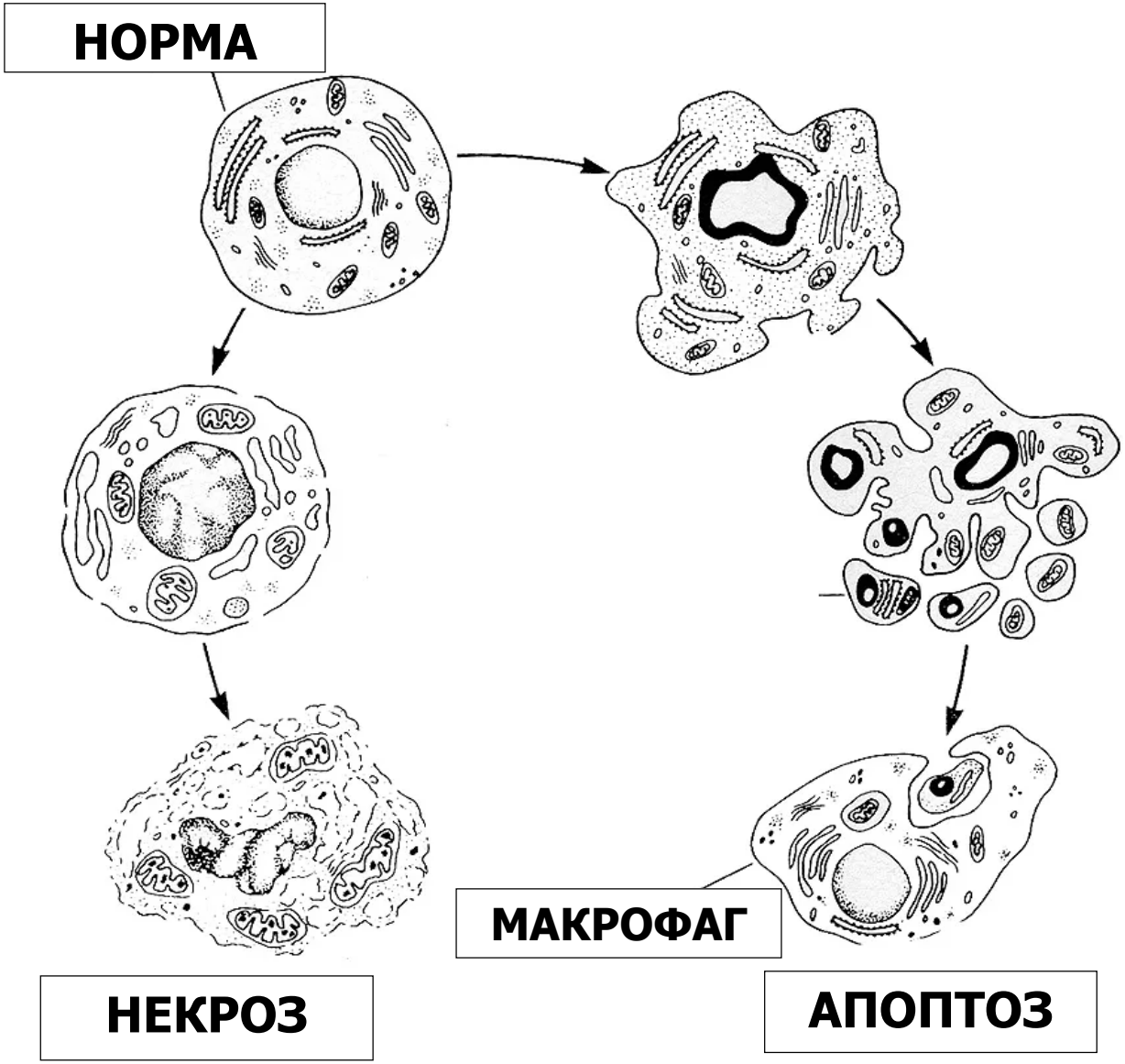
Апоптоз играет важную роль в:

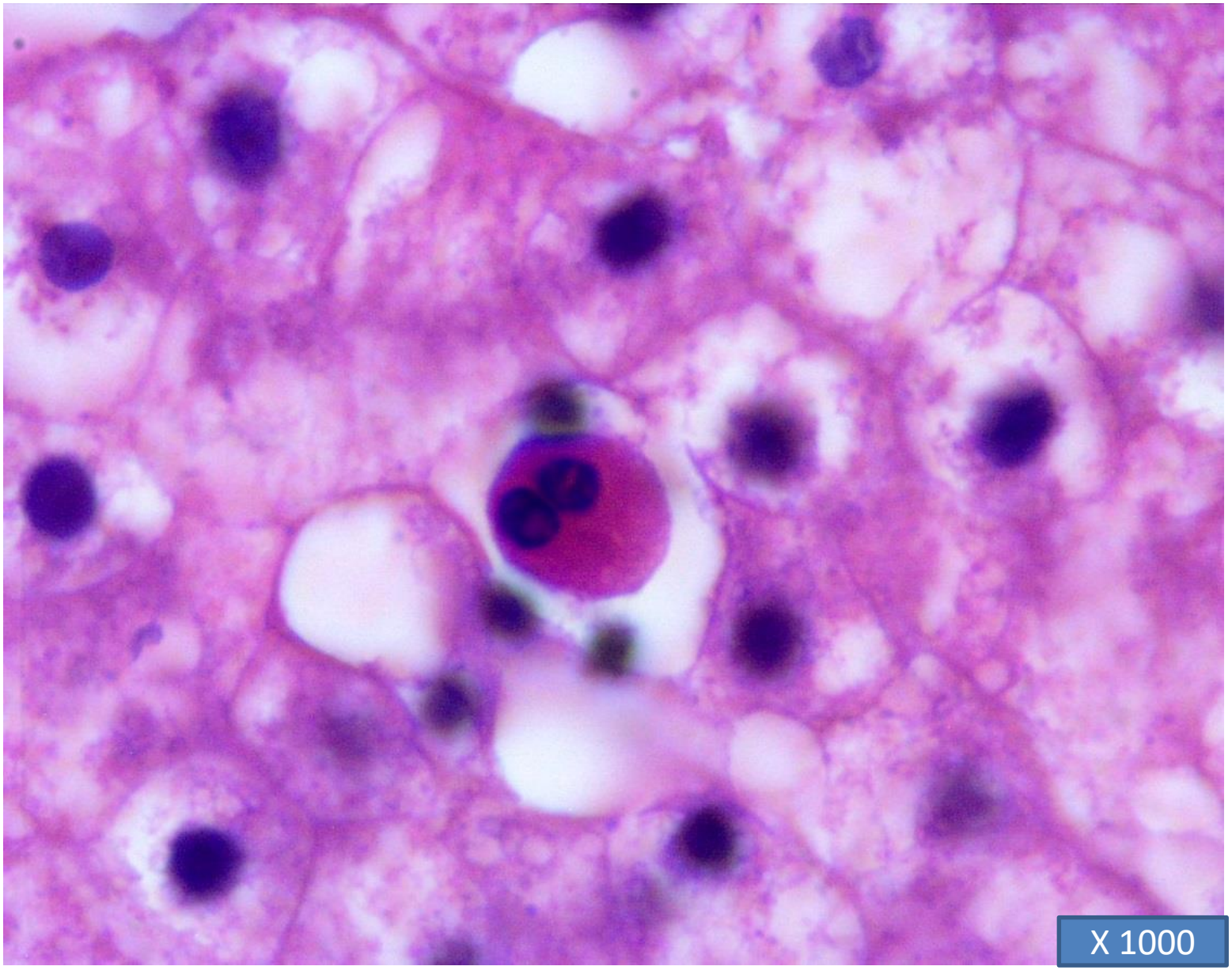
- морфогенетических процессах;
- регуляции численности и качества клеток на протяжении всего онтогенетического развития организма;
- поддержании тканевого гомеостаза;
- элиминации поврежденных клеток и клеток с генетическими мутациями;
- предотвращении аутоиммунных реакций.

Фазы развития **апоптоза**:

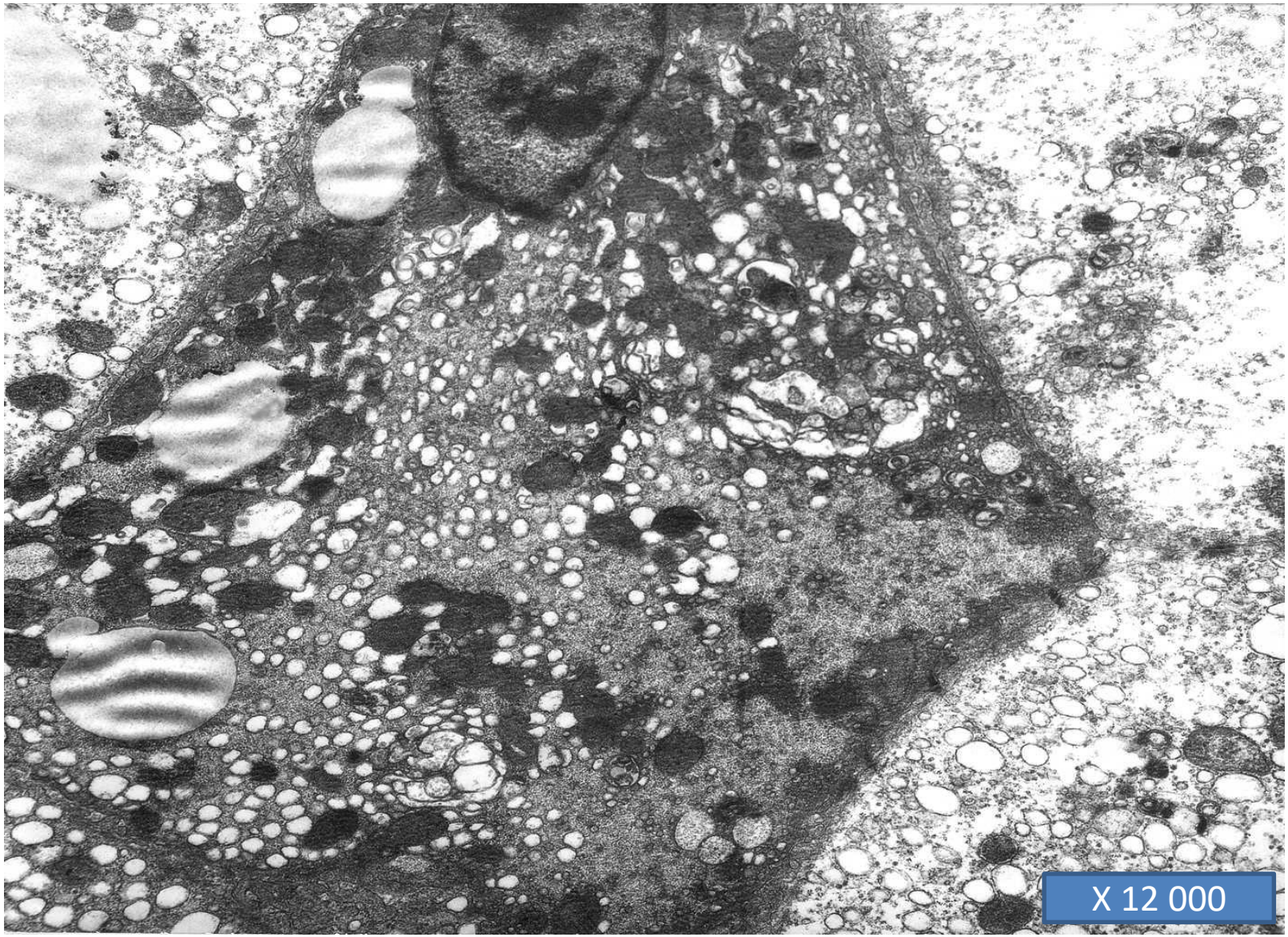
- сигнальная;
- эффекторная;
- деструкции.

Схема. Сравнительная характеристика некроза и апоптоза





Апоптозное тельце (тельце Каунсильмена) при вирусном гепатите В.
Микропрепарат (гематоксилин и эозин)



Апоптозное тельце (тельце Каунсильмена) при вирусном гепатите В.
Электронограмма

Задача № 1

У больного 72 лет, страдавшего атеросклерозом, развилось острое нарушение мозгового кровообращения в результате образования тромба в левой средней мозговой артерии. Смерть наступила от отёка головного мозга. На секции в 1-м сегменте лёгкого обнаружен петрификат.

Вопросы

1. Опишите макроскопическую картину изменений, развившихся в левом полушарии головного мозга у больного.

2. Назовите клинико-морфологическую форму этого процесса и укажите, какова его этиология?

3. Как можно определить вид процесса, развившегося в головном мозге в зависимости от механизма действия этиологического фактора?

4. Какие морфологические изменения могли бы развиться в ткани головного мозга при благоприятном исходе этого процесса?

5. Что такое петрификат, обнаруженный в лёгком больного и как он образовался?

Задача № 2

Больной атеросклерозом с поражением аорты и мезентериальных артерий поступил в хирургическое отделение клиники по поводу кишечной непроходимости с картиной «острого живота». При оперативном вмешательстве обнаружена петля тонкой кишки с выраженными некротическими изменениями.

Вопросы

1. Опишите макроскопические изменения, развившиеся в тонкой кишке.
2. Какая это клинико-морфологическая форма некроза?
3. Какая её разновидность развилась в кишке?
4. Какой это этиологический вид некроза?
5. Какие основные причины могут привести к развитию таких изменений в кишке при атеросклерозе?

Задача № 3

Мужчина, 35 лет, в автомобильной катастрофе получил закрытый перелом бедра. Через 10 часов был доставлен в больницу с резко выраженным малокровием, болевым шоком. Еще через 2 часа умер от острой почечной недостаточности (ОПН).

Вопросы

1. Назовите изменения в почках, обусловившие развитие ОПН.
2. Назовите причину возникновения патологии.
3. Назовите вид некроза в зависимости от механизма действия патогенного фактора.
4. Опишите микроскопическую картину почек.
5. Укажите возможные изменения базальной мембраны канальцев.

Сеченовский Университет
наук о жизни

Институт клинической морфологии и цифровой патологии

Курс «Общая патология»

Занятие № 2

Патологическая анатомия накопления метаболитов в паренхиме и строме паренхиматозных органов, стенках сосудов. Паренхиматозные и стромально-сосудистые дистрофии

Электронограммы по теме занятия

- Гиалиново-капельная дистрофия - белковые «гиалиновые» капли в эпителии извитых канальцев. *Электронограмма*
- Баллонная дистрофия гепатоцита при вирусном гепатите В. *Электронограмма*
- Жировая дистрофия кардиомиоцита*. Электронограмма*
- Мукоидное набухание соединительной ткани (эндокарда клапана сердца при ревматической лихорадке). *Электронограмма*
- Фибриноидное набухание соединительной ткани. *Электронограмма*
- Липоидоз аорты. *Электронограмма*

Микропрепараты по теме занятия

- Зернистая дистрофия эпителия проксимальных и дистальных канальцев почки. *Микропрепарат (гематоксилин и эозин)*
- Гиалиново-капельная дистрофия эпителия проксимальных и дистальных канальцев почки. *Микропрепарат (гематоксилин и эозин)*
- Гидропическая дистрофия эпителия проксимальных и дистальных канальцев почки. *Микропрепарат (гематоксилин и эозин)*
- Жировая дистрофия печени. *Микропрепарат (гематоксилин и эозин; судан III)*
- Жировая дистрофия миокарда. *Микропрепарат (судан III)*
- Мукоидное набухание эндокарда клапана сердца при ревматической лихорадке. *Микропрепарат (толуидиновый синий)*
- Гиалиноз сосудов селезенки. *Микропрепарат (гематоксилин и эозин)*
- Ожирение сердца. *Микропрепарат (гематоксилин и эозин)*
- Липоидоз аорты. *Микропрепарат (гематоксилин и эозин; судан III)*

Макропрепараты по теме занятия

- Мутное набухание почки. *Макропрепарат*
- Жировая дистрофия печени (стеатоз печени, жировой гепатоз, «гусиная печень»). *Макропрепарат*
- Жировая дистрофия миокарда («тигровое сердце»). *Макропрепарат*
- Гиалиноз створок сердечных клапанов при ревматических пороках сердца. *Макропрепарат*
- Артериолосклеротический нефросклероз (нефроцирроз; первично-сморщенная почка). *Макропрепарат*
- Атеросклероз аорты: жировые пятна и полоски, атеросклеротические бляшки. *Макропрепарат*
- Ожирение сердца. *Макропрепарат*

Дистрофия — патологический процесс, в основе которого лежит нарушение тканевого и/или клеточного метаболизма, ведущее к структурным изменениям.

В зависимости **от вида нарушенного обмена веществ дистрофии** могут быть:

1. Белковыми (диспротеинозы).
2. Жировыми (липидозы).
3. Углеводными.
4. Минеральными.
5. Гидропическими (водными).
6. Смешанными.

В зависимости **от локализации дистрофии** могут быть:

1. Паренхиматозными.
2. Стромально-сосудистыми.
3. Смешанными.

Схема. Морфогенетические механизмы развития дистрофий

Механизм	Описание
Инфильтрация	накопление веществ в связи с избыточным поступлением извне и нарушением метаболизма
Декомпозиция	накопление веществ вследствие нарушения их метаболизма из-за разрушения органелл клетки
Извращенный синтез	синтез веществ, которые в норме не встречаются, или локализация обычных веществ в нетипичном месте
Трансформация	синтез одних веществ вместо других и их накопление в нетипичном месте

Основные проявления **дистрофий**:

- нарушение нормального содержания вещества (увеличение/ накопление, уменьшение);
- изменение физико-химических свойств вещества;
- появление обычных веществ в нетипичных местах;
- появление не встречающихся в норме веществ в клетках, во внеклеточном веществе, стенках сосудов и строме органов

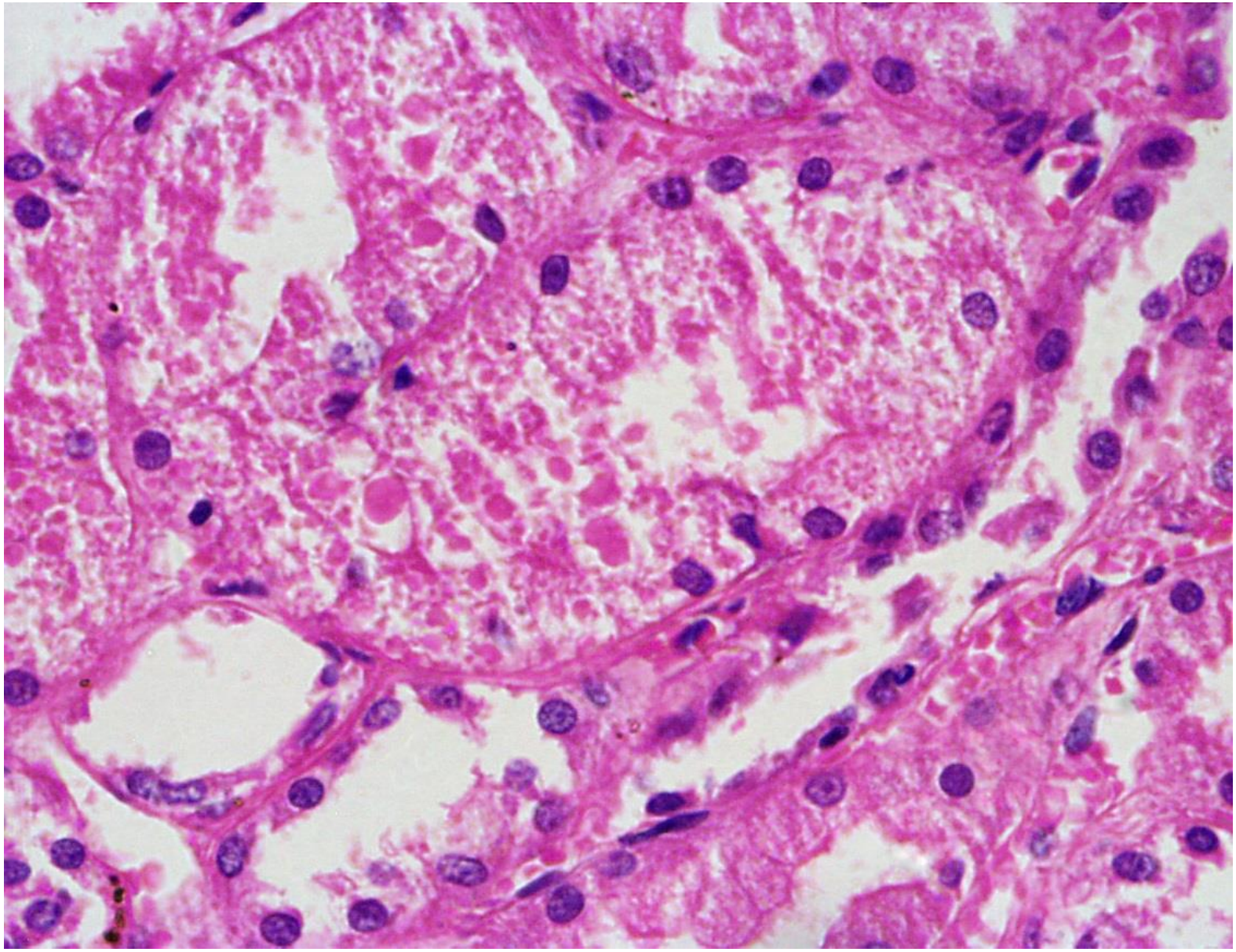
Паренхиматозные белковые дистрофии (диспротеинозы)

Виды:

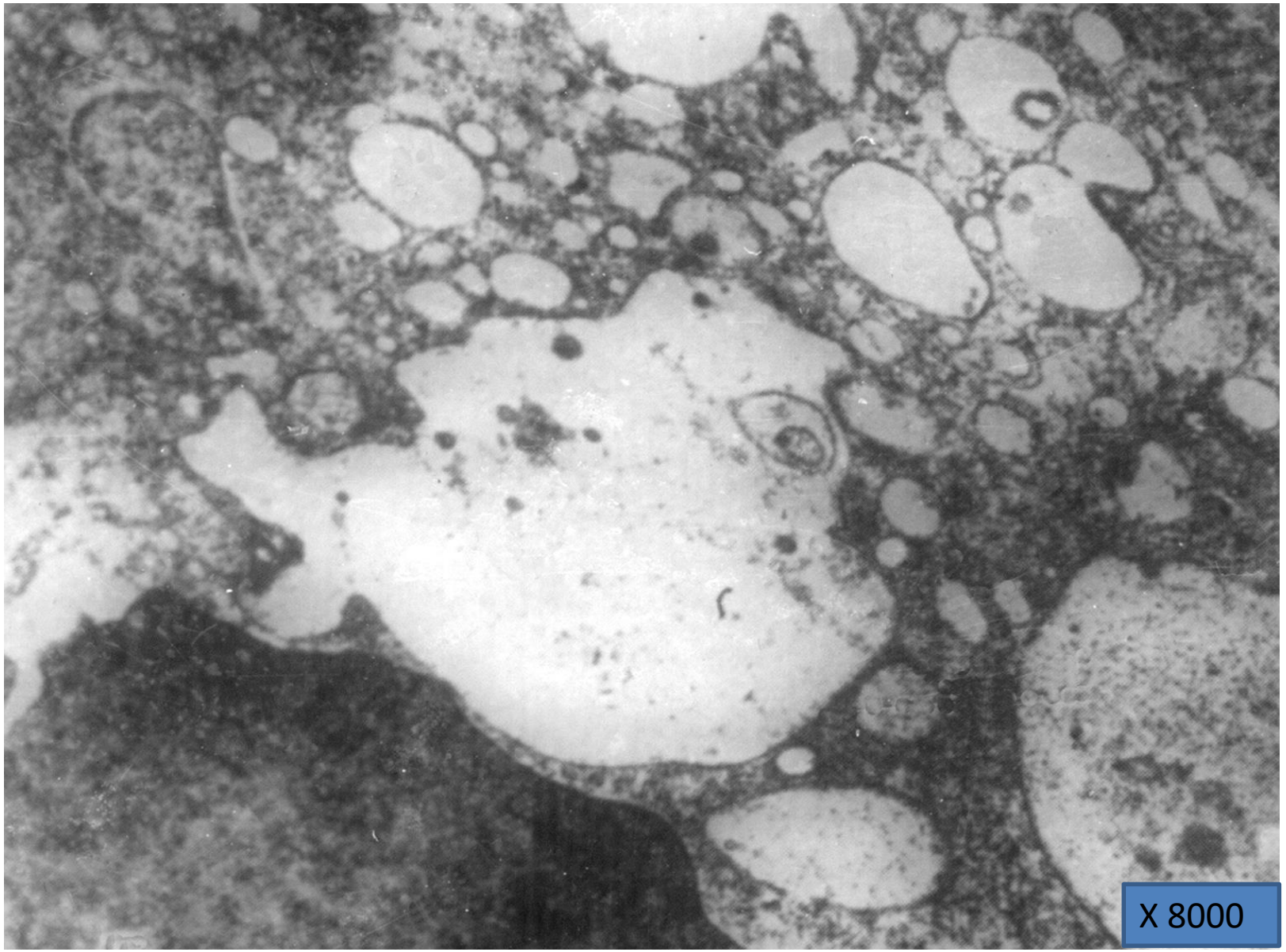
- зернистая;
- гиалиново-капельная;
- гидропическая;
- роговая.

В основе **паренхиматозных диспротеинозов** лежат нарушения физико-химических свойств белков клетки, на начальном этапе обратимая денатурация, и последующая необратимая денатурация и коагуляция белков цитоплазмы с деструкцией ультраструктурных элементов клетки.
Для гидропической дистрофии типично появления в клетке вакуолей, заполненных цитоплазматической жидкостью.

Схема. Морфогенез паренхиматозных диспротеинозов



Гиалиново-капельная дистрофия эпителия канальцев почки.
Микропрепарат (гематоксилин и эозин)



Баллонная дистрофия гепатоцита.
Электронограмма

Паренхиматозные жировые дистрофии

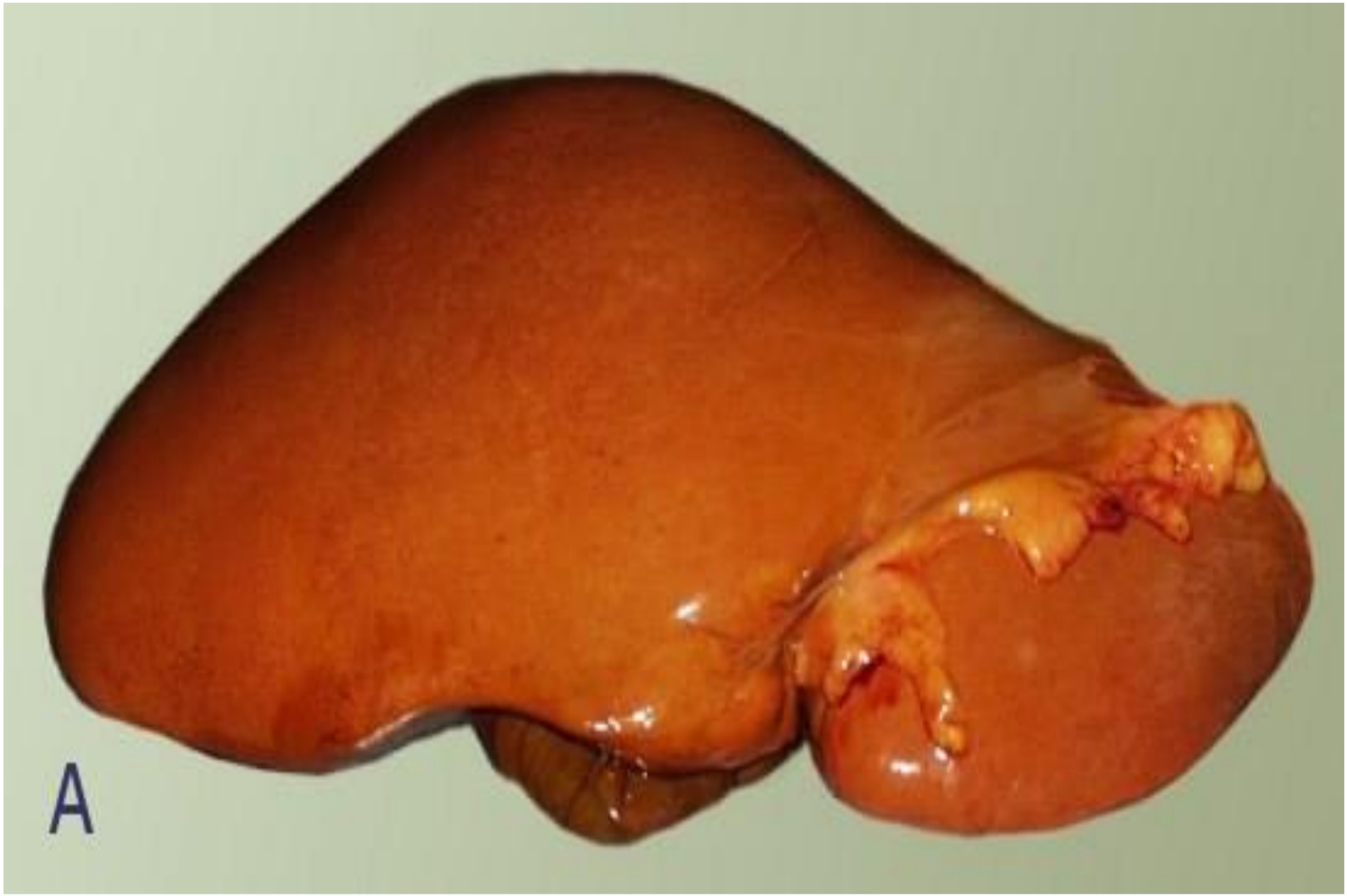
Наиболее часто развиваются в печени (стеатоз, «гусиная печень») и в сердце («тигровое сердце»).

Стеатоз печени

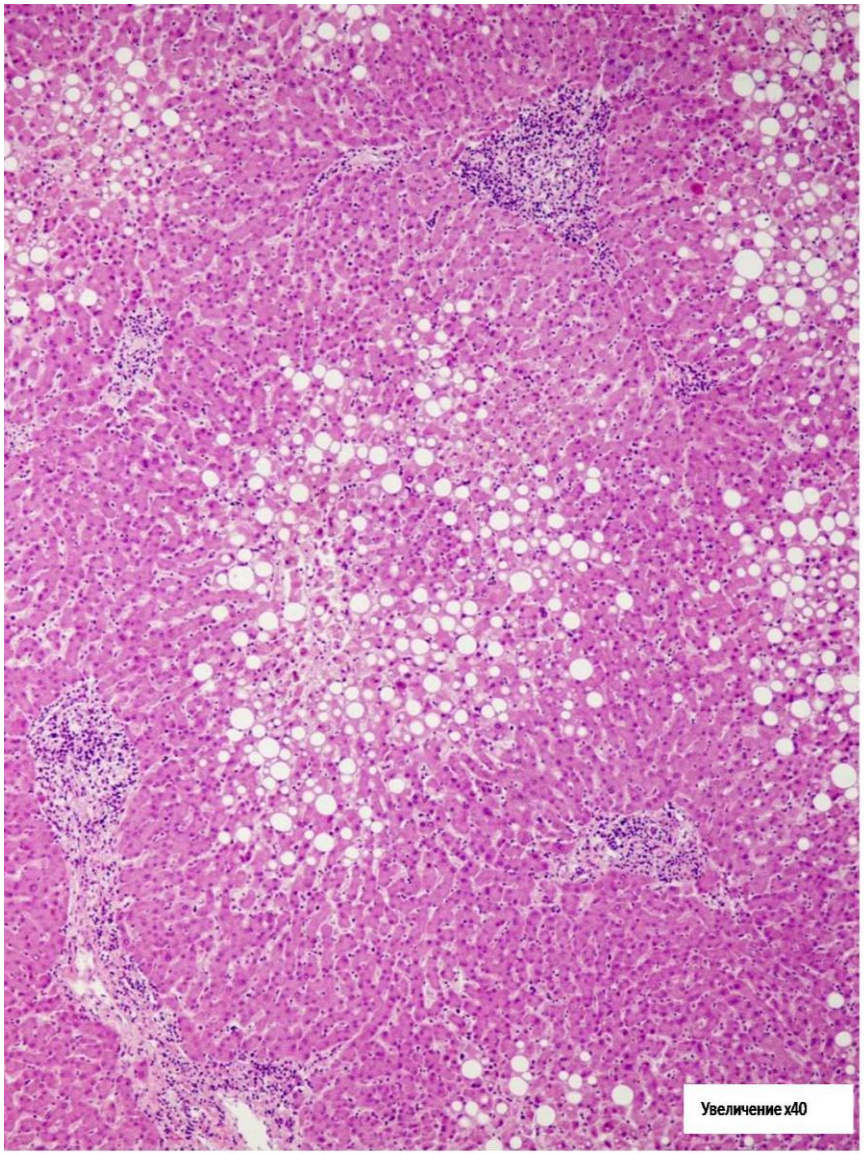
Причины: большое количество жиров в пище, отсутствие транспортных белков, гипоксия, интоксикация, гиперлипидемия.

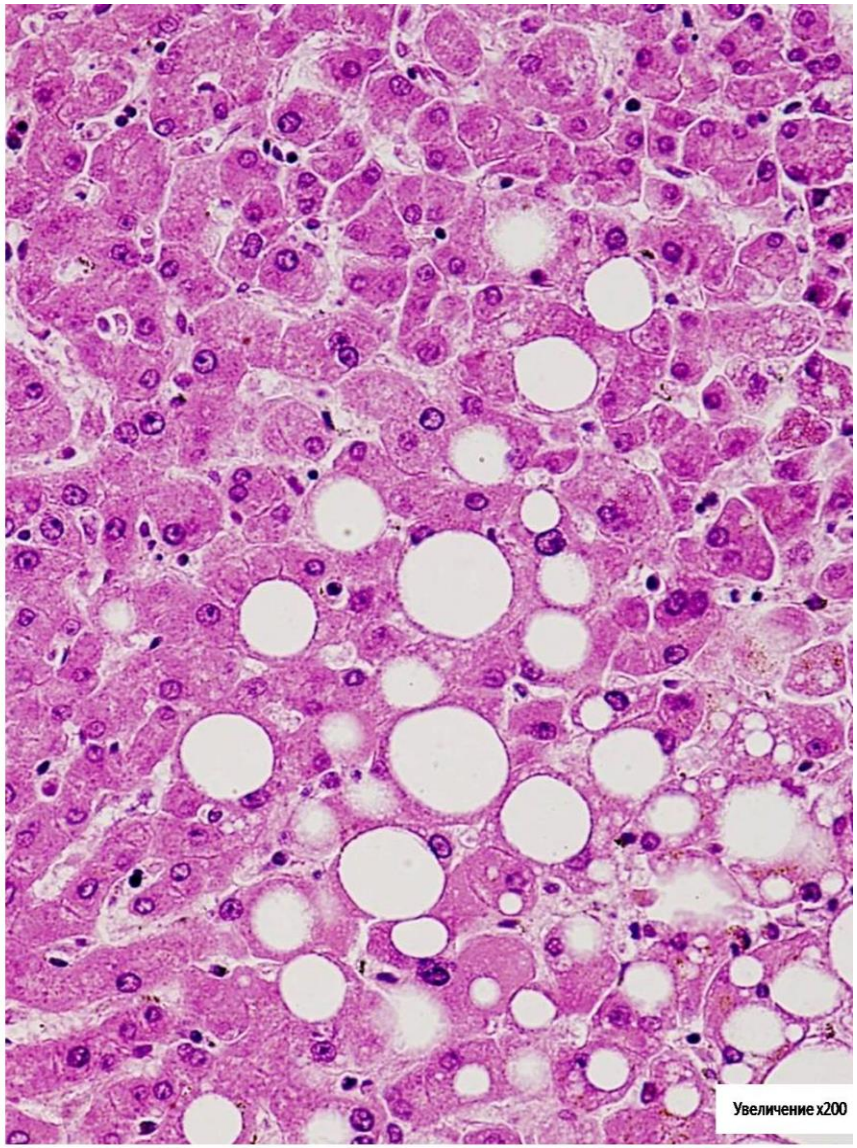
Механизмы: инфильтрация (могут присоединяться механизмы трансформации и декомпозиции).

Виды: крупно-, средне-, мелкокапельное ожирение.



Стеатоз печени.
Макропрепарат





Стеатоз печени.

Микропрепарат (гематоксилин и эозин)

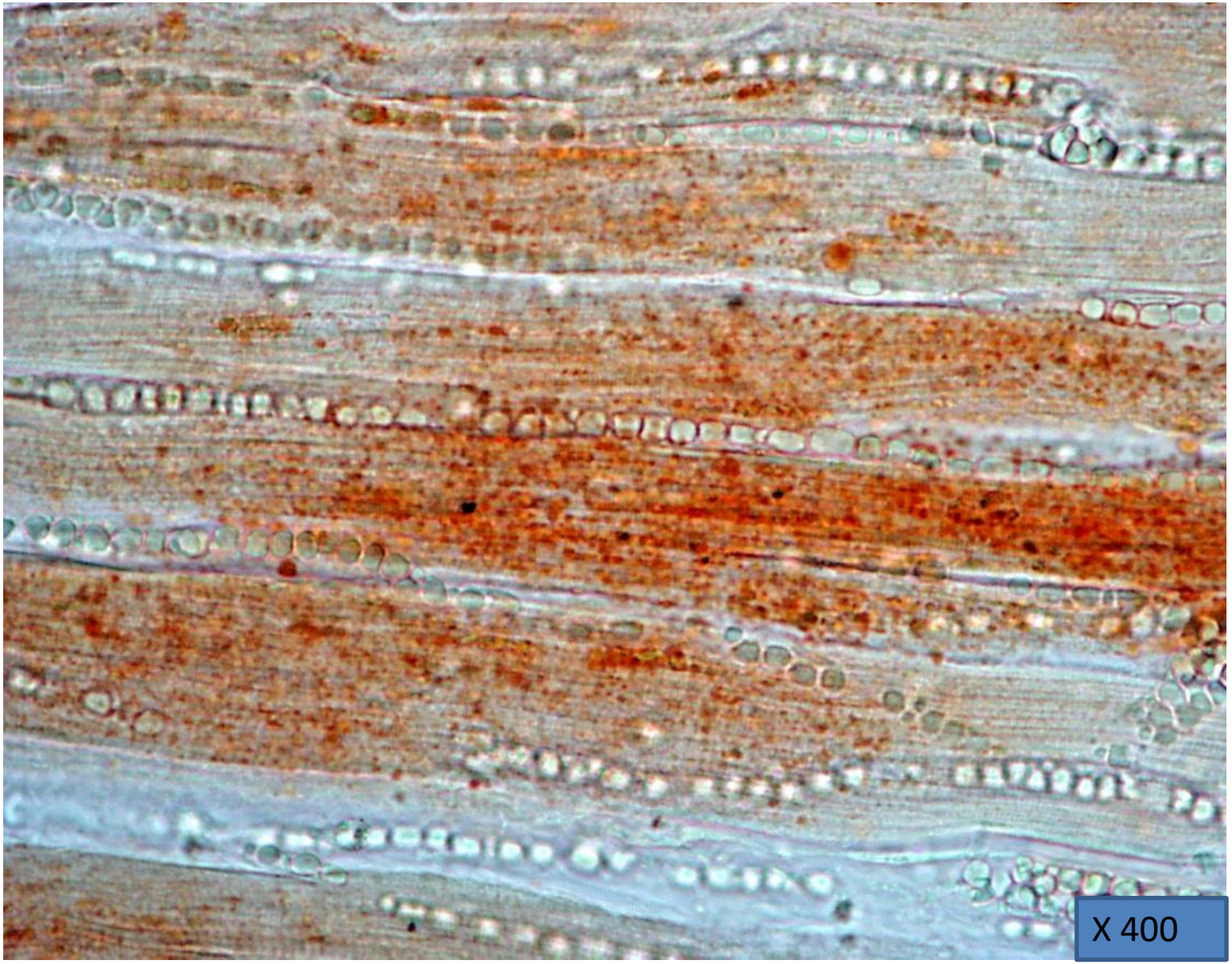
Жировая дистрофия миокарда

Причины: гипоксия разного генеза, интоксикация, сопровождающиеся нарушением транспорта и метаболизма жирных кислот и возникновением энергетического дефицита в кардиомиоцитах.

Механизмы: инфильтрация, декомпозиция.

Виды: мелкокапельное (пылевидное).

Жировая дистрофия миокарда («тигровое сердце»).
Макропрепарат



Жировая дистрофия миокарда.
Микропрепарат (судан III)

Стромально-сосудистые дистрофии

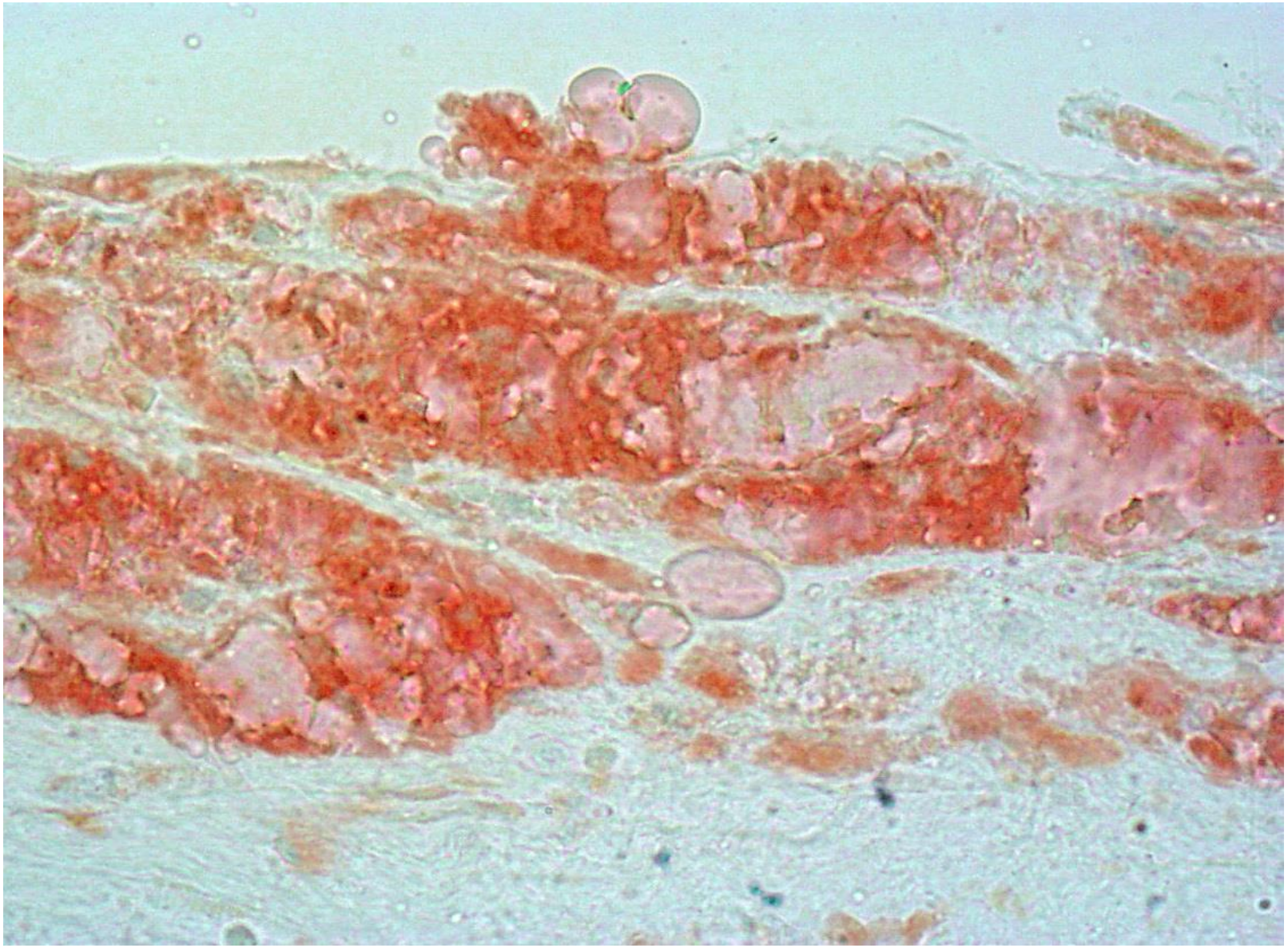
Нарушение обмена веществ и структурные изменения в соединительной ткани, т.е. в строме органов и стенках сосудов.

Стромально-сосудистые жировые дистрофии

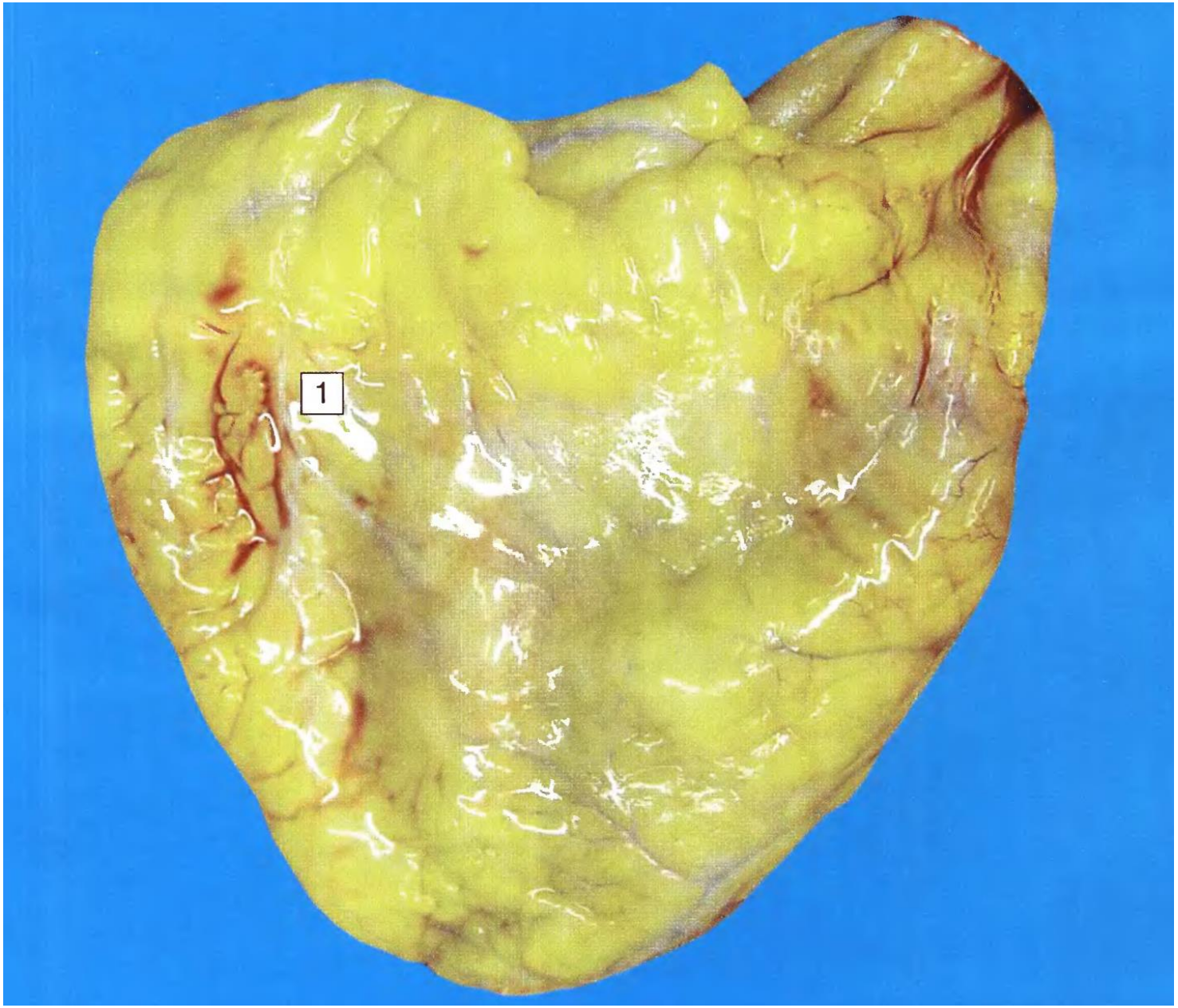
Нарушение обмена нейтрального жира (его уменьшение или увеличение в организме, имеющие распространенный или местный характер) и холестерина.

Атеросклероз — это хроническое заболевание, проявляющееся накоплением липидов в интиме артерий эластического и мышечно-эластического типа с последующим разрастанием соединительной ткани и формированием суживающих просвет фиброзных бляшек.

Атеросклероз аорты.
Макропрепарат



Липоидоз аорты.
Микропрепарат (судан III)



Ожирение сердца.
Макропрепарат

Стромально-сосудистые диспротеинозы

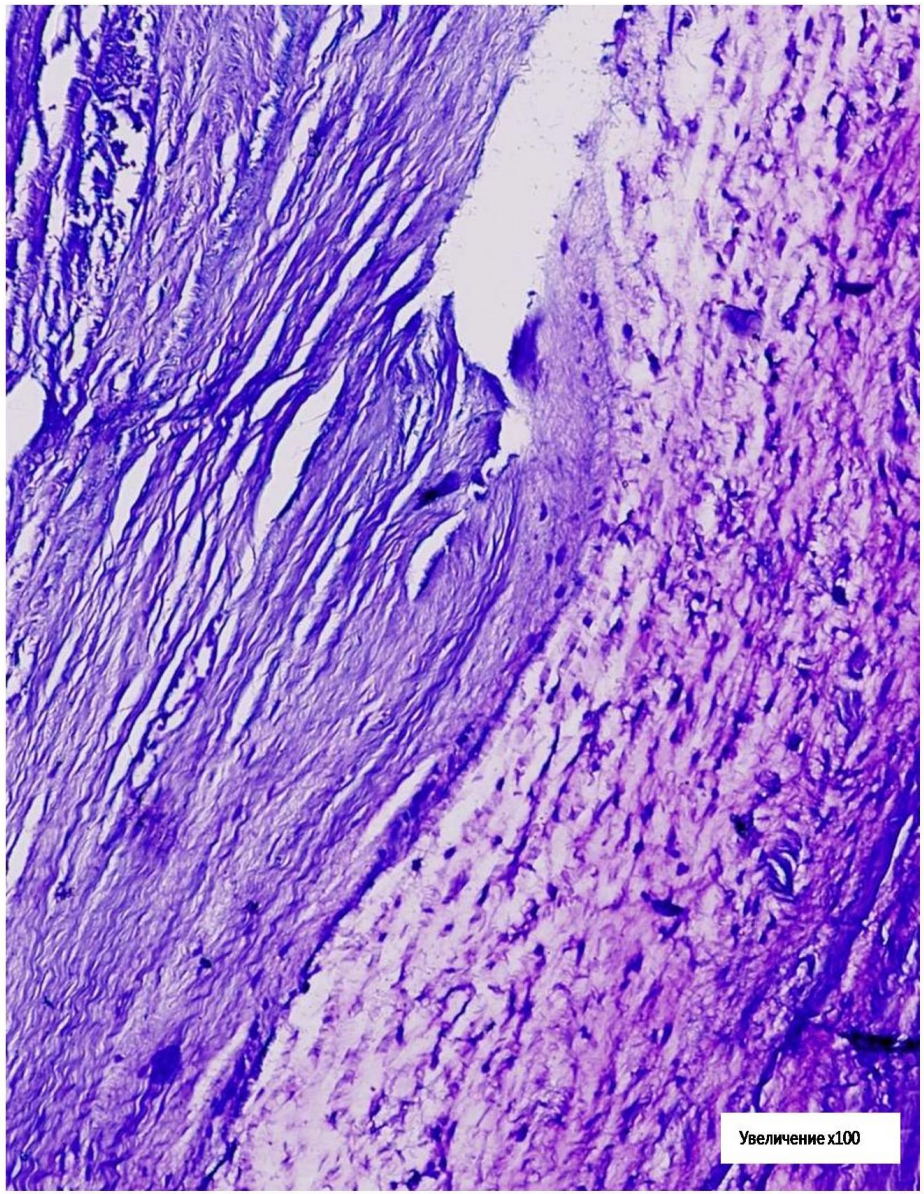
Стадии:

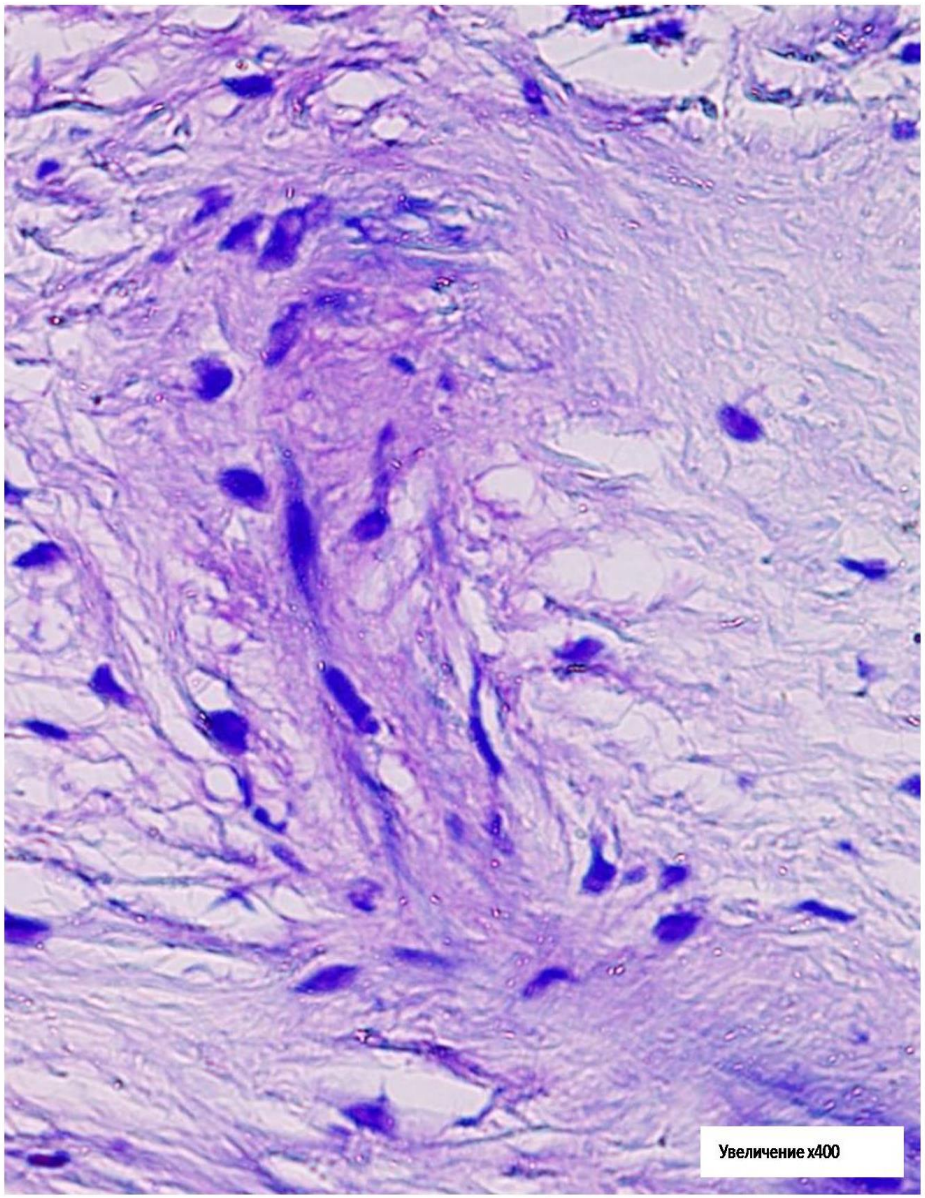
1. Мукоидное набухание.
2. Фибриноидные изменения (фибриноидное набухание и фибриноидный некроз.
3. Гиалиноз

Мукоидное набухание — обратимый процесс, вызванный перераспределением гликозаминогликанов.

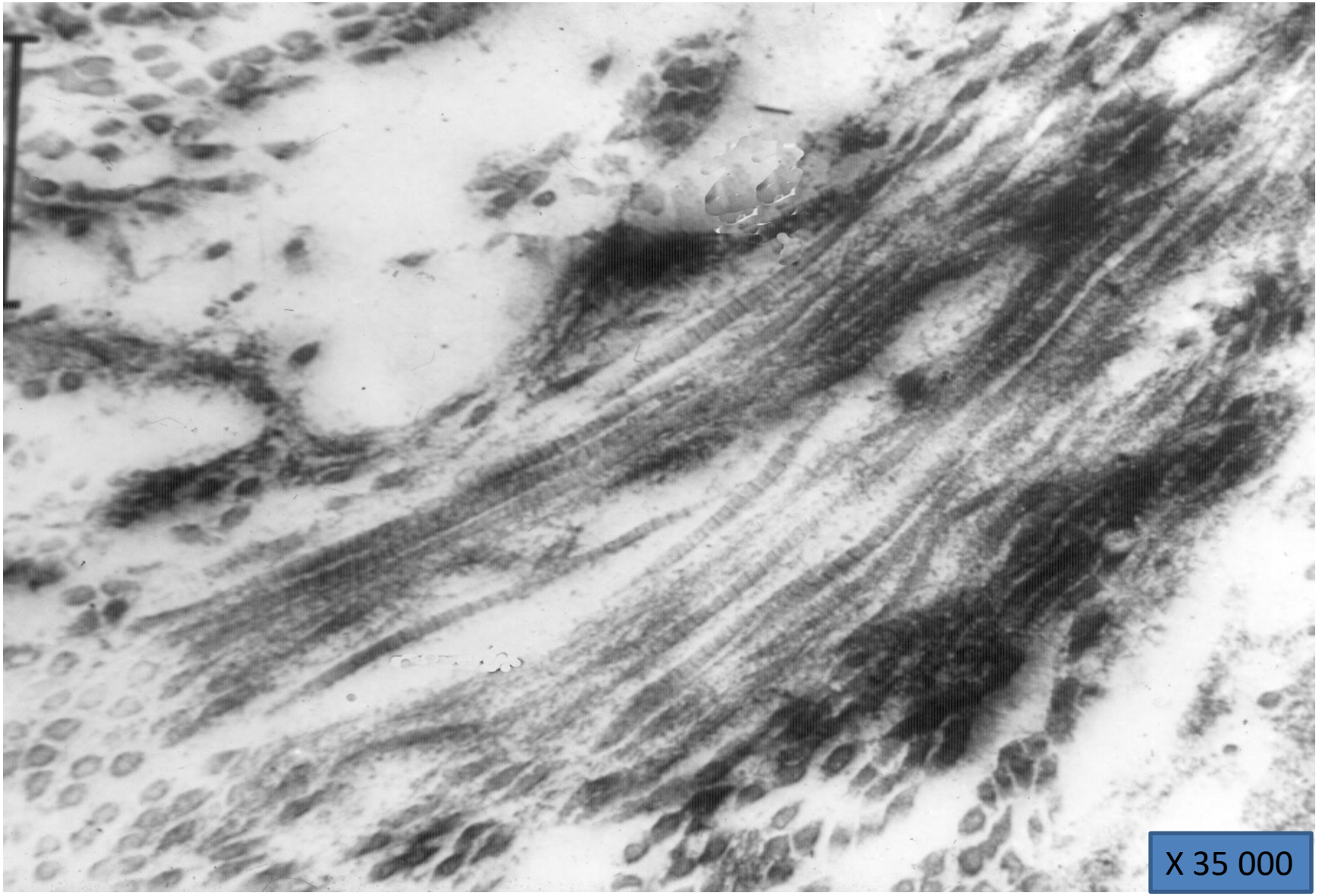
Фибриноидные изменения (фибриноидное набухание и фибриноидный некроз) — необратимый распад белка, образование фибриноида, состоящего из разрушенного коллагена, полисахаридов, фибрина.

При *гиалинозе* в ткани образуются однородные, плотные, полупрозрачные белковые массы, напоминающие гиалиновый хрящ.





Мукоидное набухание клапана при ревматизме.
Микропрепарат (толуидиновый синий)



Фибриноидный некроз.
Электронограмма

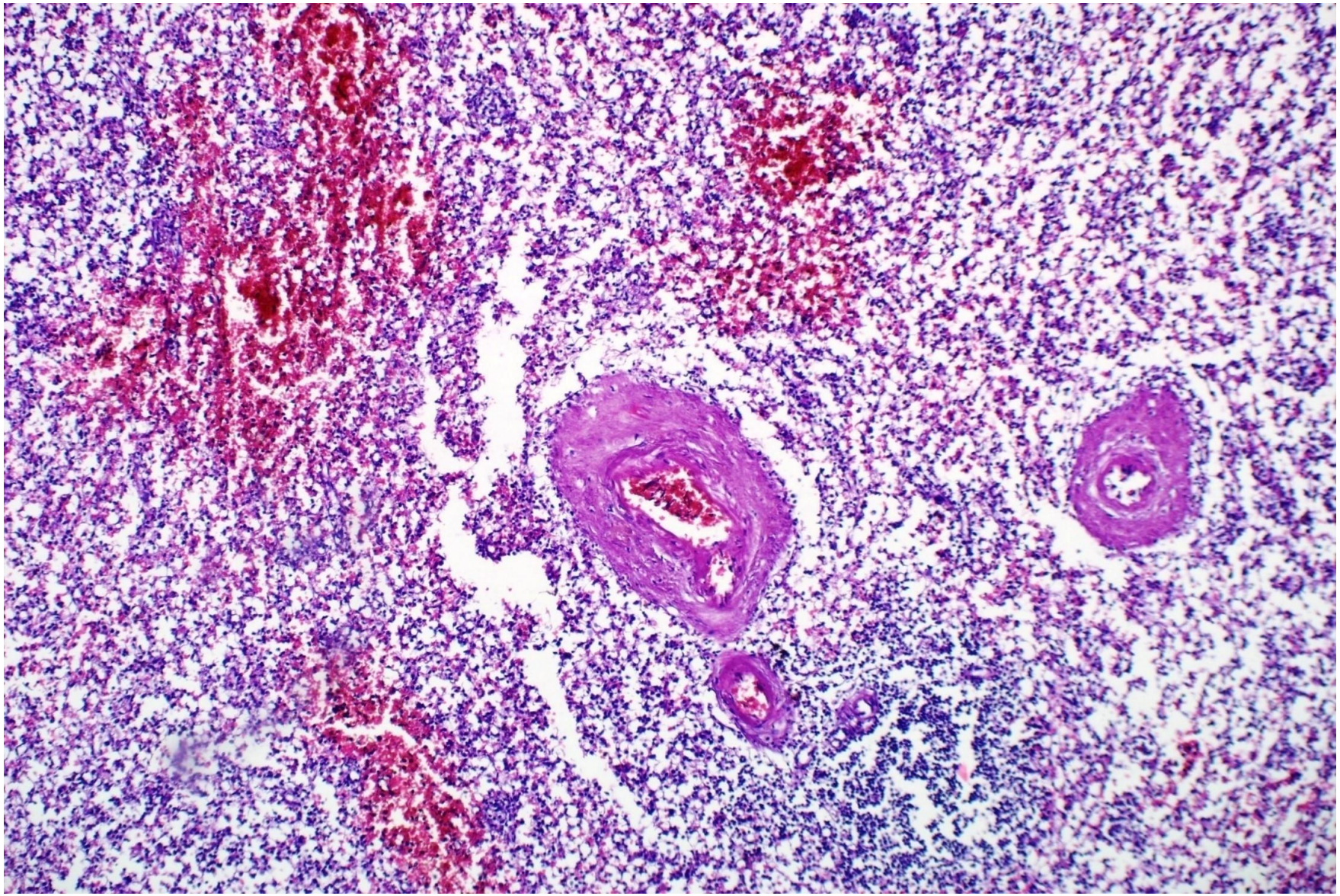
Стромально-сосудистые диспротеинозы

Виды сосудистого гиалина:

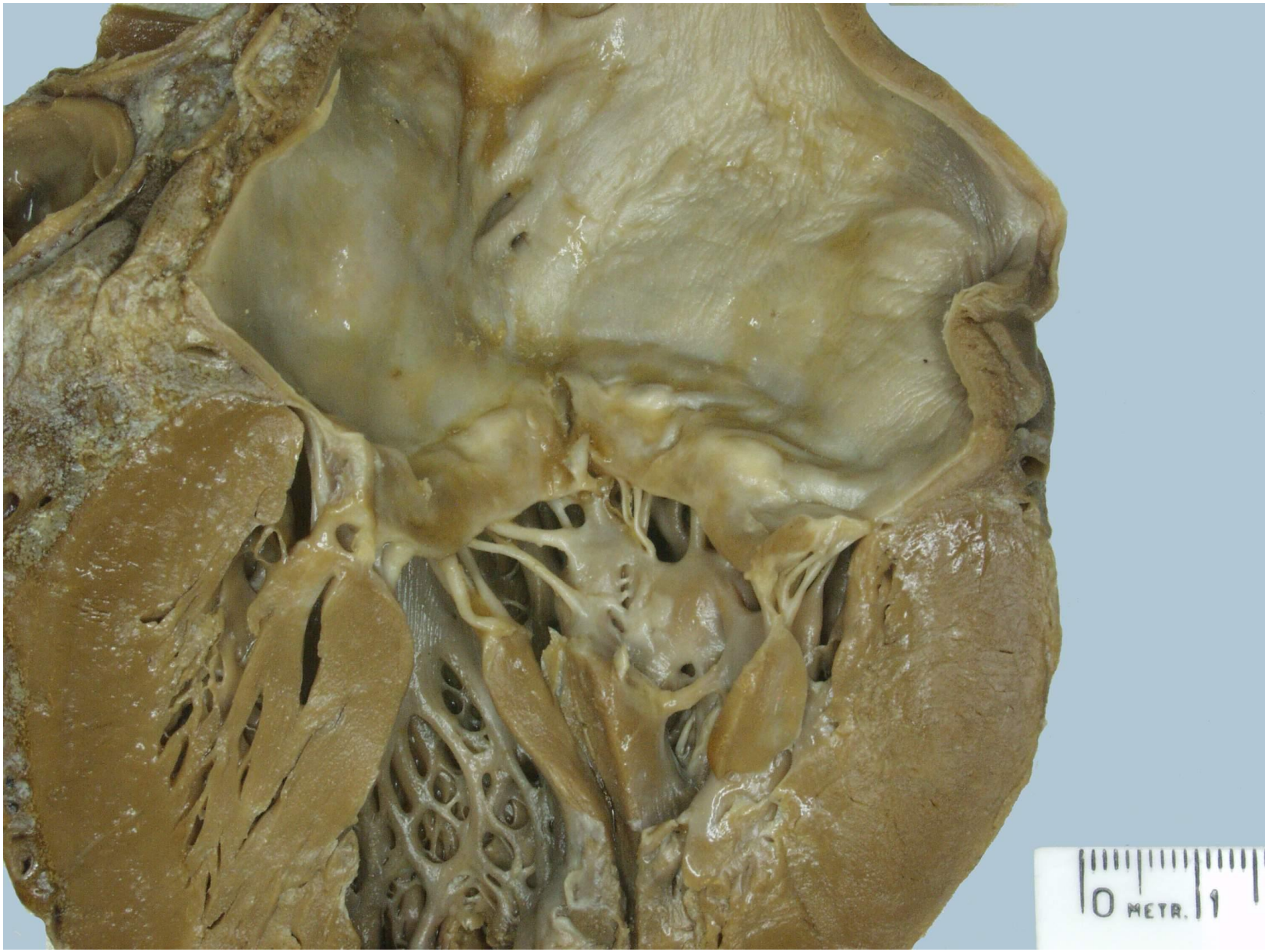
- Простой.
- Сложный.
- Липогиалин.

Гиалиноз стенок сосудов ведет к сужению просвета артерии, ишемии, гибели паренхимы и разрастанию соединительной ткани, склерозу. В результате органы сморщиваются (артериолосклеротический нефросклероз или первично сморщенная почка при гипертонической болезни; диабетический нефросклероз — диабетически сморщенная почка), их функция утрачивается.

Артериолосклеротический нефросклероз.
Макропрепарат



Гиалиноз сосудов селезенки.
Микропрепарат (гематоксилин и эозин)



Гиалиноз клапанов сердца.
Макропрепарат

Задача № 1

Больной Б. 43 лет, длительно страдает хроническим гломерулонефритом — заболеванием клубочков почек, характеризующимся дефектом стенок капилляров клубочков и их повышенной проницаемостью. В первые годы болезни в анализах мочи были следы белка. Через 5 лет от начала заболевания появились стойкие отеки, особенно нижних конечностей и лица. При лабораторном исследовании в анализах мочи отмечалась выраженная протеинурия — до 5 г белка в сутки. В анализах крови выявлены гипопротеинемия и гиперлипидемия. Диагностирован нефротический синдром.

Вопросы

1. Что такое протеинурия, о чем говорит этот симптом?
2. Какова причина появления белка в моче больного?
3. Какие морфологические изменения развилась в эпителии канальцев проксимальных и дистальных отделов канальцев почки у больного?
4. Каковы механизмы развития дистрофических изменений в канальцах почек у больного?
5. Назовите проявления нефротического синдрома.

Задача № 2

У больного Ж. 32 лет, страдающего хронической гемолитической анемией (малокровием), отмечается выраженная кислородная недостаточность (гемическая гипоксия) и выявляются признаки сердечной недостаточности: сердцебиения, отеки голеней и стоп, одышка, быстрая утомляемость при легкой физической нагрузке.

Вопросы

1. Какой вид дистрофии развился в миокарде как морфологический субстрат сердечной недостаточности?

2. Назовите основной фактор, приводящий к развитию дистрофии миокарда у этого больного.

3. Какие морфогенетические механизмы могут приводить к развитию этой дистрофии в миокарде?

4. Как выглядит сердце при хронической гипоксии и какой характерный признак появляется при этом со стороны эндокарда?

5. Какие микроскопические изменения развиваются в кардиомиоцитах и какой окраской они выявляются?

Задача № 3

Больной Н. 52 лет, длительно страдал хронической ревматической болезнью сердца с формированием порока митрального клапана. Смерть наступила от хронической сердечно-сосудистой недостаточности. На вскрытии створки митрального клапана утолщены, сращены, непрозрачные, плотные, мелочно-белого цвета; атриовентрикулярное отверстие сужено и не закрывается полностью. Хорды укорочены и сращены между собой.

Вопросы

1. Какой вид дистрофии привел к указанным изменениям створок митрального клапана сердца?

2. Какие последовательные изменения соединительной ткани (стадии дезорганизации соединительной ткани) створок митрального клапана привели к развитию порока сердца?

3. Какими морфологическими изменениями характеризуется каждая стадия дезорганизации соединительной ткани?

4. На какой стадии патологических изменений створок клапана процесс был обратим?

5. Какая окраска используется для определения начальной стадии стромально-сосудистых диспротеинозов и какой характерный признак появляется при этой окраске?

Сеченовский Университет
наук о жизни

Институт клинической морфологии и цифровой патологии

Курс «Общая патология»

Занятие № 3

Смешанные дистрофии. Патологическая анатомия нарушений обмена нуклеопротеидов, хромопротеидов и минералов. Подагра

Электронограммы по теме занятия

- Молекула ферритина в грануле гемосидерина. *Электронограмма*
- Меланоцит. *Электронограмма*

Микропрепараты по теме занятия

- Печень при общем гемосидерозе. *Микропрепарат (реакция Перлса)*
- Бурая индурация легких. *Микропрепарат (реакция Перлса, гематоксилин и эозин)*
- Меланоз кожи при аддисоновой болезни. *Микропрепарат (гематоксилин и эозин)*
- Бурая атрофия печени. *Микропрепарат (гематоксилин и эозин)*
- Зажывший первичный туберкулезный легочный аффект — очаг Гона. *Микропрепарат (гематоксилин и эозин)*
- Известковые метастазы в миокарде. *Микропрепарат (гематоксилин и эозин)*
- Известковые метастазы в почке. *Микропрепарат (гематоксилин и эозин)*
- Подагрическая шишка (тофус). *Микропрепарат (гематоксилин и эозин)*

Макропрепараты по теме занятия

- Бурая индурация легких. *Макропрепарат*
- Солянокислый гематин в дне эрозий и острых язв желудка. *Макропрепарат*
- Бурая атрофия миокарда. *Макропрепарат*
- Петрификаты в легком. *Макропрепарат*
- Камни в почке и гидронефроз. *Макропрепарат*
- Камни в желчном пузыре. *Макропрепарат*

Дистрофия — патологический процесс, в основе которого лежит нарушение тканевого и/или клеточного метаболизма, ведущее к структурным изменениям.

В зависимости **от вида нарушенного обмена веществ дистрофии** могут быть:

1. Белковыми (диспротеинозы).
2. Жировыми (липидозы).
3. Углеводными.
4. Минеральными.
5. Гидропическими (водными).
6. **Смешанными.**

В зависимости **от локализации дистрофии** могут быть:

1. Паренхиматозными.
2. Стромально-сосудистыми.
3. **Смешанными.**

Смешанные дистрофии

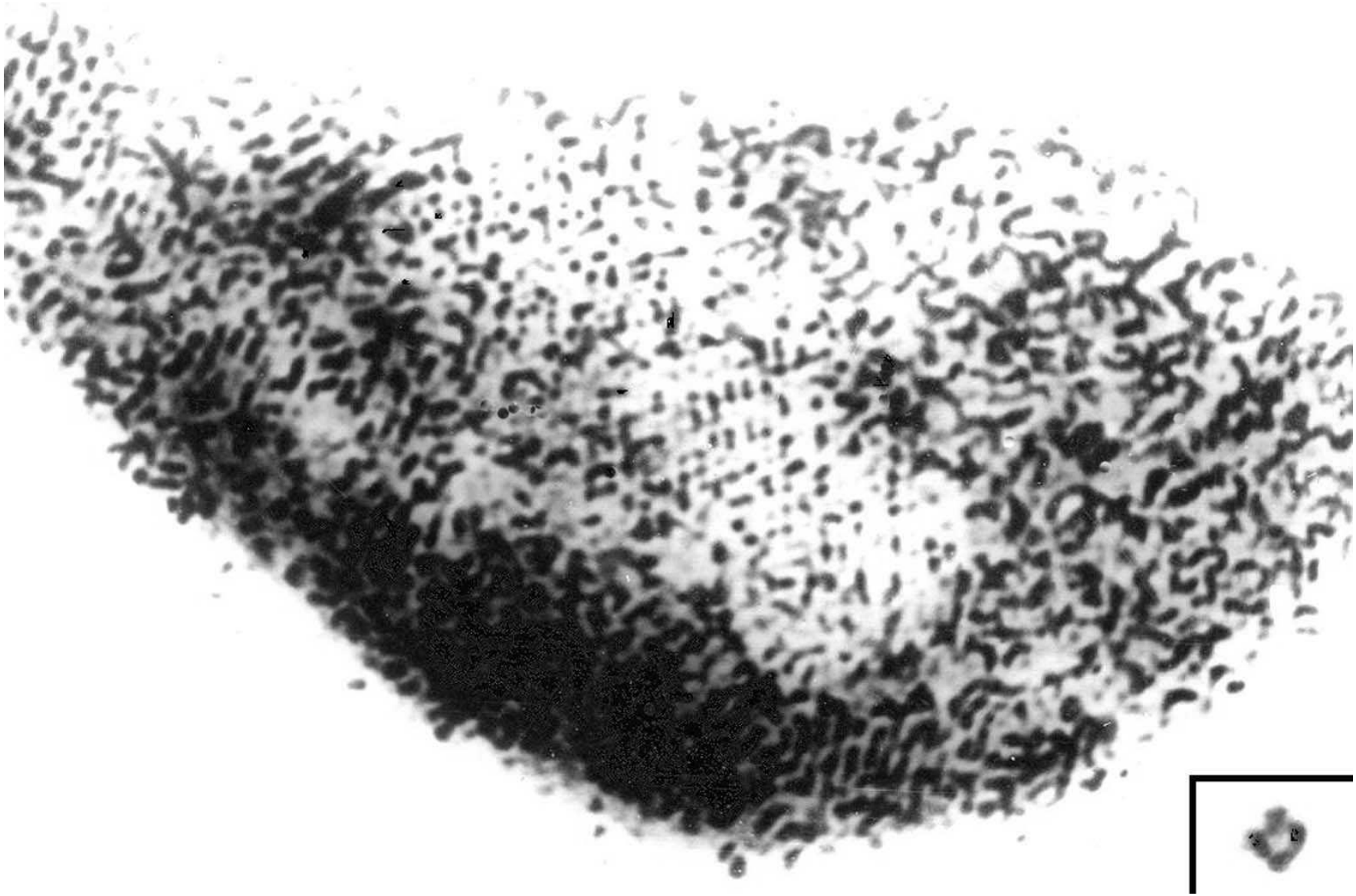
Связаны с нарушением обмена сложных белков (хромопротеидов, нуклеопротеидов, глюкопротеидов) и минералов.

Виды хромопротеидов (эндогенных пигментов):

- гемоглобиногенные;
- протеиногенные, или тирозиногенные, — меланин, адренохром, пигмент гранул энтерохромаффинных клеток;
- липидогенные — липофусцин, цероид, липохром.

Виды гемоглобиногенных пигментов:

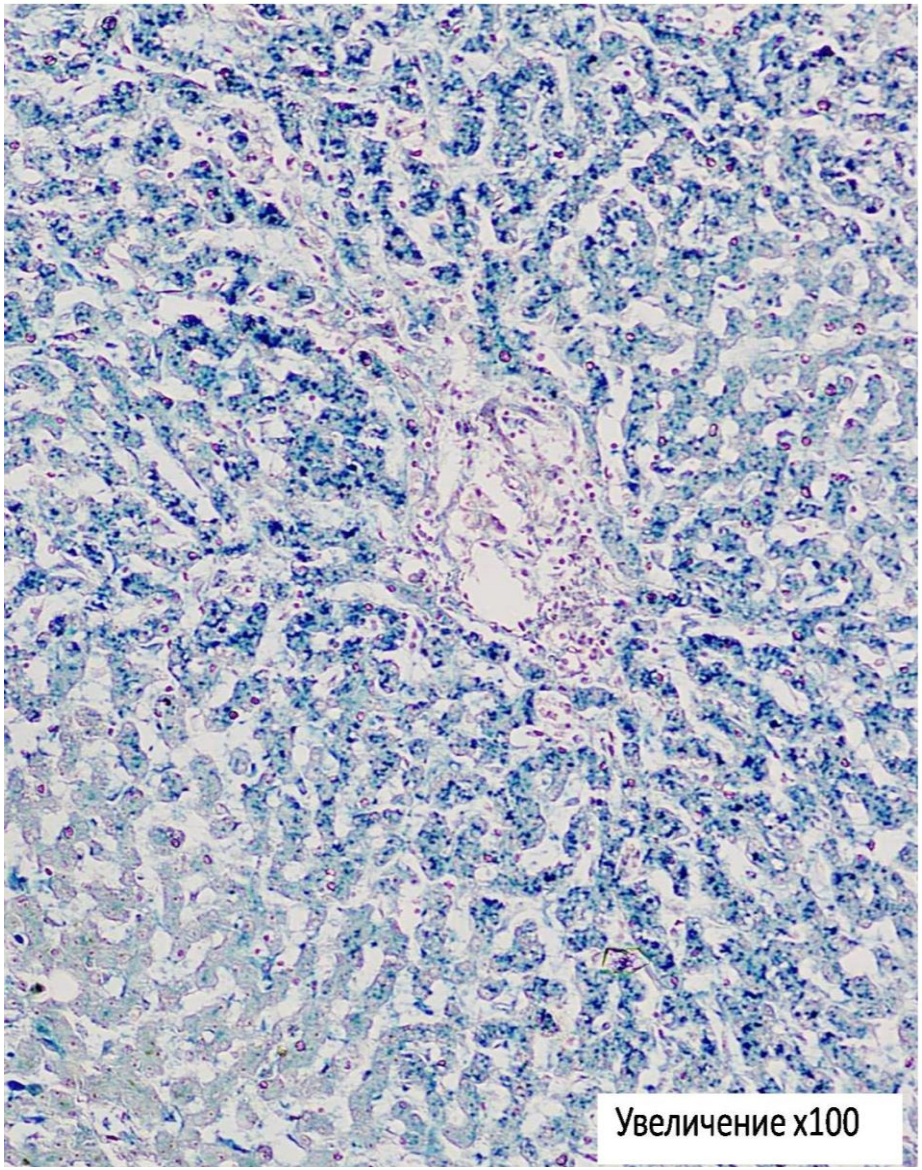
1. Образующиеся в норме (гемоглобин и продукты его физиологического гемолиза — ферритин, гемосидерин, билирубин) или при патологических состояниях (порфирины, гематины, гематоидин).
2. Содержащие железо (гемоглобин, ферритин, гемосидерин, гематины) и не содержащие железо (билирубин, гематоидин, порфирины).

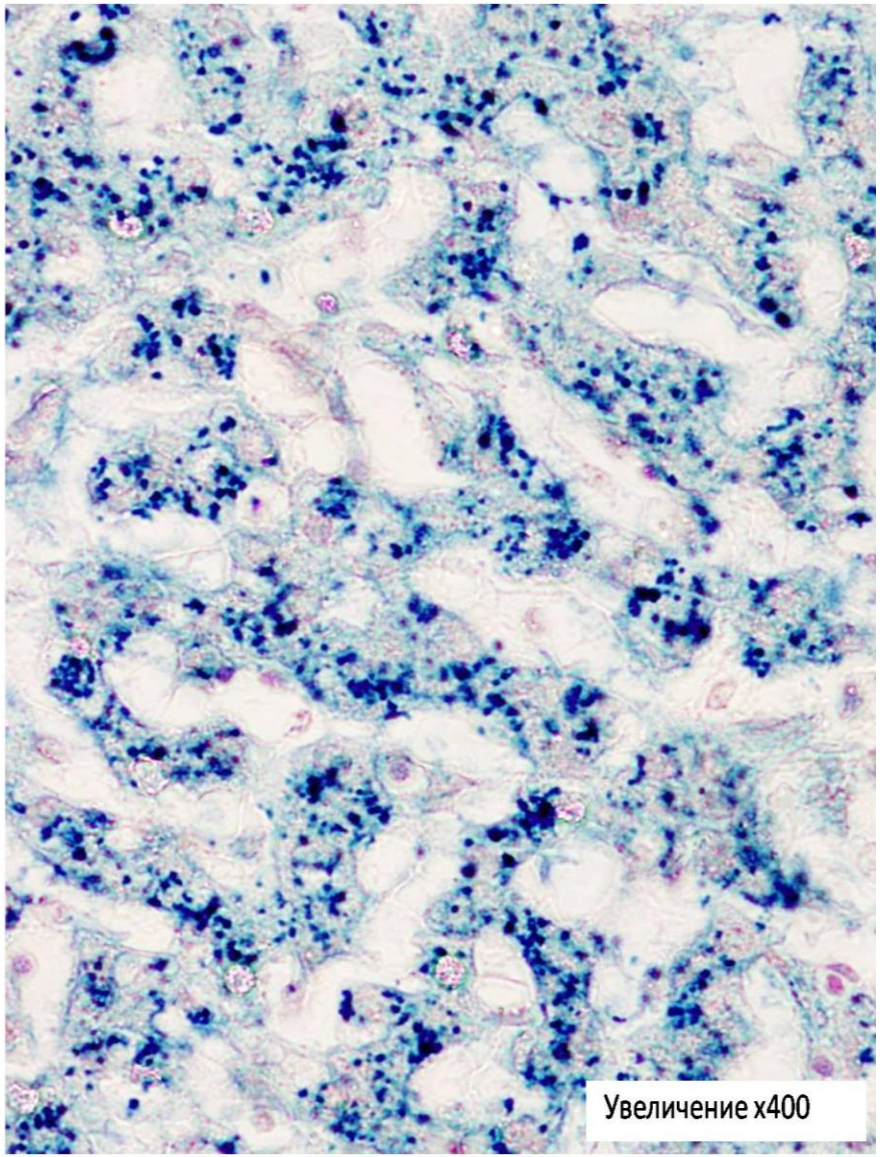


Молекулы ферритина в грануле гемосидерина.
Электронограмма

Сравнительная характеристика гемосидероза и гемохроматоза.

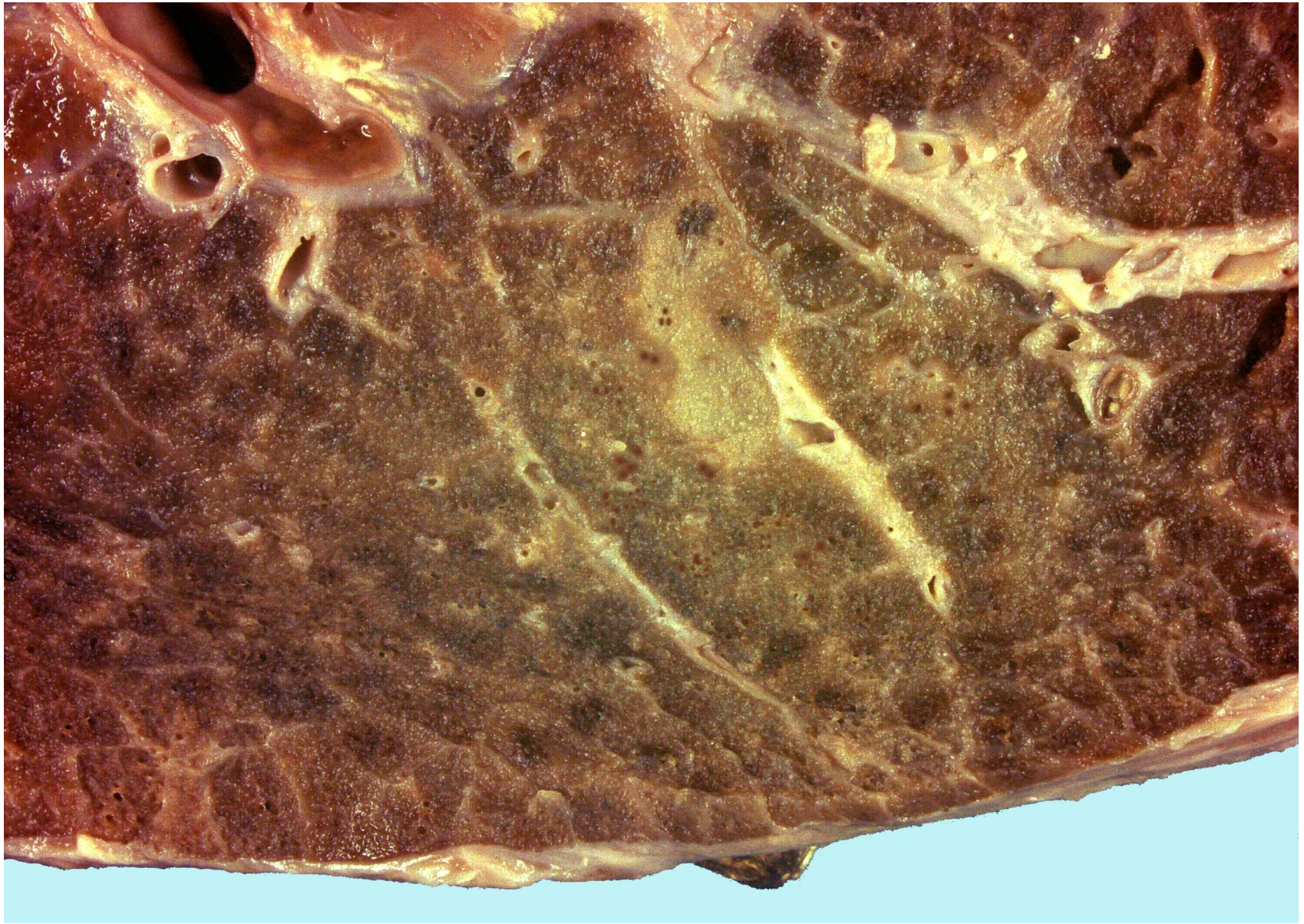
признак	Вид патологического процесса		
	Гемосидероз		Гемохроматоз
	Местный	Общий	
Наследование	Нет	Нет	Наследственный или приобретенный
Количество железа в организме	Не изменено (2 -6 г)	Не изменено	Увеличено (более 15 г)
Патогенез	Экстра-васкулярный гемолиз	Интраваскуляр-ный гемолиз	Усиление всасывания железа или поступление извне (лекарства, гемотрансфузии, эритроидная гиперплазия)
Локализация пигмента	Участок кровоиз-лияния	Мононуклеарные фагоциты печени, селезенки костного мозга, макрофаги других органов	Паренхиматозные клетки печени, миокарда, желез внутренней секреции, островки поджелудочной железы, кожа
Другие проявления	Зависят от заболевания	Желтуха	Бронзовый диабет - гиперпигментация кожи (в связи с двухсторонним поражением надпочечников), Полилрганная недостаточность



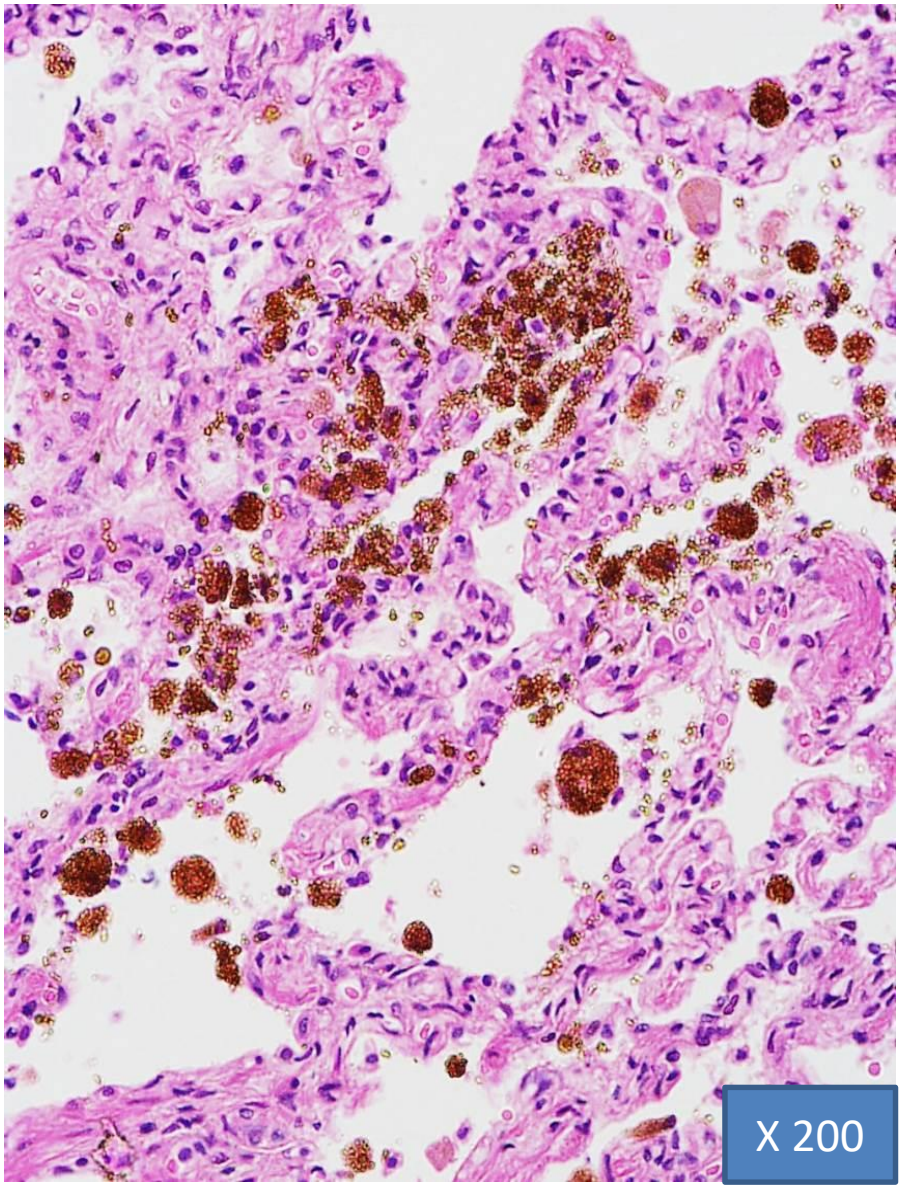


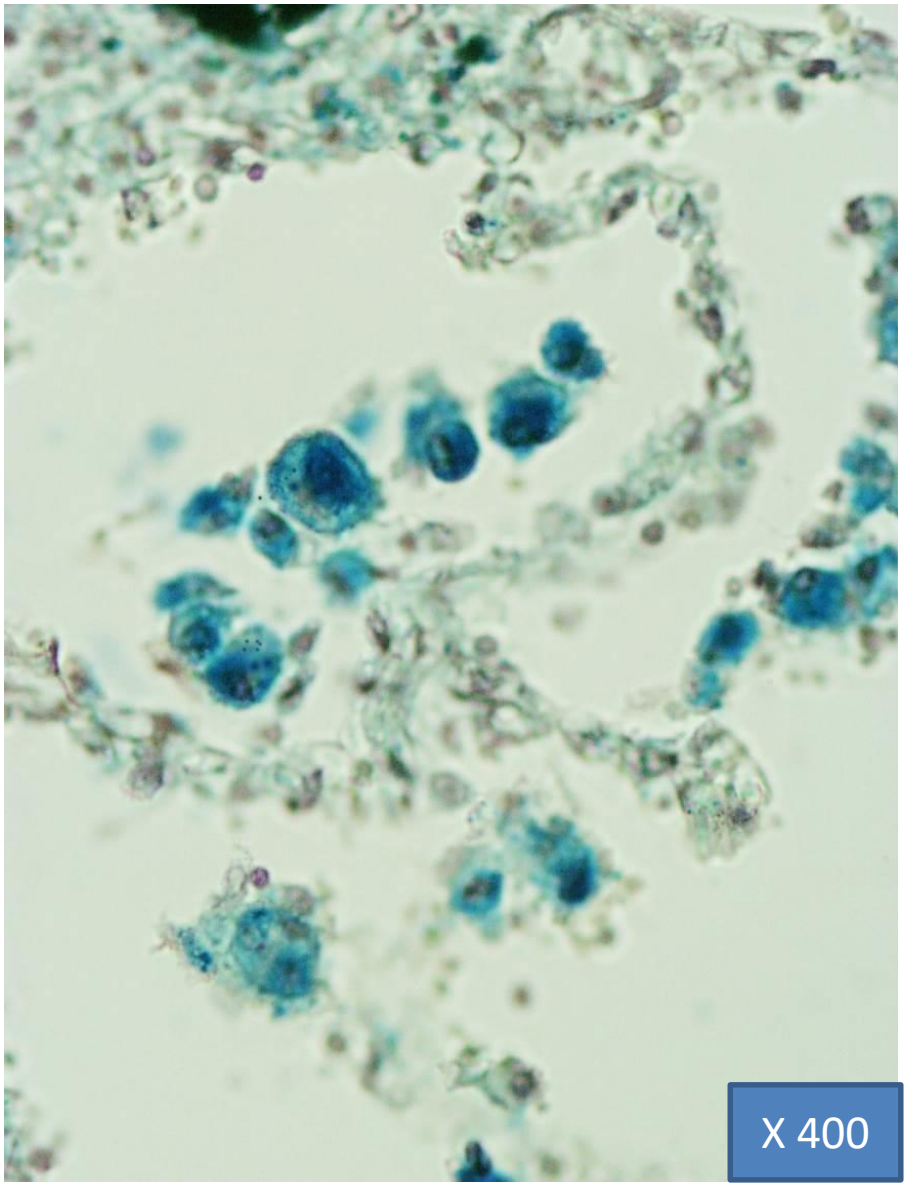
Гемосидероз печени.

Микропрепарат (реакция Перлса)



Бурая индурация легких (гемосидероз легких).
Макропрепарат





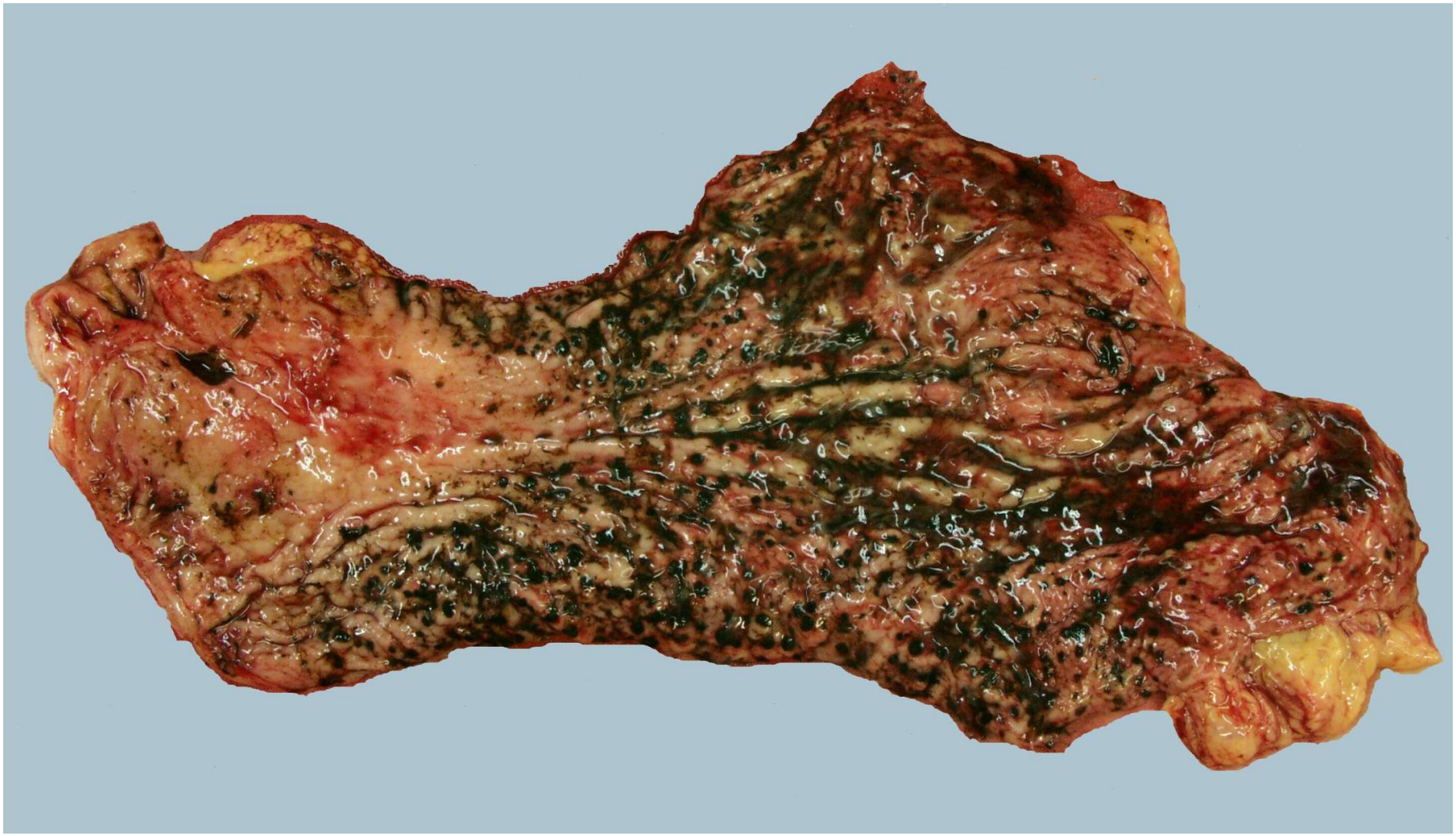
Бурая индурация легких.

Микропрепарат (гематоксилин и эозин / реакция Перлса)

Гематины

Виды:

- Солянокислый — результат соединения продуктов гемолиза с соляной кислотой в желудке.
- Формалиновый пигмент — результат фиксации тканей в кислом формалине.
- Гемомеланин при малярии — результат окисления плазмодием гемоглобина.

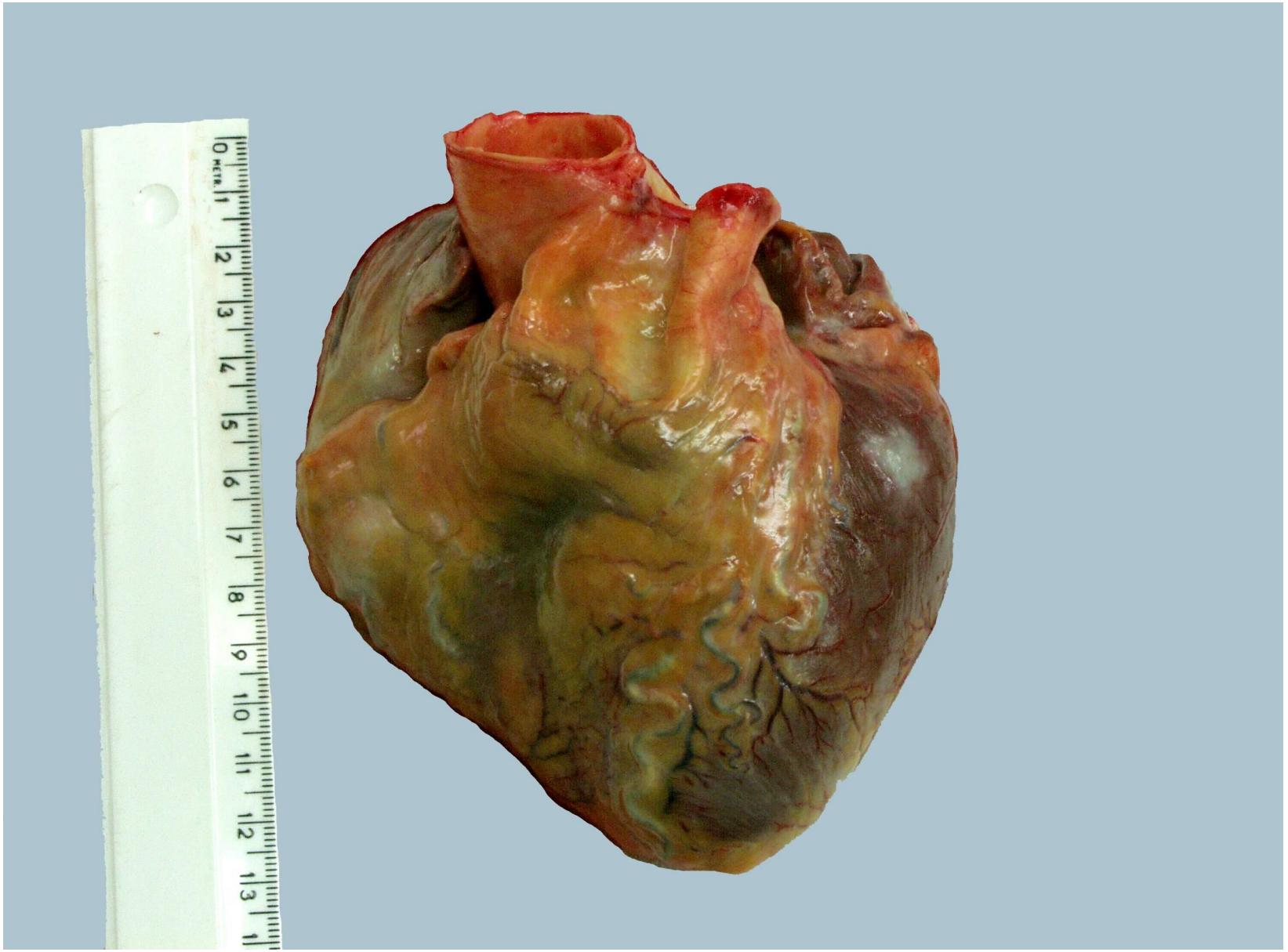


Солянокислый гематин в дне эрозий и острых язв желудка.
Макропрепарат

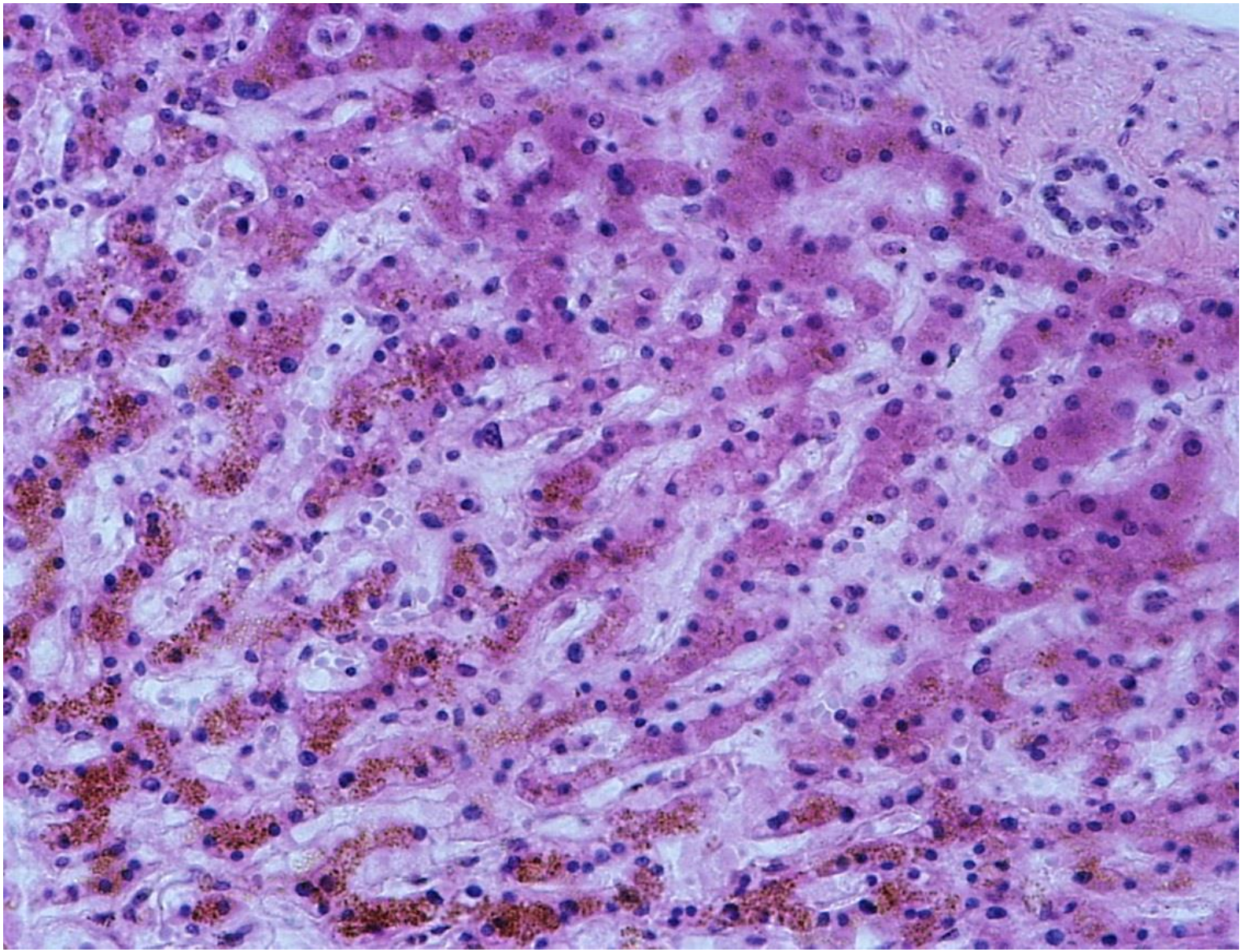
Липидогенные пигменты

Виды:

- Липофусцин образуется в клетках печени, миокарде и поперечнополосатых мышцах, подвергающихся медленным атрофическим изменениям (бурая атрофия) при старении, а также истощении (кахексии).
- Цероид.
- Липохром.



Бурая атрофия миокарда.
Макропрепарат



Бурая атрофия печени.
Микропрепарат (гематоксилин и эозин)

Патогенез меланоза кожи при болезни Аддисона

Двухстороннее поражение надпочечников: первичный аутоиммунный адреналит, амилоидоз, гемохроматоз, саркоидоз, грибковые инфекции, туберкулез, сифилис, ВИЧ, лимфомы, метастазы опухолей (рак легких)

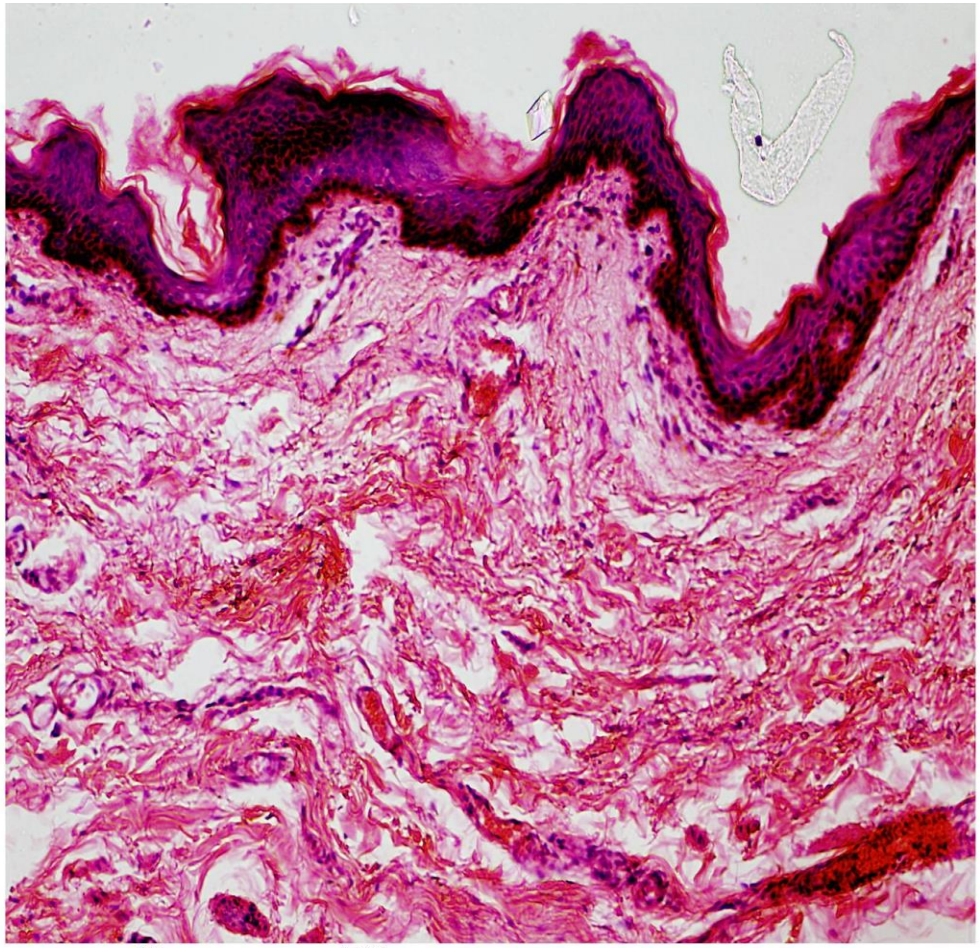
Хроническая недостаточность надпочечников

Увеличение синтеза АКТГ и про- опиомеланокортина (предшественник АКТГ и меланостимулирующего гормона)

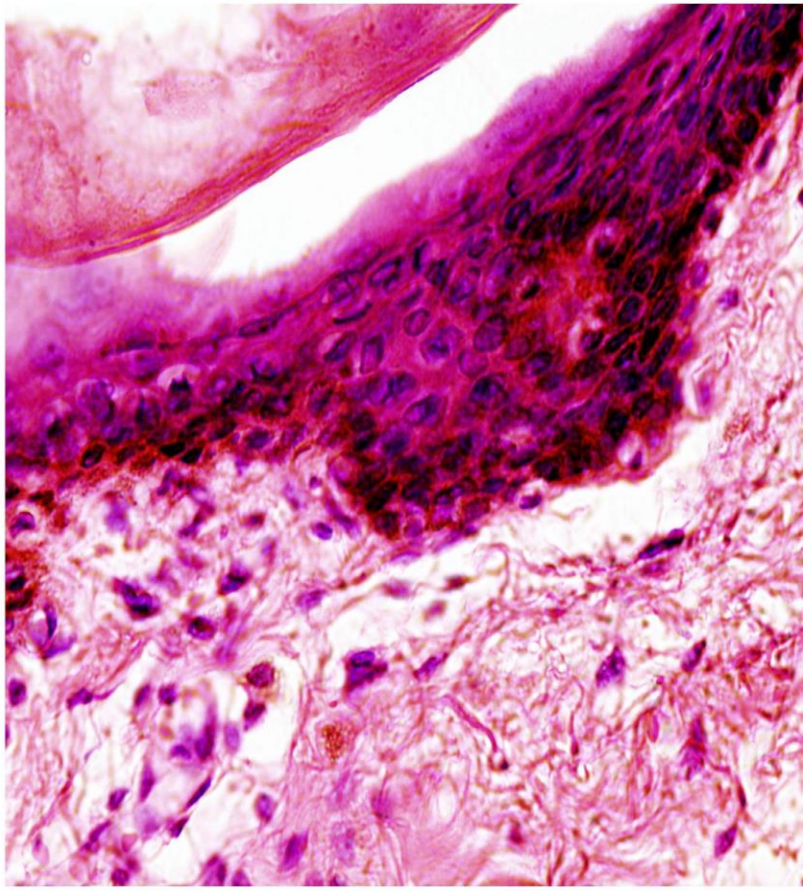
Стимуляция меланокортиновых рецепторов меланоцитов, увеличение экспрессии тирозиназы

Стимуляция меланогенеза в меланоцитах

Гиперпигментация (меланоз) кожи (особенно области, подверженные инсоляции и давлению), слизистых оболочек (десны)



Увеличение x100

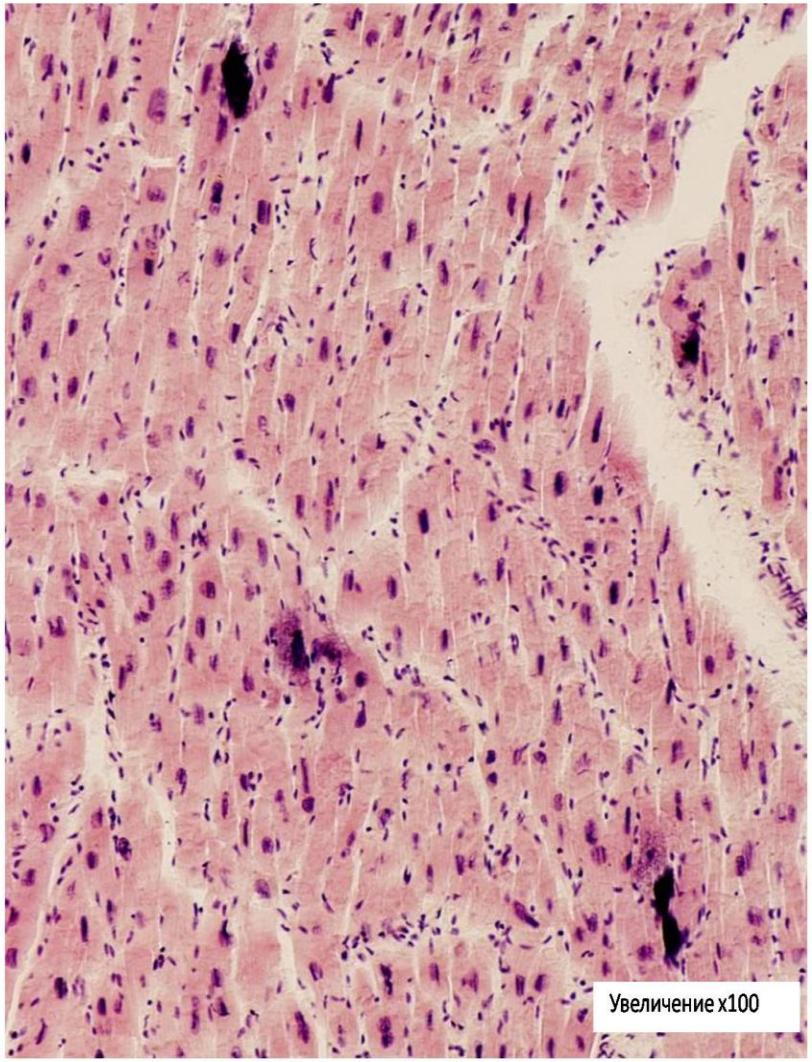


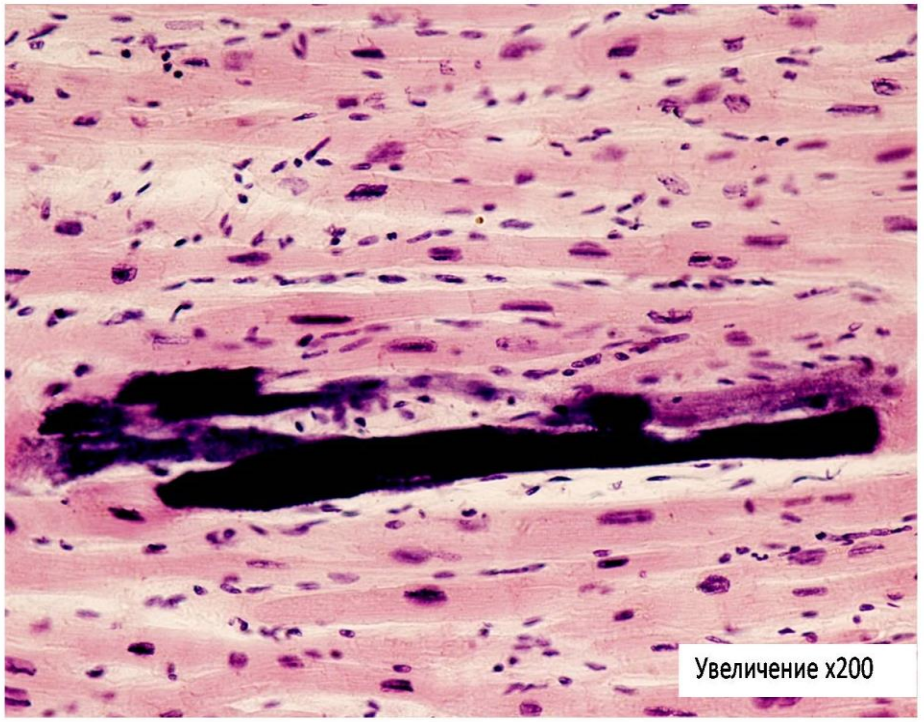
Увеличение x400

Меланоз кожи при аддисоновой болезни.
Микропрепарат (гематоксилин и эозин)

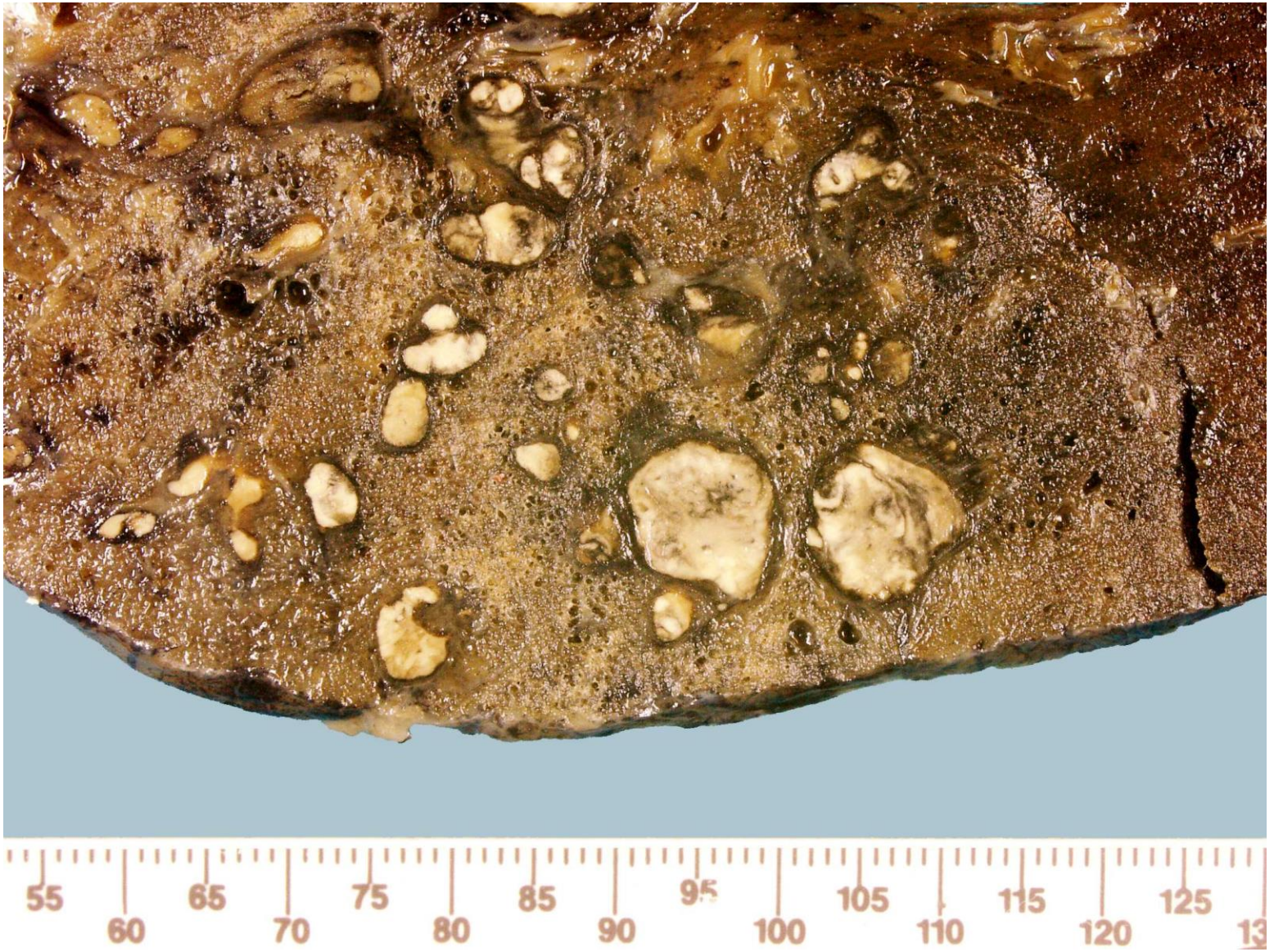
Характеристика патологического обызвествления

Признак	Вид обызвествления	
	Дистрофическое	*Метастатическое*
Уровень кальция в крови	Не изменен	Гиперкальциемия
Предшествующие изменения тканей	Дистрофические изменения, воспаление, некроз, склероз	Нет
Локализация отложений	Местно в участках повреждения	Интерстиций слизистой оболочки желудка, почек, миокарда, артерий, легочных вен
Функция органов	Может нарушаться	Может нарушаться

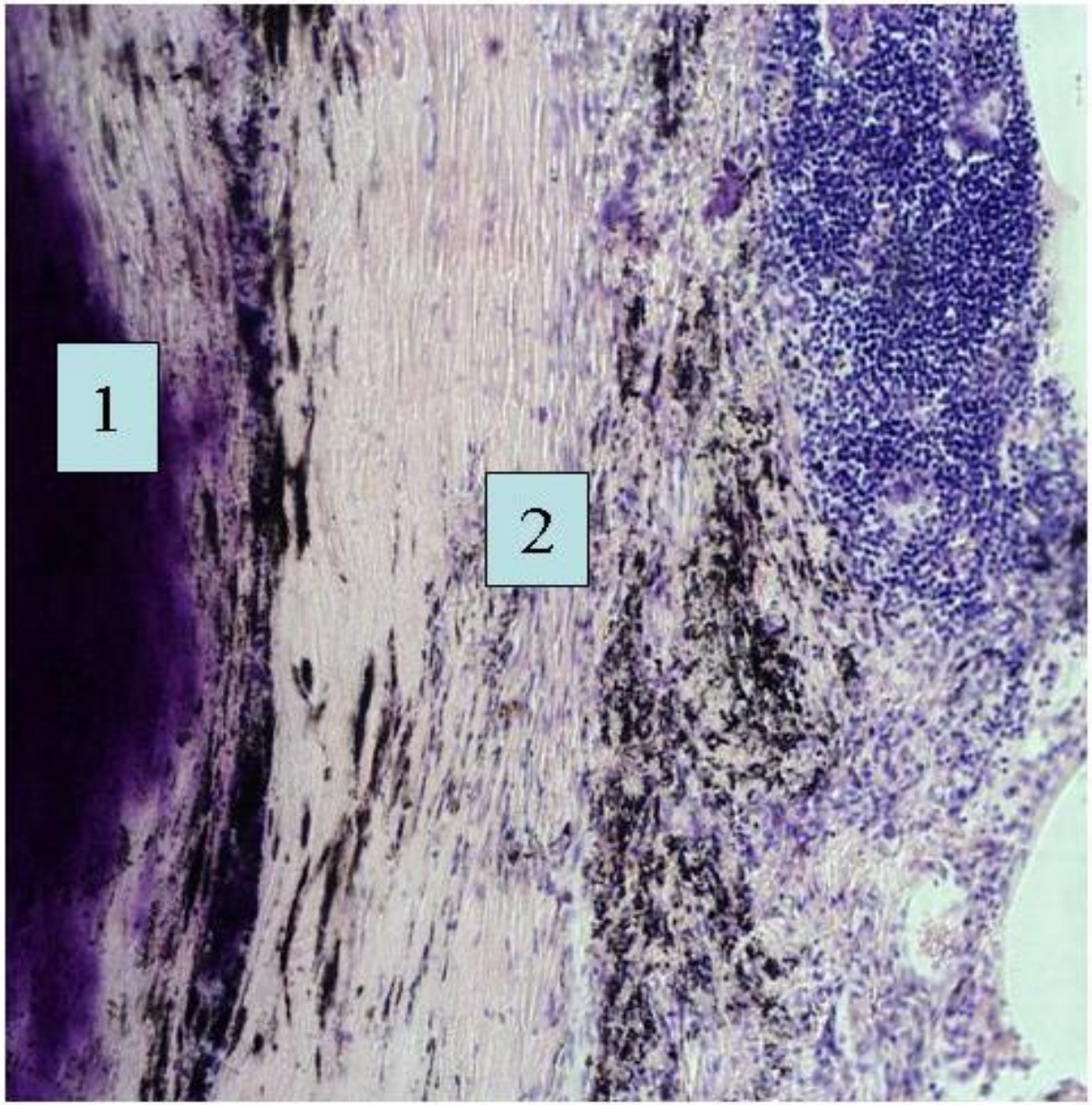




Известковые метастазы в миокарде.
Микропрепарат (гематоксилин и эозин)



Петрификаты в легких.
Макропрепарат

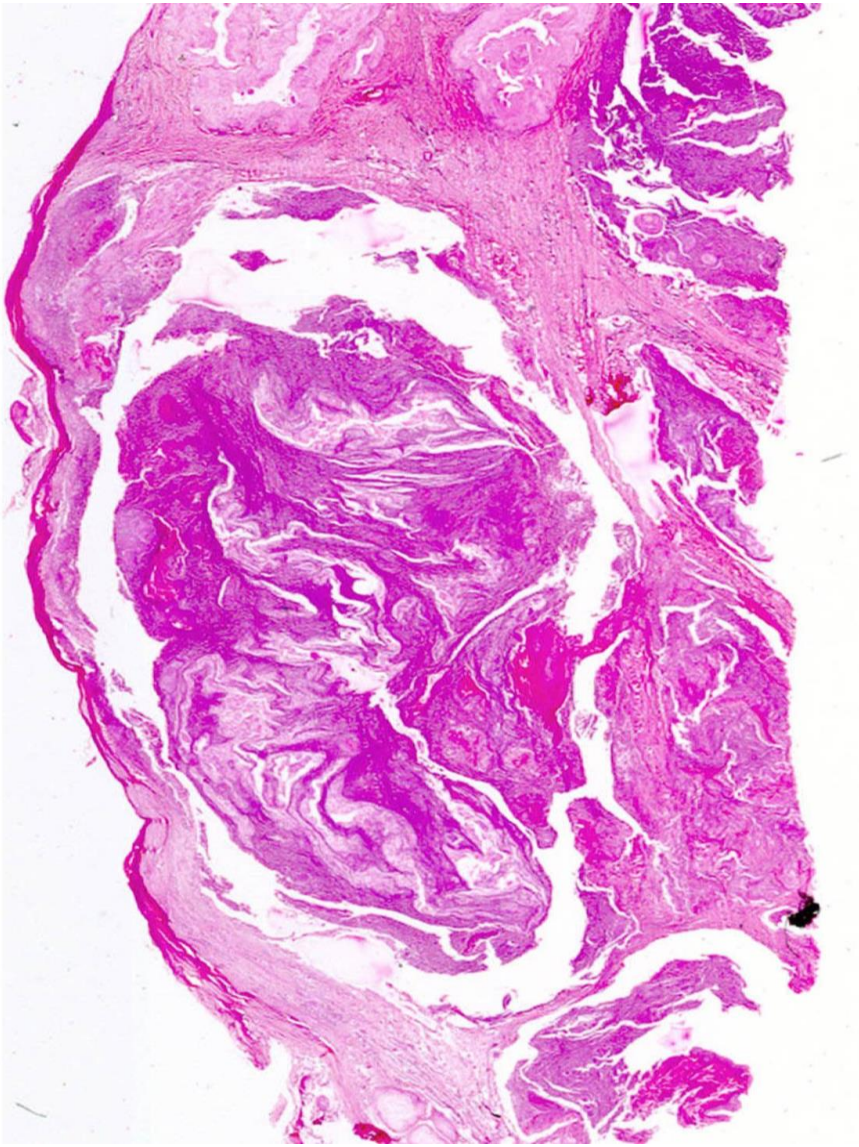


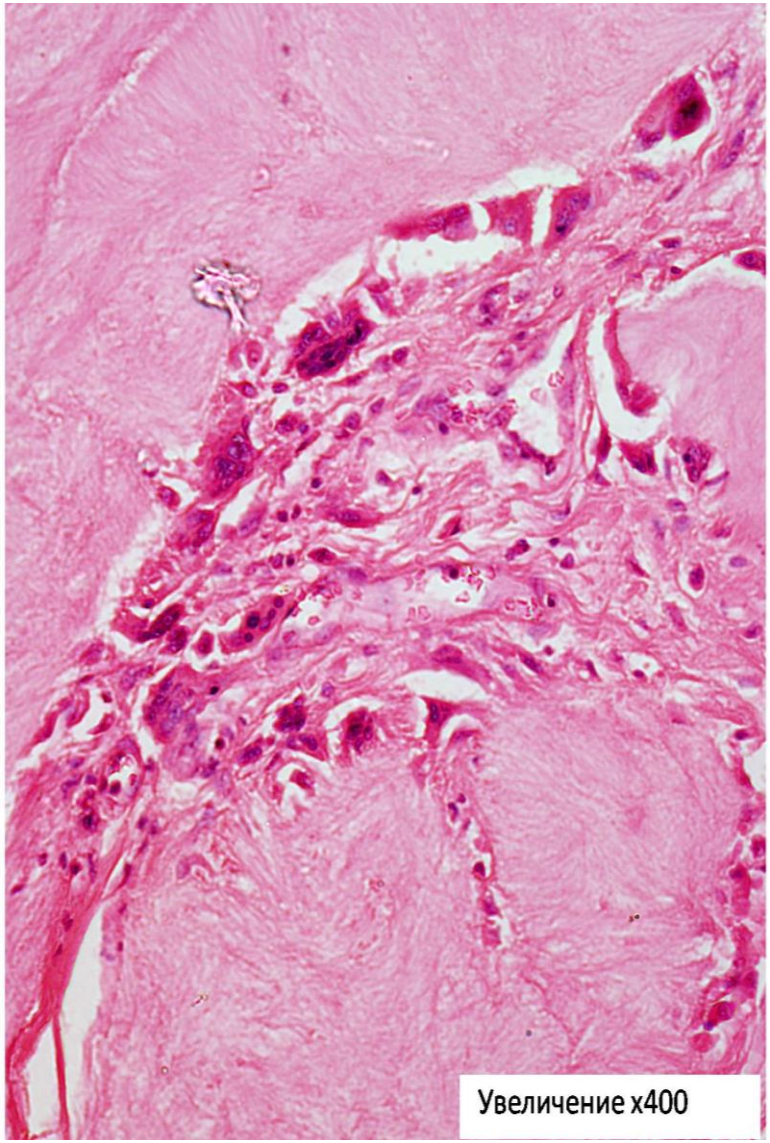
Петрификат в легком.
Микропрепарат (гематоксилин и эозин)

Нарушение обмена нуклеопротеидов

Выражается в избыточном образовании мочевой кислоты, развитии гиперурикемии и гиперурикурии.

Соли мочевой кислоты выпадают в тканях, что характерно для подагры, мочекаменной болезни (образуются ураты) и мочекислого инфаркта почки.





Подагрическая шишка.
Микропрепарат (гематоксилин и эозин)

Камни в почках.
Макропрепарат

Камни желчного пузыря.
Макропрепарат

Задача № 1

Больной 78 лет умер от массивного кровоизлияния в головной мозг. Из анамнеза известно, что он длительно болел гипертонической болезнью и перенес вторичный туберкулез с поражением верхушки левого легкого. На вскрытии в правом полушарии головного мозга обнаружена массивная гематома, отек мозга с вклинением его стволовой части в большое затылочное отверстие. Легкие уплотнены, в верхушке левого легкого бело-желтые каменистые уплотнения. Сердце увеличено в размерах, дряблое, в области папиллярных мышц левого желудочка желтоватые поперечные полоски. Аорта плотная, интима ее с большими желтоватыми бляшками каменистой плотности. Почки сморщенные, мелкозернистые. В желудке обнаружены множественные мелкие дефекты слизистой оболочки с буро-красным дном.

Вопросы:

1. Какой пигмент образовался в периферических отделах гематомы головного мозга?
2. Какой пигмент образовался в центральной части массивного кровоизлияния в головном мозге?
3. Какой пигмент обнаруживается в дне острых эрозий слизистой оболочки желудка?
4. Каковы причины и механизм появления очагов каменистой плотности в верхушке левого легкого?
5. Каков механизм развития очагов каменистой плотности в интиме аорты при атеросклерозе?

Задача № 2

У больного 52 лет, страдающего злокачественной опухолью (раком) правого легкого с множественными очагами отсева опухоли в другие участки тела (метастазами), в том числе и в надпочечники, появилось темно-коричневое окрашивание кожных покровов, развились выраженная слабость, адинамия, отмечалось снижение артериального давления (гипотония).

Вопросы:

1. Как называются изменения окраски кожных покровов больного и как называется болезнь, характеризующаяся появлением таких изменений?
2. Каким пигментом обусловлена темно-коричневая окраска кожи больного?
3. Почему при разрушении надпочечников происходит избыточное образование меланина?
4. Каково гистогенетическое происхождение меланобластов?
5. Какие патологические изменения кожи можно выявить при микроскопическом исследовании?

Задача № 3

У больного 49 лет, страдавшего злокачественной опухолью (раком) пищевода, смерть наступила от кахексии. На вскрытии: сердце, печень, и скелетные мышцы уменьшены в объеме, серовато-желтого (бурого) цвета, плотноватые.

Вопросы:

1. Какие изменения развились в сердца умершего, опишите макропрепарат?
2. Как называется патологический процесс, развившийся в сердце больного?
3. Какой пигмент обусловил бурый цвет миокарда?
4. К какой группе пигментов он относится? Назовите другие пигменты этой группы.
5. В каких еще органах и тканях можно обнаружить аналогичные изменения?

РАССТРОЙСТВА КРОВООБРАЩЕНИЯ: АРТЕРИАЛЬНОЕ И ВЕНОЗНОЕ ПОЛНОКРОВИЕ. КРОВОТЕЧЕНИЯ, КРОВОИЗЛИЯНИЯ. ИШЕМИЯ.

Нарушения кровенаполнения:

- Артериальное или венозное полнокровие (гиперемия) отражают патологическое увеличение объёма циркулирующей крови в поражённой системе органов, органе, ткани.

Артериальная гиперемия – увеличение кровенаполнения органов и тканей в результате увеличения притока артериальной крови.

- Физиологическая

(местная):

- Рабочая (функциональная);
- Рефлекторная

- Патологическая

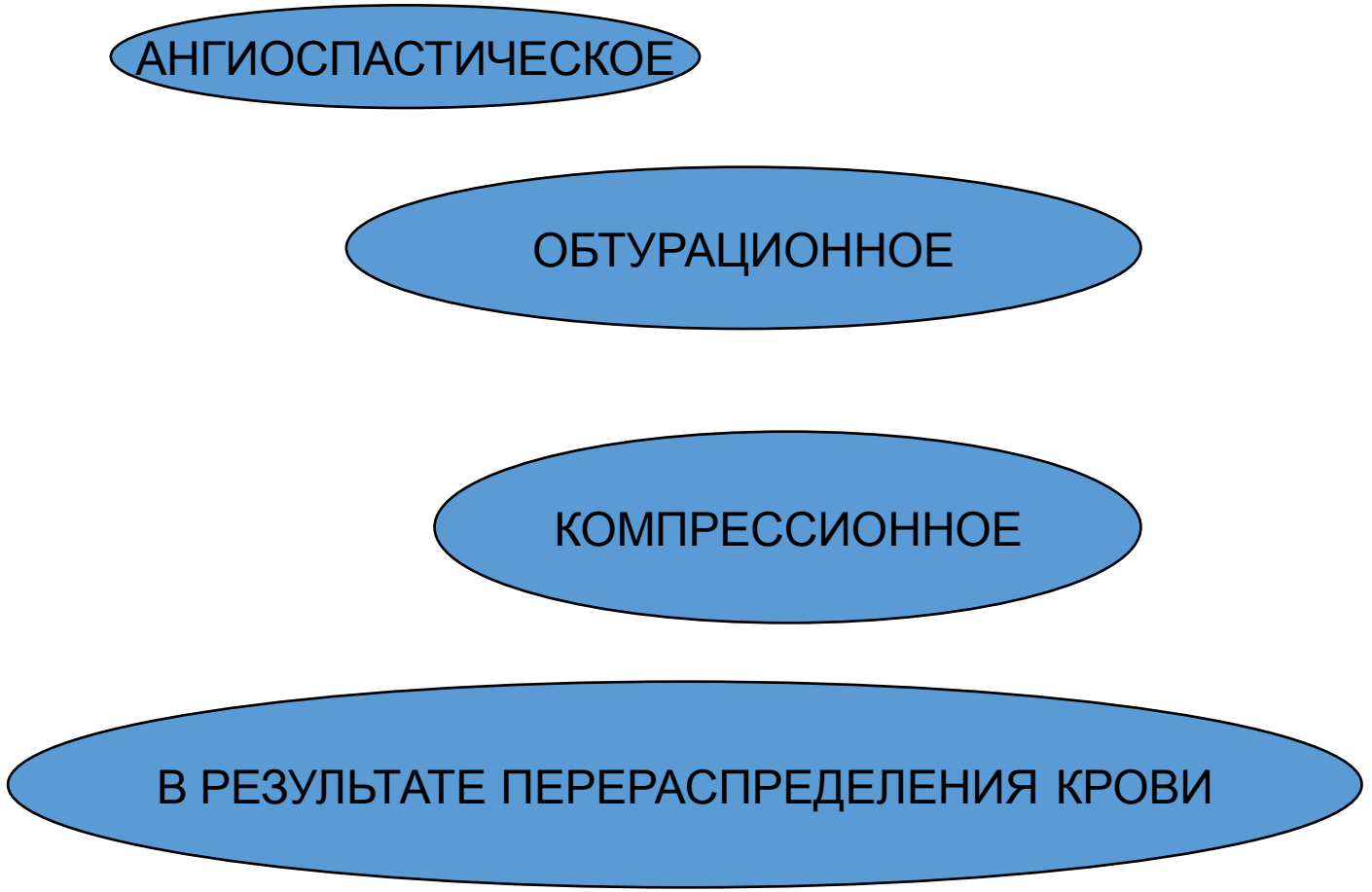
- Общая (гиперволемия, эритроцитоз, истинная полицетемия);
- Местная (воспалительная, постишемическая, декомпрессионная, ангионевротическая, коллатеральная, шунтирующая)

АРТЕРИАЛЬНОЕ МАЛОКРОВИЕ:

- ОБЩЕЕ (анемия) при уменьшении кровенаполнения органов и тканей

- МЕСТНОЕ (ишемия) в результате недостаточного притока крови

Разновидности местного артериального малокровия (в зависимости от причин и условий):



Морфологическая характеристика местной ишемии

Ишемия ⟷ **Гипоксия**

Острая

ДИСТРОФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, НЕКРОЗ ПАРЕНХИМЫ ОРГАНОВ

ОТЁК СТРОМЫ

Хроническая

АТРОФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПАРЕНХИМЫ ОРГАНОВ

СКЛЕРОЗ СТРОМЫ

ВЕНОЗНАЯ ГИПЕРЕМИЯ (ВЕНОЗНОЕ ПОЛНОКРОВИЕ) – увеличение кровенаполнения органов и тканей в результате уменьшения оттока крови при её неизменённом притоке.

ОСТРОЕ **ХРОНИЧЕСКОЕ**

МЕСТНОЕ

ОБЩЕЕ

ОБЩЕЕ ОСТРОЕ ИЛИ ХРОНИЧЕСКОЕ ВЕНОЗНОЕ ПОЛНОКРОВИЕ

- это часто встречающееся **ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ,** РАЗВИВАЮЩЕЕСЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЦА И **ОТРАЖАЮЩЕЕ ОСТРУЮ ИЛИ ХРОНИЧЕСКУЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (**инфаркт миокарда, межуточный и гранулематозный миокардит; ХИБС, кардиомиопатии).

Сердечная недостаточность (острая и хроническая), как причина общего венозного полнокровия -

- **патологическое состояние, при котором нарушение функции миокарда приводит к неспособности сердца нагнетать кровь в сосудистое русло в объёме и со скоростью, необходимыми для удовлетворения метаболических потребностей тканей. Сердечно-сосудистая недостаточность является выражением недостаточности сократительной способности сердца.**

Морфологические изменения в органах при остром венозном полнокровии:

- **Лёгкие: кардиогенный отёк и точечные кровоизлияния преимущественно в субплевральных (наиболее удалённых от магистрального кровотока) отделах.**

- **Печень: резкое полнокровие центральных вен, кровоизлияния и некроз гепатоцитов 3-й зоны ацинуса (центральная часть дольки).**

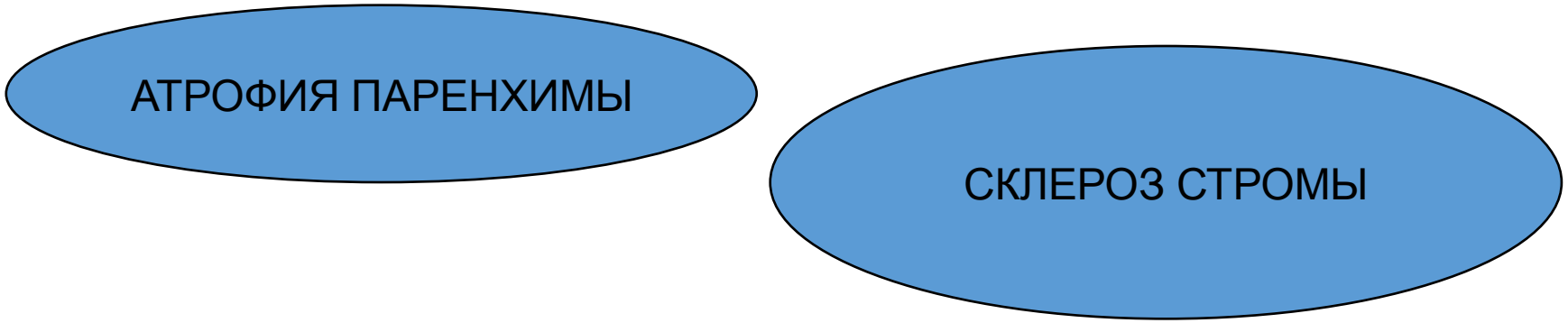
- **Почки: сосуды интерстиция полнокровны, отёк интерстиция**

- **Селезёнка: отмечается полнокровие лакун красной пульпы.**

Изменения в органах и тканях при хроническом венозном полнокровии (застое):

В органах и тканях, депонирующих кровь

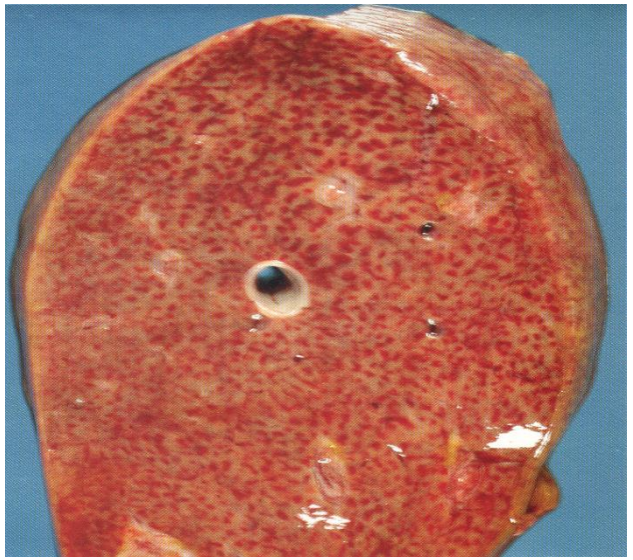
Отёк Дистрофия Некроз



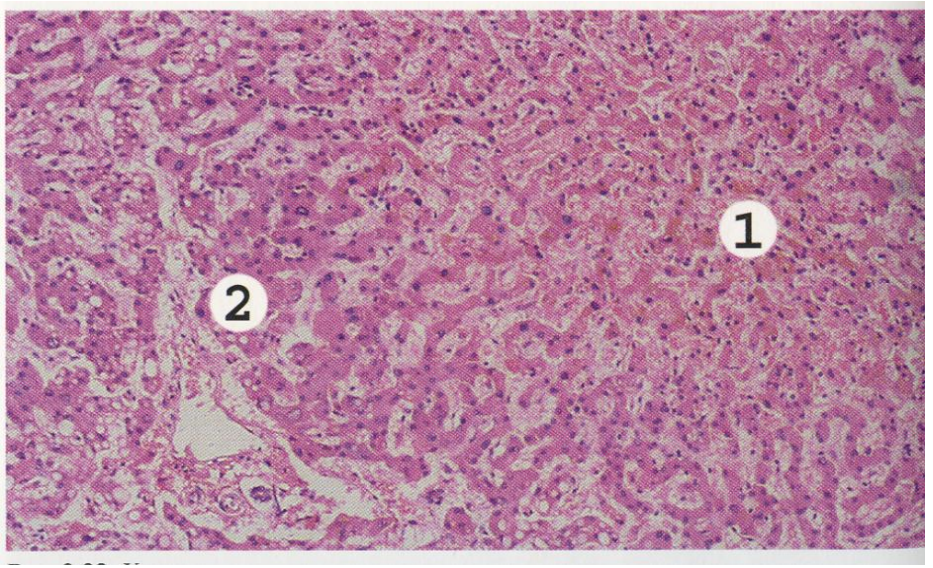
Морфогенез изменений при хроническом венозном полнокровии (застое):

«Мускатная печень» при хроническом общем венозном полнокровии

А



Б



А – размер печени увеличен, консистенция плотная, поверхность гладкая; на разрезе – пёстрый вид за счёт жёлто-красного крапа.

Б – 1 – в 3-й зоне ацинуса – расширение и полнокровие вен и синусоидов, дискомплексация печёночных балок, некроз и атрофия гепатоцитов;

2 - во 2-й и 1-й зонах ацинуса – кровенаполнение синусоидов нормальное, структура печёночных балок сохранена, гепатоциты в состоянии жировой дистрофии.

Морфогенез мускатного (застойного) фиброза печени

Хронический венозный застой, гипоксия

Полнокровие, кровоизлияния, гибель гепатоцитов в 3-й зоне ацинуса

Пролиферация фибробластов адвентиции вен и липоцитов, выполняющих роль фибробластов

Склероз стенок и облитерация просветов центральных и собирательных вен

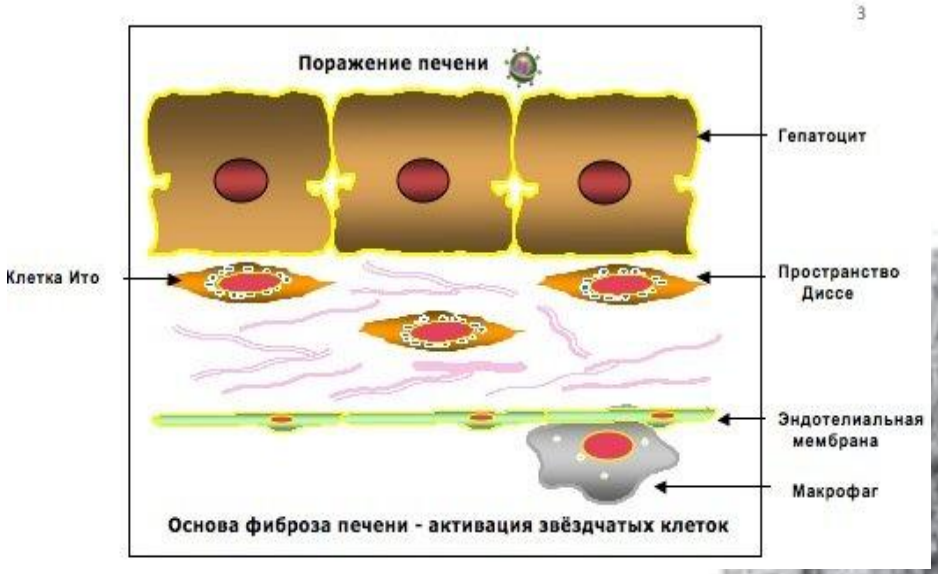
Разрастание соединительной ткани в перисинусоидальных пространствах Диссе

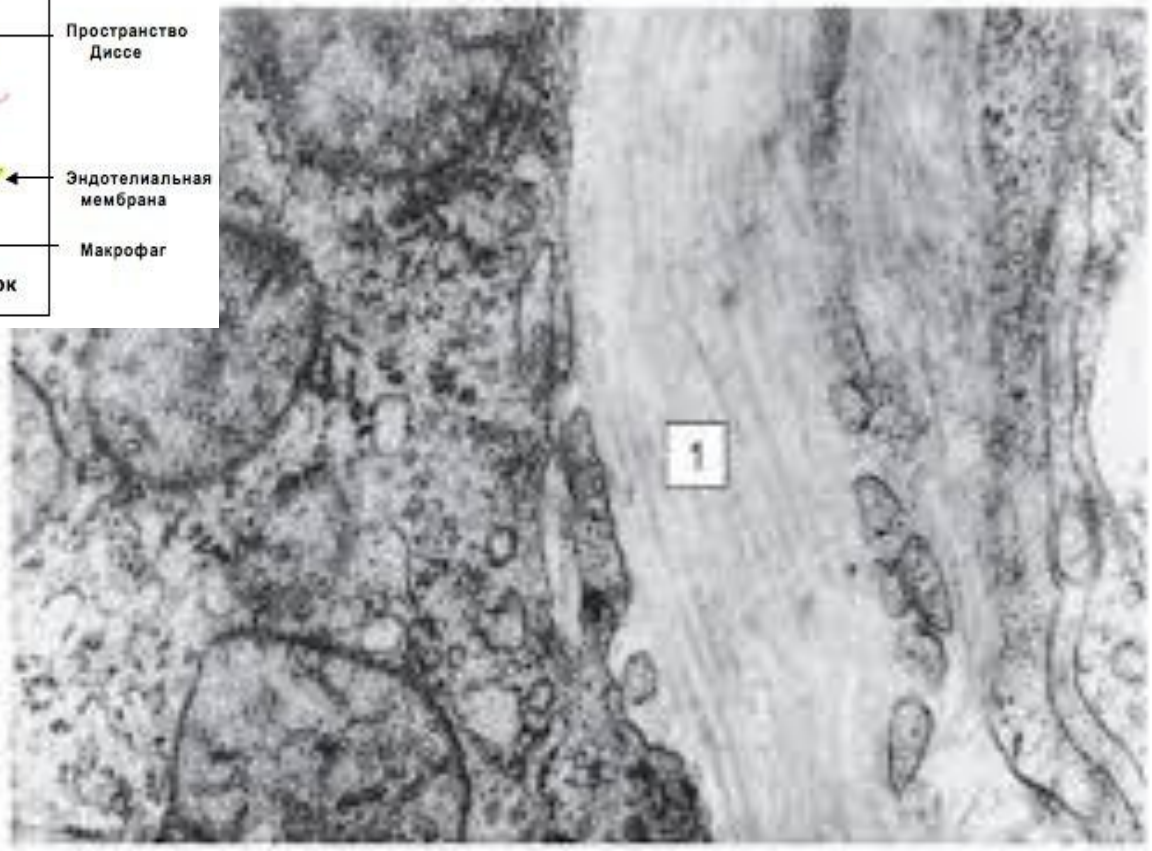
Феномен капилляризации синусоидов

Прогрессирующий фиброз печени

В финале возможно развитие «мускатного», сердечного или застойного цирроза печени.

Феномен капилляризации синусоидов





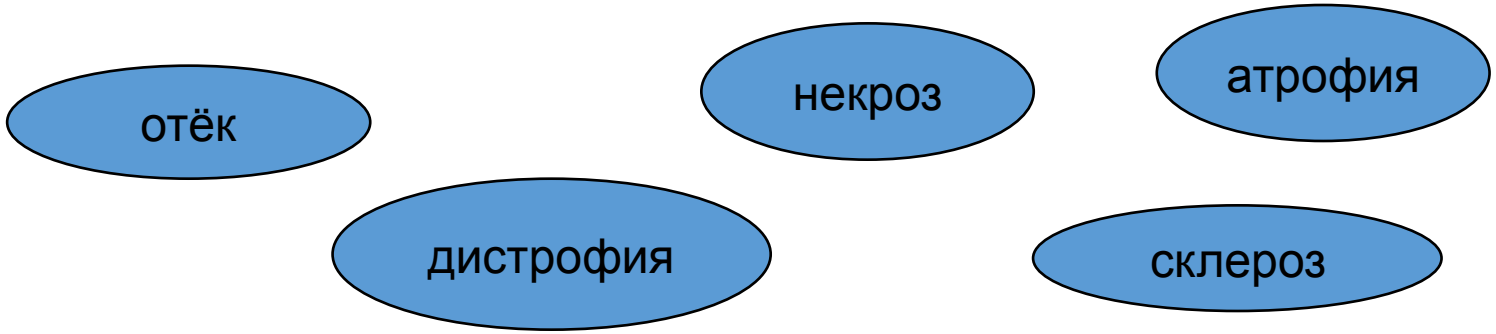
В полостях тела при общем хроническом венозном полнокровии:

Из-за скопления отёчной жидкости (транссудата) развиваются:

- **Гидроторакс**
- **Гидроперикард**
- **Асцит (гидроперитонеум)**
- **Гидроцеле**
- **Анасарка (в подкожной жировой клетчатке)**

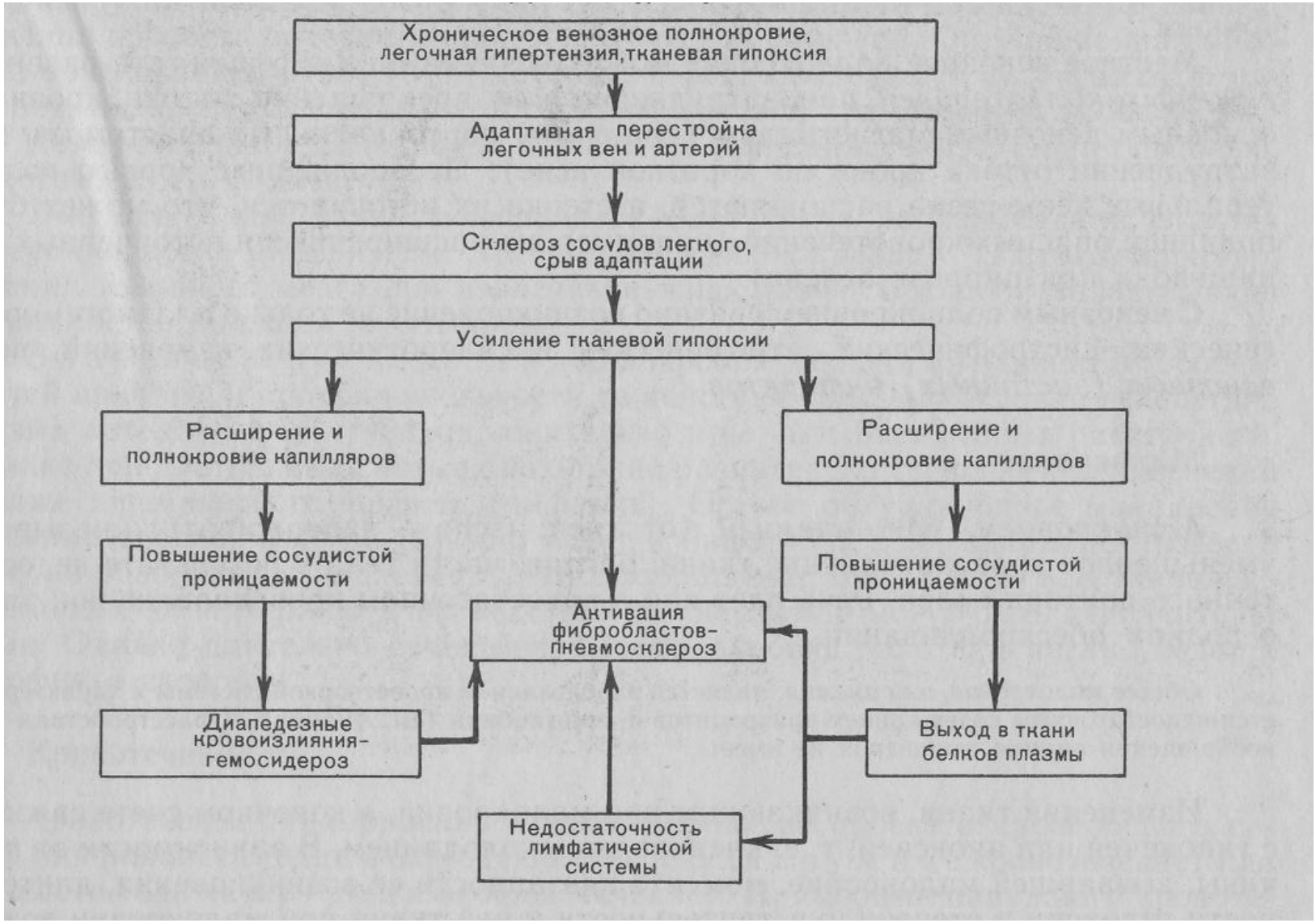
Значение местного венозного полнокровия:

- Развитие острых или хронических изменений в органах и тканях, аналогичных общему венозному застою:



Предпосылка развития красных или геморрагических инфарктов

Морфогенез бурой индурации лёгких при хроническом местном венозном полнокровии



Кровотечение (геморрагия, от греч. haima – кровь и rhein – течь) -

- **выход крови за пределы сосудистого русла или сердца в окружающую среду (наружное кровотечение)**

- **в полости тела, просвет полого органа (внутреннее кровотечение)** (гемоперикард, гемоторакс, гемоперитонеум, гемартроз).

В зависимости от источника различают:

- артериальное кровотечение;
- венозное;
- артериально-венозное;
- капиллярное;
- паренхиматозное;
- сердечное

Виды кровоизлияний (частный вид кровотечения)

1. Гематома – кровоизлияние с нарушением целостности тканей и образованием полости;
2. Геморрагическое пропитывание – кровоизлияние с сохранением целостности ткани;
3. Кровоподтёк (синяк) – плоскостное кровоизлияние в коже, подкожной клетчатке, слизистых оболочках;

   Экхимоз (кровоподтёк до 2 см диаметром);
4. Петехии – точечные кровоизлияния в коже, слизистых и серозных оболочках, внутренних органах;

   Пурпура – множественные петехиальные кровоизлияния, сливающиеся между собой в более крупные по размерам.

Причины развития кровотечений:

- **Дефекты и разрывы сосудистой стенки** (при врождённых её дефектах, инфекциях и интоксикациях, гипо- и авитаминозах, стероидной терапии);
- **Дефекты тромбоцитов** (тромбоцитопении любого генеза, наследственные или приобретённые ослабления адгезии (болезни фон Виллебранда, Бернара-Сулье, наследственный геморрагический диатез и др.), ослабленная агрегация или уменьшение секреции тромбоцитов;
- **Недостаточность факторов коагуляции** (врождённого – гемофилия А по фактору VIII, гемофилия В по фактору, при заболеваниях печени, дефиците витамина К, некоторых иммунных поражениях);
- **Избыточная внутрисосудистая коагуляция** (при ДВС-синдроме – коагулопатия потебления).

Механизмы развития кровотечения:

- **1. Разрыв** – вследствие травм неизменённого сосуда или вследствие некроза (разрыв сердца при инфаркте миокарда), гиалиноза (при ГБ), воспаления (сифилитический мезаортит с разрывом аорты), атеросклеротической аневризмы или сосудистой мальформации;
- **2. Разъедание** или аррозия сосуда, развивающееся при разрушении сосудистой стенки при воспалении (чаще гнойном), злокачественной опухолью, в зоне некроза (казеозный некроз при туберкулезе, фибриноидный при язве желудка);
- **3. Диапедез** – выход крови за счёт повышения сосудистой проницаемости, из сохранных сосудов микроциркуляторного русла при тяжёлой гипоксии, интоксикации, инфекции, различных коагулопатиях, геморрагических диатезах.

Исход кровоизлияний :

- Благоприятный (резорбция излившейся крови, организация, инкапсуляция, образование «ржавой» кисты);

- Неблагоприятный (нагноение – при присоединении инфекции).

СТАЗ

(от лат. stasis – остановка) – замедление, вплоть до полной остановки, кровотока в сосудах микроциркуляторного русла – в прекапиллярах, капиллярах и венулах.

Причины: тяжелые инфекции, интоксикации, шок, хроническое венозное полнокровие, длительное искусственное кровообращение, воздействие физических факторов (холодовой стаз при обморожениях).

Нарушения

кровообращения

Виды нарушения кровообращения

- Малокровие
- Полнокровие
- Кровотечение
- Стаз
- Сладж
- Тромбоз
- Эмболия
- Инфаркт
- Шок

Артериальное – венозное
Острое – хроническое
Общее - местное

Венозное полнокровие -

- повышенное кровенаполнение органа или ткани в связи с уменьшением (затруднением) оттока крови; приток крови при этом не изменен или уменьшен.

Венозное полнокровие

- Острое
- местное
- общее

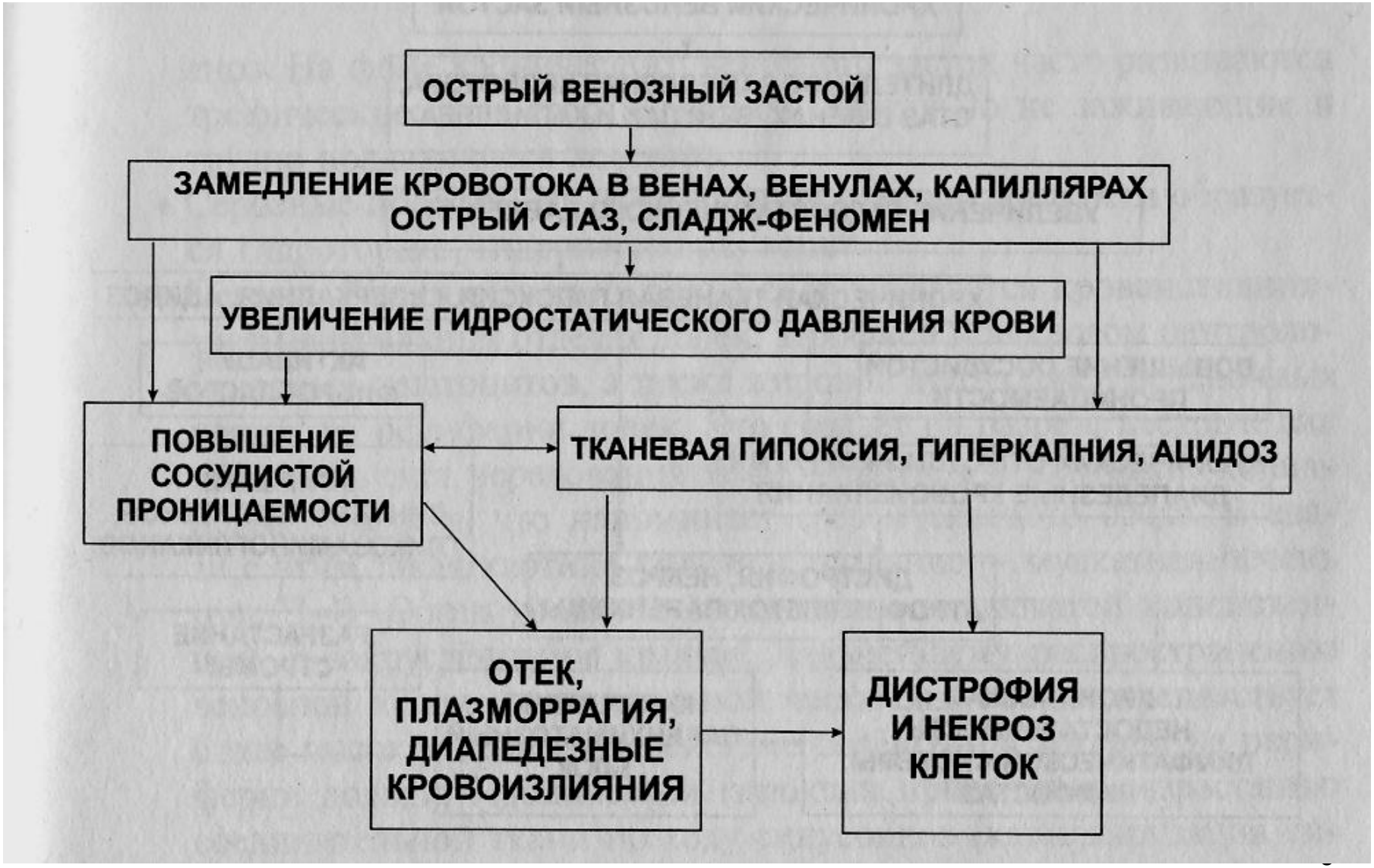
- Хроническое
- местное
- общее

Острое общее венозное **полнокровие развивается при патологии сердца, ведущей к острой сердечно – сосудистой недостаточности (инфаркт миокарда, о.миокардит и пр.)**
Патогенный фактор **– острая гипоксия**

Общепатологические процессы при остром общем венозном полнокровии

- **В паренхиме органов – некроз, дистрофия.**
- **В строме органов – отек, плазморрагия, кровоизлияния**

Морфогенез изменений при остром венозном застое



Морфологические особенности органов при остром венозном полнокровии:

- ***Лёгкие*** **– “кардиогенный” отёк и точечные кровоизлияния преимущественно в субплевральных (наиболее удалённых от магистрального кровотока) отделах.**
- ***Почки*** **– сброс крови по юкстамедуллярному шунту, малокровие коры, дистрофия и в тяжёлых случаях – некроз эпителия проксимальных и дистальных извитых канальцев (некротический нефроз).**
- ***Печень*** **- полнокровие, кровоизлияния и некроз гепатоцитов 3-й зоны ацинуса (в центре долек)**
- ***Селезёнка*** **– увеличена, полнокровие синусов**

Хроническое общее венозное полнокровие

- развивается при патологии сердца, ведущей к хронической сердечно – сосудистой недостаточности (хроническая ишемическая болезнь сердца, пороки сердца, кардиомиопатии, легочное сердце).

Морфогенез изменений при хроническом венозном полнокровии (застое):

Общепатологические процессы при хроническом общем венозном полнокровии (хроническая гипоксия)

В паренхиме органов – ***дистрофия, атрофия, некроз.***

В строме органов –

1-***отек***

2- плазморрагия и кровоизлияния вследствие

(1) повышения проницаемости сосудов из-за гипоксии

(2) повышения давления в венозных и лимфатических сосудах;

3 -склероз (активация фибробластов, **разрастание соединительной ткани – коллагена**)

Формирование капиллярно-паренхиматозного блока

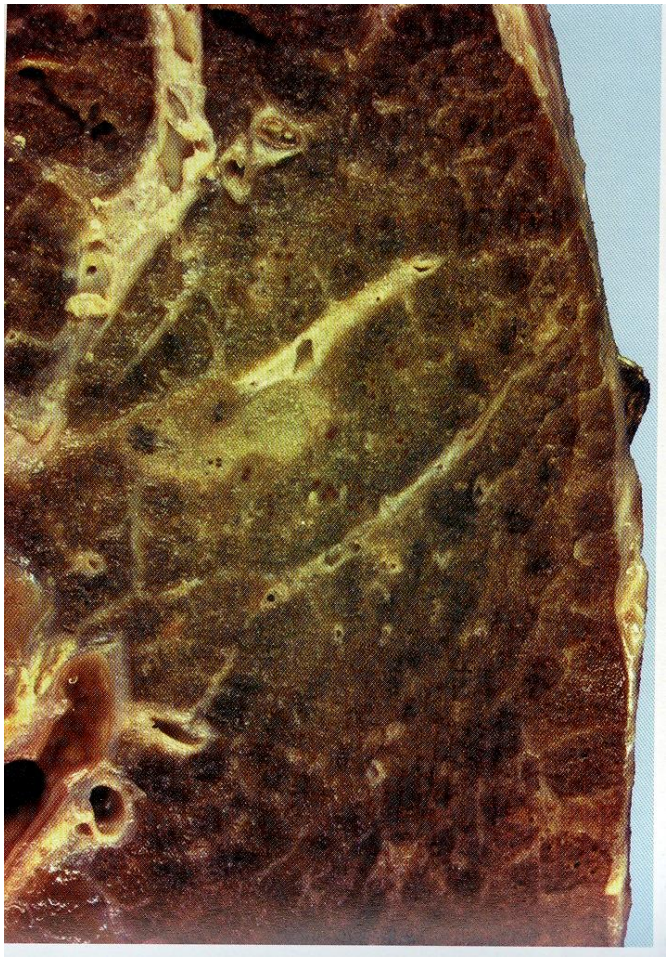
Изменения при хроническом общем венозном полнокровии

- ***Почки, селезенка*** **– цианотическая индурация**
- ***Печень*** **– мускатная печень, мускатный фиброз**
- ***Легкие*** **– бурая индурация**
- ***Серозные полости*** **– асцит, гидроторакс, гидроперикард**
- ***Подкожно-жировая клетчатка*** **– отек - анасарка**

Капилляризация синусоидов формируется капиллярно-паренхиматозный блок
Норма – фенестрированная базальная мембрана

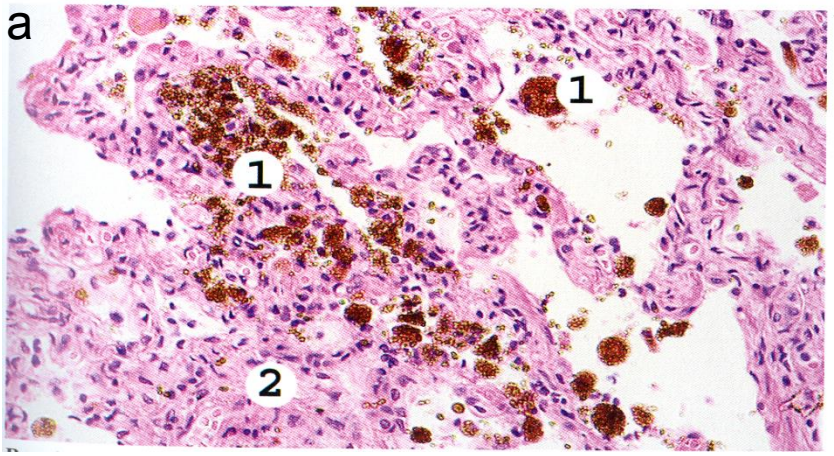
Бурая индурация лёгких

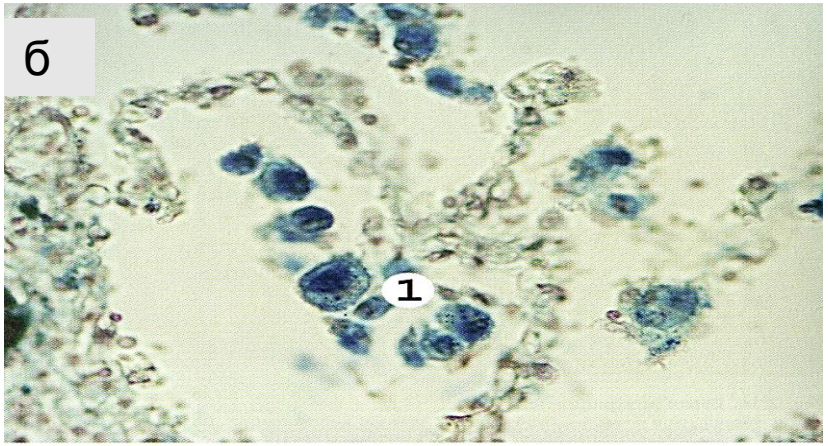
- **Лёгкие увеличены в размерах, бурые, плотной консистенции. Вокруг бронхов, сосудов и диффузно в ткани лёгкого видны прослойки плотной белой ткани - пневмосклероз**



Микроскопические изменения в лёгких при хроническом венозном полнокровии

- **а – в альвеолах, просветах бронхов, в альвеолярных перегородках и перибронхиальной соединительной ткани отмечается скопление сидерофагов и сидеробластов (1); разрастание соединительной ткани в альвеолярных перегородках, вокруг бронхов и сосудов (2). (окр.г/э).**
- **б – реакция Перлса.**





Кровотечение

(геморрагия, от греч. haima – кровь и rhein – течь) – выход крови за пределы кровеносного русла или полостей сердца в окружающую среду (наружное кровотечение) или в полости тела, просвет полого органа (внутреннее кровотечение).

Кровоизлияние – накопление крови в тканях.

В зависимости от источника кровотечения различают:

- - артериальное кровотечение;
- - венозное;
- - артериально-венозное;
- - капиллярное;
- - паренхиматозное;
- - сердечное

Кровоизлияние – частный вид кровотечения – в и д ы

1. ***Гематома*** **– кровоизлияние с нарушением целостности тканей и образованием полости;**

2. ***Геморрагическое пропитывание (инфильтрация)*** **– кровоизлияние с сохранением целостности ткани;**

3. ***Кровоподтёк (*** **синяк) – плоскостное кровоизлияние в коже, подкожной клетчатке, слизистых оболочках;**

- ***Экхимоз*** **(кровоподтёк до 2 см диаметром);**

4. ***Петехии*** **– точечные кровоизлияния в коже, слизистых и серозных оболочках, внутренних органах;** ***Пурпура*** **– множественные петехиальные кровоизлияния, сливающиеся между собой в более крупные по размерам.**

Множественные кровоизлияния

– геморрагический синдром

Механизмы развития кровотечения:

1. **Разрыв (Haemorragia per rhexin) – вследствие некроза (разрыв сердца при инфаркте миокарда , аневризмы поражённой сосудистой стенки);**
2. **Разъедание (Haemorragia per diabrosin), или *аррозивное* кровотечение - при разрушении сосудистой стенки ферментами нейтрофилов или макрофагов при воспалении, некрозе, в опухоли и пр.**
3. **Диапедез (Haemorragia per diapedesin, от греч. dia – через, pedao – скачу) - выход крови за счёт повышения сосудистой проницаемости относительно сохранных сосудов микроциркуляторного русла при тяжёлой гипоксии, интоксикации, инфекции, различных коагулопатиях и пр.**

Стаз

(от лат. *stasis* — остановка) — остановка кровотока (или лимфотока) в сосудах микроциркуляторного русла (прежде всего в капиллярах, реже — в венулах).

Причины:

сердечная недостаточность, инфекции, интоксикации, шок, длительное искусственное кровообращение, воздействие физических факторов (холодовой стаз при обморожениях)

Сладж-феномен (от англ. sludge – тина) .

– *слипание* форменных элементов крови в сосудистом русле, прежде всего эритроцитов;

- образуются конгломераты из слипшихся форменных элементов;

-повреждается поверхность клеток крови;

- значительные гемодинамические нарушения, в т.ч. и в крупных сосудах;

- повышение сосудистой проницаемости, отёк, плазморрагия, ишемия.

Более 18 часов – необратим.

-

Тромбоз Эмболия

ИНФАРКТ

Тромбоз -

- Прижизненное свертывание крови в просвете сосудов или полостях сердца

Причины тромбообразования

- **Общие** –1- нарушения взаимоотношения свертывающей и противосвертывающей систем; 2-изменения состава и качества крови (например, изменение количества форменных элементов крови, количества белков и т.д.)
- **Местные** – 1-повреждение эндотелия (сосудистой стенки); 2- замедление тока крови; 3-изменение (нарушение) тока крови (турбулентное вместо ламинарного)

Тромб – прижизненный сверток крови

- Классификация.
- От строения и внешнего вида – белый, красный, смешанный, гиалиновый
- По отношению к просвету сосуда – пристеночный, обтурирующий, шаровидный

Стадии тромбообразования

- Агглютинация тромбоцитов
- Коагуляция фибриногена и образование фибрина
- Агглютинация эритроцитов
- Преципитация белков плазмы

Исходы тромба

Благоприятные

- *организация*
- *канализация с реканализацией сосуда*
- *инкорпорация в стенку кровеносного русла (васкуляризация)*
- *петрификация*
- *лизис (асептическое расплавление) с помощью плазмина, протеолитических систем макрофагов и нейтрофилов*

Неблагоприятные

- *тромбоэмболия*
- *септическое (гнойное расплавление)*

Эмболия -

- - циркуляция в крови или лимфе не встречающихся в норме частиц (эмболов) с последующей закупоркой ими просвета сосудов.

Классификация эмболий

- ***От вида эмбола*** - тромбоэмболия, жировая, воздушная, газовая, клеточная (тканевая); микробная, инородными телами.
- ***От направления движения эмбола –*** ортоградная (по току крови или лимфы); ретроградная (против тока);парадоксальная (при пороках сердца)

Последствия тромбоэмболии

- **В артериальном русле – инфаркт, гангрена**
- **В венозном русле – тромбоэмболия легочной артерии**

✓ **ствола (ТЭЛА)– одна из причин внезапной смерти**

✓ **мелких ветвей – геморрагические инфаркты**

Возможный механизм смерти – пульмоно – коронарный рефлекс

- Спазм бронхиол
- Спазм мелких ветвей легочной артерии
- Спазм коронарных артерий сердца

- **Тромбоэмбол**
- Плотный
- Шероховатый
- Крошащийся
- Не соединен со стенкой сосуда
- Серый
- **Тромб**
- Соединен со стенкой сосуда

- **Посмертный сверток крови**
- Гладкая поверхность
- Блестящий
- Эластической, мягко-эластической консистенции
- Темно-красный с желтоватыми прожилками

Инфаркт

- **Сосудистый** (дисциркуляторный) некроз – очаг некроза, возникающий в результате прекращения кровоснабжения, т.е. ишемии

Причины –

- **тромбоз;**
- **эмболия;**
- **длительный спазм артерии;**
- **функциональное перенапряжение органа (сердца) в условиях недостаточного кровоснабжения.**

Классификация инфарктов

- **По виду** – ***белый*** (ишемический); ***красный*** (геморрагический – ишемический со вторичным геморрагическим пропитыванием); ***белый с геморрагическим венчиком*** (при наличии развитых коллатералей).
- **По форме** – ***треугольный;***
- --***неправильной формы***
- -зависит от типа кровоснабжения

Исходы инфаркта:

- - **Благоприятные:**
  - организация инфаркта, его рубцевание;
  - образование кисты (в головном мозге);
- **Неблагоприятные:**
  - нагноение.

Шоковый синдром (шок)

- Угрожающее жизни состояние, возникающее под воздействием сверхсильных раздражителей, характеризуется критическим снижением функций и систем организма в результате расстройства центральной нервной системы, гемодинамики, дыхания и обмена веществ

ДВС- синдром

- - **синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания,** характеризуется образованием множественных тромбов в сосудах микроциркуляторного русла вследствие активации факторов свертывания крови (например, при длительном кровотечении) и развивающегося из-за этого их дефицита, фибринолиза и кровоизлияний.

Стадии ДВС-синдрома

1 стадия – активация факторов свертывания крови,

гиперкоагуляция и тромбообразование (внутрисосудистая агрегация форменных элементов крови, диссеминированные гиалиновые тромбы). Продолжительность 8-10 мин.

2 стадия – нарастающая *коагулопатия потребления* (тромбоцитопения, гипофибриногенемия)

3 стадия – гипокоагуляция и активации фибринолиза (гиперплазминемия, увеличение продуктов деградации фибрина, потеря способности фибрина к полимеризации, выраженные кровотечения и кровоизлияния, микроангиопатическая гемолитическая анемия). Развивается через 2-8 час

4 стадия – восстановительная или остаточных проявлений (дистрофические, некротические и геморрагические поражения органов и тканей)

Морфология ДВС-синдрома

Множественные фибриновые, гиалиновые, белые, красные тромбы, мелкие кровоизлияния, стаз, сладж, дистрофические и некротические изменения в тканях

Легкие – серозно-геморрагический отек, мелкие геморрагические инфаркты, гемосидероз, гиалиновые мембраны

Почки – некротический нефроз, симметричный тотальный и очаговый кортиконекроз

Печень – дистрофия и центролобулярные некрозы гепатоцитов, фибрин в синусоидах

Поджелудочная железа – отек, панкреонекроз

Надпочечники – дистрофия с исчезновением липидов, некроз, кровоизлияния. При инфекциях – синдром Уотерхауса-Фридериксена

Селезёнка – мелкие кровоизлияния в паренхиму и под капсулу, в синусоидах – тяжи и нити фибрина.

Продуктивное воспаление – форма воспаления, при которой пролиферативные процессы преобладают над альтеративными и экссудативными.

Хроническое воспаление - это патологический процесс, характеризующийся персистенцией патологического фактора, развитием в связи с этим иммунологической недостаточности, что обусловливает своеобразие морфологических изменений тканей в области воспаления, течение процесса по принципу порочного круга, затруднение репарации и восстановления гомеостаза.

Причины хронического воспаления

1.Персистирующие (долго сохраняющиеся) инфекции (микобактерия туберкулеза, бледная трепонема, эхинококк и др.);

2.Длительное воздействие потенциально-токсических экзогенных и эндогенных веществ (частицы кремния, ураты);

3.Иммунные реакции (аутоиммунные болезни);

Особенности хронического воспаления

1.Персистенция повреждающего фактора.

2.Иммунологическая недостаточность с развитием вторичного иммунодефицита

А. Нарушение гуморального иммунитета – изменение концентрации IgA, IgG, IgM в крови и повышение их уровня в тканях.

Б. Нарушение клеточного иммунитета

- лимфоцитопения
- снижение общей популяции Т-лимфоцитов
- снижение уровня Т-хелперов и Т-супрессоров
- изменение соотношения Тхл/Тс
- снижение хемотаксической активности лейкоцитов

3. Нарушение регенерации в очаге хронического воспаления.

4. Течение процесса по принципу порочного круга

5. Затруднение восстановления гомеостаза.

Признаки хронического воспаления:

1.Мононуклеарная инфильтрация (макрофаги, моноциты, лимфоциты, плазматические клетки, эозинофилы, тучные клетки)

2.Персистирующая деструкция грануляционной ткани.

Клетки, участвующие в продуктивном воспалении

1. Макрофаги
2. Моноциты
3. Лимфоциты
4. Плазматические клетки
5. Эозинофильные лейкоциты
6. Эндотелий
7. Фибробласты

Спектр действия активированного макрофага

1. Фагоцитоз.
2. Выявление антигенных детерминант и представление их иммунной системе
3. Регулирующее действие на клетки - цитокины, факторы роста и др.
4. Тканевое повреждение - токсические метаболиты кислорода, протеазы, фактор хемотаксиса нейтрофилов, метаболиты архидоновой кислоты, факторы коагуляции, оксид азота.
5. Фиброз - факторы роста, фиброгенные цитокины, ремодулирующие коллагеназы.

Виды продуктивного воспаления

1. Межуточное (интерстициальное) воспаление.
2. Гранулематозное воспаление.
3. Продуктивное воспаление с образованием полипов и остроконечных кондилом.
4. Воспаление вокруг животных паразитов.

Гранулематозное воспаление –

специализированная форма хронической воспалительной реакции, при которой преобладающим типом клеток являются активированные макрофаги, нередко имеющие модифицированный эпителиоидноклеточный вид.

Гранулема - очаговое скопление способных к фагоцитозу клеток моноцитарно – макрофагального происхождения.

Гранулематозные заболевания

Бактериальные:
- туберкулез
- лепра
- бруцеллез
- сальмонеллез
- листериоз
- сифилис
- Ку-лихорадка

Индуцированные металлами:
- бериллиоз
- циркониевый гранулематоз

Грибковые:
- гистоплазмоз
- бластомикоз
- кокцидиомикоз
- пневмонит гипер-чувствительный

Вирусные и хламидиевые:
- болезнь кошачьих царапин
- венерическая лимфо-гранулема

Гельминтные:
- шистосомоз
- трихинеллез
- филяриоз

Индуцированные чужеродными телами:
- пневмонит чужеродных тел
- Кремниевый гранулематоз

Неясной причины:
- саркоидоз
- болезнь Крона
- гранулематоз Вегенера
- гигантоклеточный артериит
- первиный билиарный цирроз печени
- кольцевидная гранулема
- ревматоидный артрит

Признаки гранулематозных болезней

1.Наличие гранулемы;

2.Нарушение иммунного гомеостаза;

3.Полиморфизм тканевых реакций;

4.Склонность к хроническому течению с частыми рецидивами;

5.Нередкое поражение сосудов в виде васкулитов;

Классификация гранулем

1. По этиологии:
   A. Инфекционные
   B. Неинфекционные
      - Пылевые
      - Медикаментозные
      - Инородных тел
   C. Неустановленной этиологии
2. По патогенезу:
   A. Иммунные
   B. Неиммунные
3. По морфологии:
   A. Макрофагальная (простая гранулема, фагоцитома)
   B. Эпителиоидноклеточная
   C. Гигантоклеточная
4. В зависимости от специфичности
   A. Неспецифический гранулематоз
   B. Специфический гранулематоз

Типы гранулематозного воспаления

- Туберкулоидная гранулематозная реакция:
  - Неказеифицирующая туберкулоидная реакция (саркоидоз, болезнь Крона, Lupus Vulgaris, туберкулоидный вариант лепры)
  - Казеифицирующия туберкулоидная реакция (туберкулез)
  - Гнойная туберкулоидная реакция (венерическая лимфогранулема, иерсиннозный псевдотуберкулез, туляремия, кокцидиомикоз, споротрихоз, болезнь кошачьих царапин).
- Диффузная гранулематозная реакция (лепроматозный вариант лепры)

Условия развития гранулематозного воспаления

1.Наличие веществ, способных стимулировать систему мононуклеарных фагоцитов, созревание и трансформацию макрофагов.

2.Стойкость раздражителя по отношению к фагоцитам

3.Объем повреждающего фактора

Виды гранулем:

морфологически:

1. Макрофагальная
2. Эпителиоидно-клеточная
3. Гигантоклеточная

функционально:

1. С замедленным обменом веществ (гранулемы инородных тел)
2. С высоким уровнем обмена веществ (специфичное воспаление)

Морфогенез гранулем –

1.Накопление моноцитарных фагоцитов в очаге повреждения ткани.

2.Созревание моноцитов в макрофаги и образование макрофагальной гранулемы.

3.Созревание и трансформация моноцитарных фагоцитов и макрофагов в эпителиоидные клетки и образование эпителиоидноклеточной гранулемы.

4.Трансформация эпителиоИдных клеток в гигантские и формирование гигантоклеточной гранулемы.

Склероз

1.Исход хронического продуктивного воспаления.

2.Исход системной (ревматические болезни) или локальной дезорганизации соединительной ткани.

3.Исход некроза и атрофии ткани.

4.Рубцы в результате заживления раневых и язвенных дефектов.

5.Организация тромбов, образование спаек.

Склероз (от греческого sklerosis-уплотнение) – процесс, ведущий к диффузному или очаговому уплотнению внутренних органов, сосудов, соединительнотканных структур в связи с разрастанием зрелой плотной соединительной ткани

Морфогенез склероза

1.Формирование новых сосудов (ангиогенез) (ФРФ, сосудисто – эндотелиальный ФР)

2.Миграция и пролиферация фибробластов (ФРФ, ТЦФР, ЭФР, ТрФР-β, ИЛ-1, ИЛ-4, ФНО-α)

3.Синтез экстрацеллюлярного матрикса (ТрФР-β, ИЛ-1, ИЛ-4, ФНО-α)

4.Созревание и организация фиброзной ткани (ремоделирование)

Лекция

Патология иммунной системы.

Иммунитет *(лат. immunitas — освобождение, избавление от чего-либо) —*

- **Сопротивляемость и способность к уничтожению чужеродных веществ** - антигенов, включая собственные клетки, измененные в антигенном отношении.
- ***Обеспечивает гомеостаз*** организма на клеточном и молекулярном уровне организации.
- Реализуется ***иммунной системой, иммунными реакциями.***
- Биологический смысл иммунитета — ***обеспечение генетической целостности организма*** на протяжении его индивидуальной жизни [

Формы иммунитета

1. Неспецифическая

2. Специфическая

(адаптивная)

Механизмы неспецифического иммунного ответа

1. *Физические (анатомические)*
2. *Физиологические*
3. *Гуморальные механизмы*
4. *Клеточные механизмы*

Гуморальные механизмы неспецифической иммунной защиты обеспечиваются ***специальными гуморальными факторами*** (преимущественно *белковой природы*), которые

- **находятся в плазме крови** (т.е. постоянно предсуществуют в крови независимо от проникновения чужеродных агентов в организм),
- **могут продуцироваться поврежденными клетками тканей организма** и **эндотелием сосудистой стенки**,
- либо **вырабатываются активированными фагоцитами и другими разновидностями лейкоцитов**.

К гуморальным факторам, обеспечивающим неспецифическую иммунную защиту, относят:

- **систему комплемента,** *(неактивные ферменты, проферменты)*
- т.н. **белки острой фазы,** (связываются с мембранами микробов, активируют комплемент и макрофаги)
- **медиаторы воспаления**, некоторые из которых образуется в результате активации системы комплемента, другие – продуцируются поврежденными собственными клетками организма, третьи – являются продуктами жизнедеятельности или составными компонентами патогенных организмов. *- лизоцим, интерферон, бета-лизины и пр.*

Клетки, участвующие в неспецифическом иммунном ответе

1. *Полиморфноядерные лейкоциты*
2. *Мононуклеарные фагоциты*
   - *а. Гистиоциты*
   - *б. Звездчатые эндотелиоциты печени (купферовские клетки)*
   - *в. Альвеолярные макрофаги*
   - *г. Клетки микроглии*
   - *д. Мезангиоциты почечных клубочков*
   - *е. Макрофаги*
3. *Тучные клетки*
4. *Естественные киллеры*

Признаки специфического (адаптивного) иммунного ответа

1. *Специфичность (реакция на определенный антиген)*
2. *Память*
3. *Различение «своего» и «чужого»*

Механизмы специфического (адаптивного) иммунного ответа

- *Гуморальные механизмы*

  (В - лимфоциты становятся плазматическими клетками, вырабатывают специфические антитела - Ig)

- *Клеточные механизмы*

Клеточно-опосредованный иммунитет

1. *Макрофаги – антиген представляющие клетки*
2. *Эффекторные Т-клетки*
   - *а. Цитотоксические Т-лимфоциты (CTL)* CD8+
   - *б. Т-клетки, опосредующие гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ)* CD4+
3. *Регуляторные Т-клетки*
   - *а. Хелперные Т-лимфоциты* CD4+
   - *б. Супрессорные Т-лимфоциты* CD4+; CD8+

Т-лимфоциты

1. Т-лимфоциты – хелперы *(помощники, от help – помощь).* Кооперируют с макрофагами при представлении антигена и с В-лимфоцитами трансформацию их в плазматические клетки. CD4+

2. Т-лимфоциты – цитотоксические. Основные клетки – эффекторы в реакциях клеточного иммунитета, разрушают «клетки-мишени».CD8+

3. Т-лимфоциты-супрессоры *(блокаторы, от supression – подавление),* CD4+, CD8+ - контроль и ограничение развития гуморальных и клеточных иммунных реакций, поддерживают толерантность к собственным антигенам, блокируют развитие аутоиммунных реакций;

различают: ***1) антигенспецифические Т-супрессоры;***

2) неспецифические Т-супрессоры.

Иммунопатологическими

называют патологические процессы, развитие которых связано с нарушением функции иммунокомпетентной ткани и иммунного гомеостаза

Патология иммунной системы

1. Реакции гиперчувствительности

2. Аутоиммунные болезни

3. Синдромы иммунного дефицита

4. Амилоидоз

Реакции гиперчувствительности - это иммунные аллергические (сверхчувствительные, с нарушением функции клеток и тканей) реакции, совершающиеся в сенсибилизированном (*имеющим повышенную чувствительность к определенному антигену*) организме.

Реакции гиперчувствительности

1. Анафилактические реакции (I тип)

2. Цитотоксические антительные реакции (II тип)

3. Иммунокомплексные реакции (III тип)

4. Иммуноклеточные реакции (IV тип)

Реакции гиперчувствительности I типа – анафилактические реакции

1. Системная анафилаксия (острая системная реакция *сенсибилизированного* организма – на повторный контакт с антигеном)- *анафилактический шок*
2. Местная анафилаксия

   Примеры: *крапивница, ангионевротический отек, аллергический ринит (сенная лихорадка); атопическая (вызванная экзогенными аллергенами) бронхиальная астма.*

Реакции гиперчувствительности I типа – механизм развития

- **1 этап- первый контакт с антигеном (АГ)- образование IgE плазматическими клетками**
- **2 этап- фиксация IgE на тучных клетках через Fc рецептор; *сенсибилизация***
- **3 этап –повторный контакт с АГ –дегрануляция тучных клеток**

-*две фазы развития, механизм повреждения*-

- ✓ **выброс медиаторов тучных клеток,**
- ✓ **последующее привлечение клеток воспаления, развитие воспаления и повреждения**

Фазы развития ГЧ - I

I фаза – через 5-30 мин. Связана с выбросом первичных медиаторов.

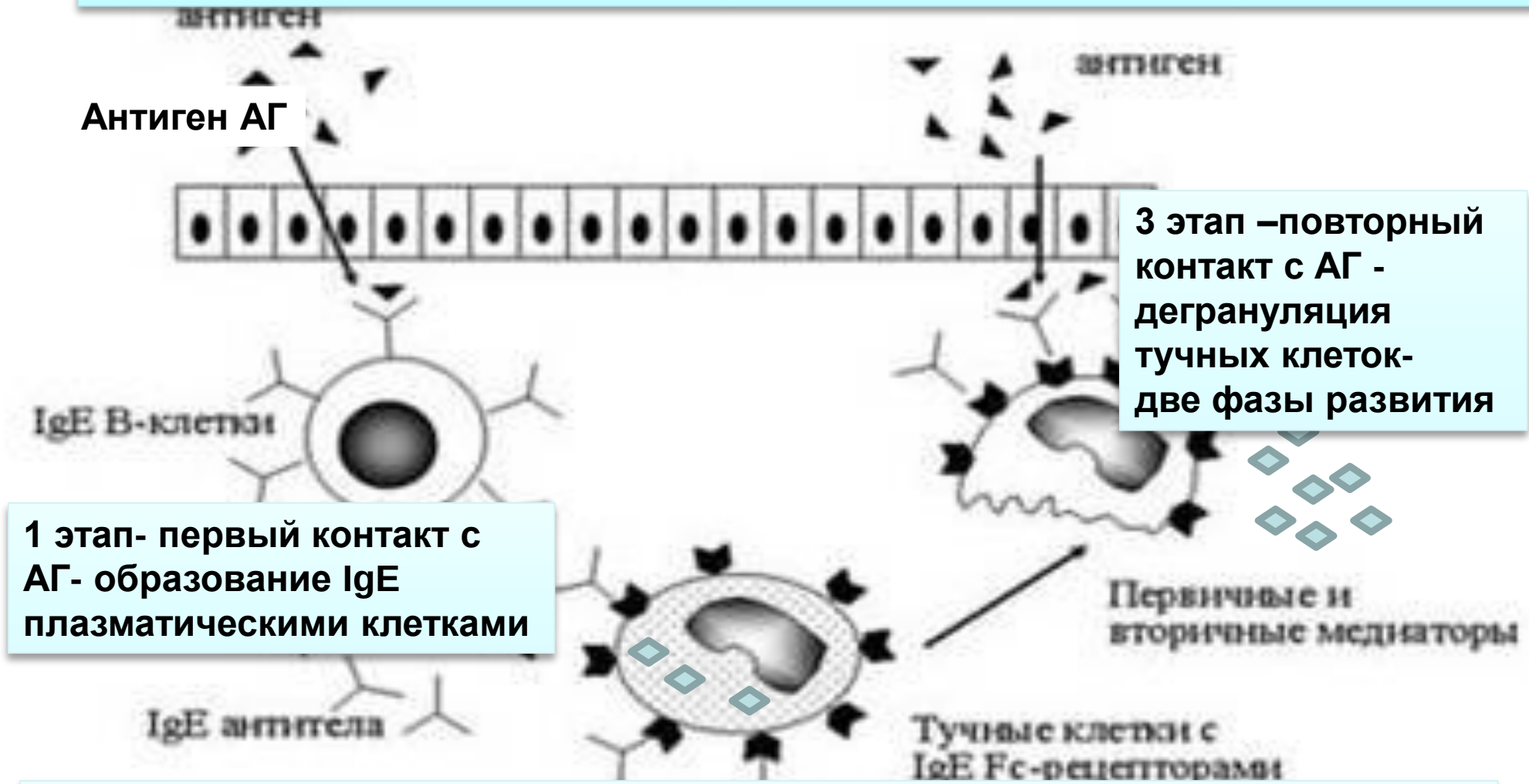
1. Биогенные амины (гистамин, серотонин)
2. Медиаторы хемотаксиса (эозинофилов, нейтрофилов, базофилов)
3. Ферменты (хиназа, триптаза, гидролазы)
4. Протеогликаны (гепарин)

II фаза – через 2-8 часов, продолжается несколько дней. Связана с выбросом вторичных медиаторов и цитокинов.

1. Производные арахидоновой кислоты
   - лейкотриены (С4, D4 и др.)
   - простагландины
2. Факторы активации тромбоцитов
3. Цитокины

Реакция гиперчувствительности I типа.

Механизм повреждения- выброс медиаторов тучных клеток и последующее привлечение клеток воспаления, развитие воспаления и повреждения



3 этап –повторный контакт с АГ - дегрануляция тучных клеток- две фазы развития

1 этап- первый контакт с АГ- образование IgE плазматическими клетками

2 этап- фиксация IgE на тучных клетках через Fc рецептор; *сенсибилизация*

Гистопатологические проявления

- Расширение сосудов
- Отек
- Спазм гладкомышечных клеток
- Синтез слизи
- Повреждение ткани
- Воспаление (усиливаются перечисленные выше эффекты, клеточный инфильтрат, повреждение тканей)

Изменения бронха при бронхиальной астме

- В просвете бронха слоистый секрет с примесью эозинофилов, слущенного эпителия.
- Базальная мембрана эпителия утолщена, набухшая.
- Слизистая оболочка инфильтрирована эозинофилами, **базофилами,** лимфоцитами, плазматическими клетками.
- Слизистые железы стенки бронха с признаками гиперсекреции.
- Гипертрофия гладких мышц бронхиальной стенки.
- Полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, повышение их проницаемости, периваскулярный отек.
- В подслизистом слое склероз.

Реакции гиперчувствительности II типа – цитотоксические реакции(антительные-АТ циркулируют в крови)

Вызываются антителами (IgG и IgM), направленными против антигенов (эндогенных или экзогенных) находящихся на поверхности клеток или тканевых компонентов (например, белков базальных мембран).

Образуются *фиксированные* иммунные комплексы (ИК in citu).

1. Комплементзависимые реакции:

а) прямой лизис (с помощью мембраноатакующего комплекса)

б) опсонизация (присоединение C3b) с последующим фагоцитозом.

2. Антителозависимый связанный с клетками цитолиз.

Клетки-мишени с антителами на поверхности уничтожаются эффекторными клетками, имеющими рецепторы к Fc-фрагменту Ig (ПЯЛ, моноциты, NK-клетки).

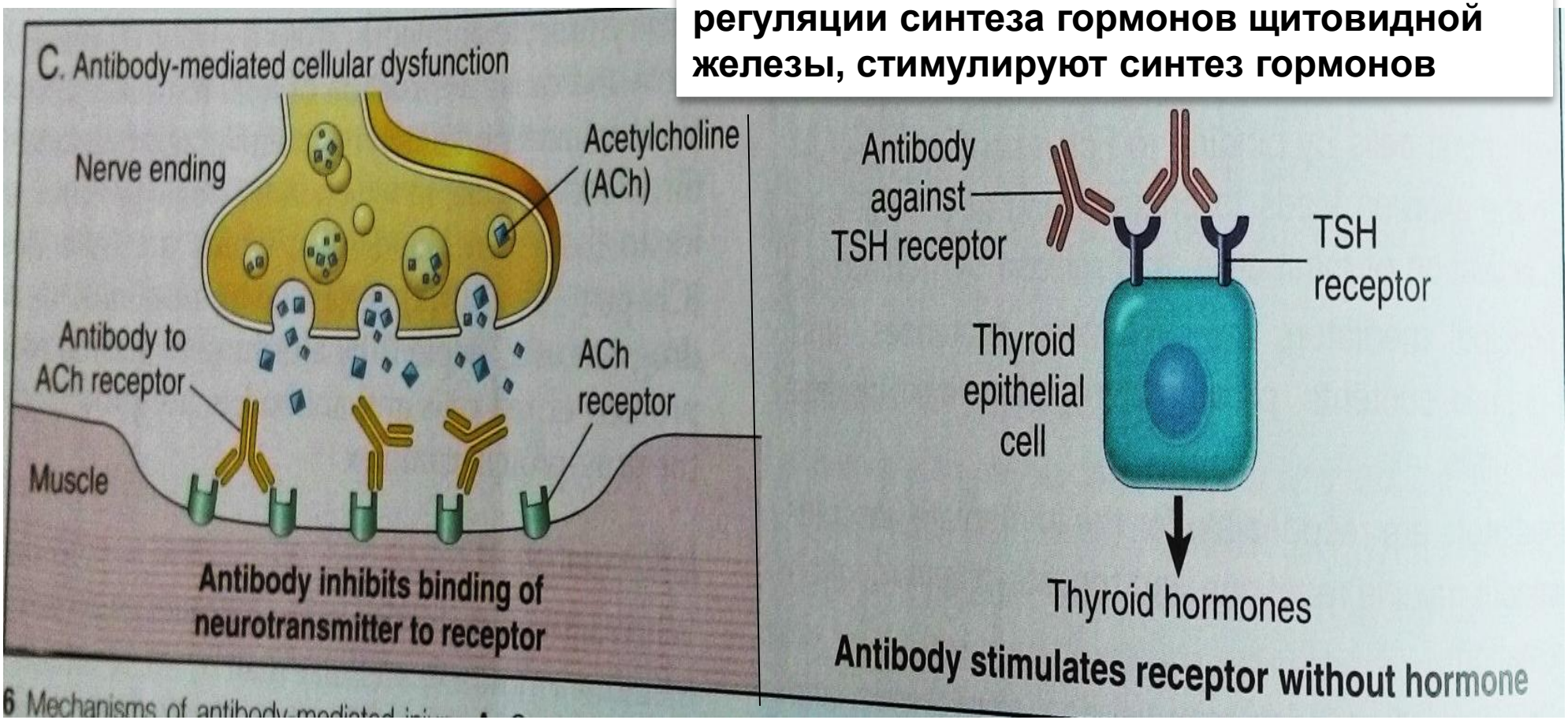
3. Антителоопосредованная клеточная дисфункция. Реакция *антирецепторных* антител с поверхностным рецепторным протеином.

Примеры антитело - опосредованных заболеваний

Болезнь	Антиген - мишень	Механизм заболевания	Проявления
Аутоиммунная гемолитическая анемия	Мембрана эритроцитов	Опсонизация и фагоцитоз эритроцитов	Гемолиз, анемия
Пузырчатка обыкновенная (пемфигус)	Протеины межклеточных контактов клеток эпидермиса (эпидермальный кадгерин)	Активация протеаз, аазрушение межклеточных контактов	Внетриэпидер-мальные пузыри
Синдром Гудпасчера	Неколлагеновые протеины базальных мембран гломерул и альвеол	Воспаление, опосредованное комлементом и Fc-рецептором	Нефрит, легочное кровотечение
Ревматизм	Антиген стрептококка, перекрестно- реагирующие реакции с антигенами миокарда	Воспаление, активация макрофагов	Миокардит, артрит
Устойчивый к инсулину диабет (некоторые формы)	Рецептор к инсулину	Антитела блокируют связывание инсулина и рецептора	Гипергликемия, кетоацидоз

Миастения гравис **– антитела против ацетилхолиновых рецепторов ингибируют его связывание с рецепторами**

Диффузный токсический зоб (б-нь Грейвса, Базедова) **– антитела «стимулирующие» –фиксируются на рецепторах к тиреостимулирующему гормону – блокируют обратную связь в регуляции синтеза гормонов щитовидной железы, стимулируют синтез гормонов**



Клеточная дисфункция

Иммунокомплексные реакции (ИК) – III тип

- *Механизм реализации*

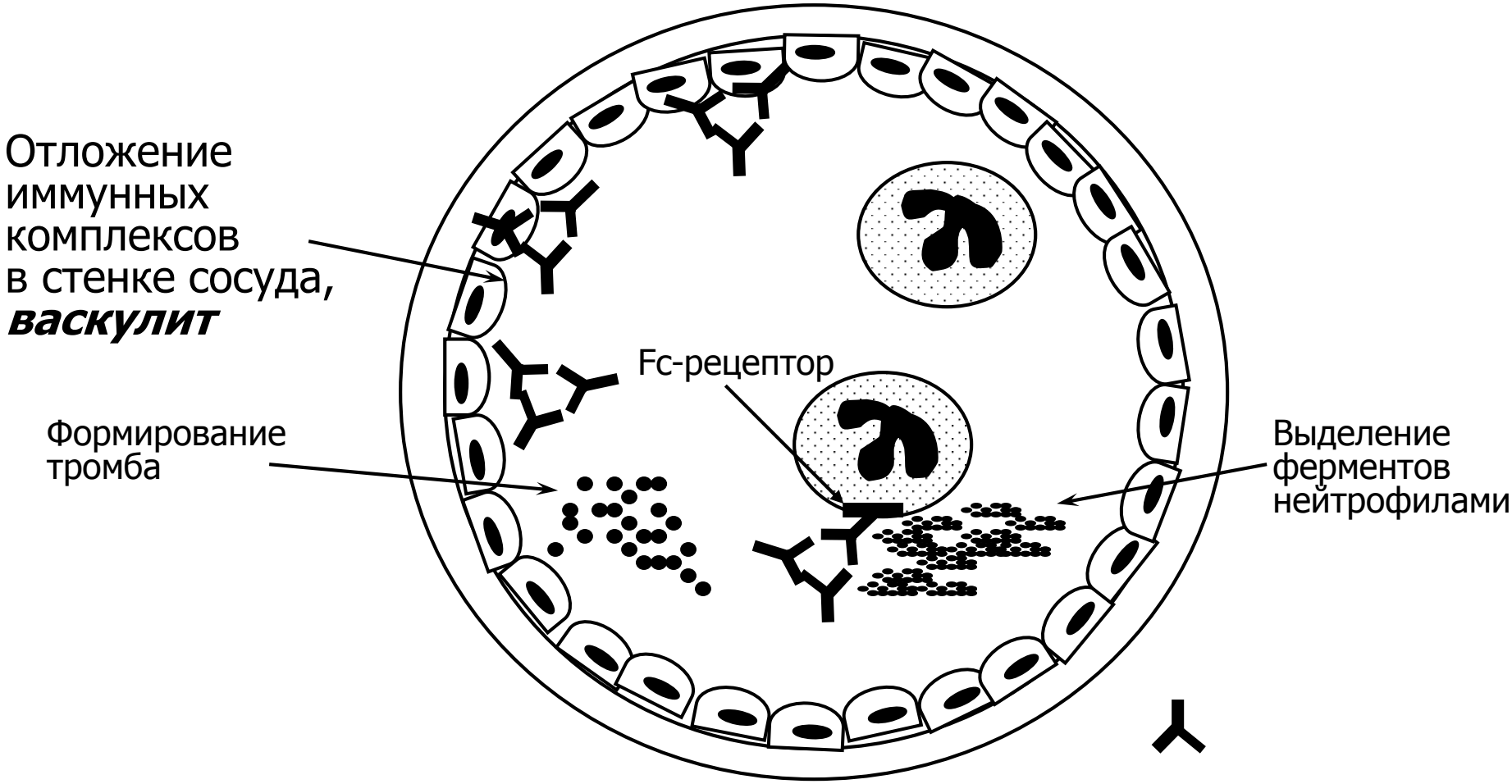
1. ***Циркуляция* ИК (антиген + антитело)**
2. **Активация комплемента**
3. **Привлечение нейтрофилов продуктами комплемента с участием Fc рецепторов**
4. **Высвобождение ферментов и других токсических молекул**

- ***Последствия:* воспаление, некротизирующий васкулит с фибриноидным некрозом стенки сосуда, дезорганизация соединительной ткани**

Особенности иммунокомплексной реакции – характерны:

- острый васкулит с некрозом сосудистой стенки и выраженной нейтрофильной инфильтрацией
- участки фибриноидного некроза - некротизированная ткань, пропитанная белками плазмы с включением комплемента и иммунными комплексами

Реакция гиперчувствительности III типа, опосредованная иммунными комплексами



Основные заболевания, развивающиеся с участием иммунокомплексного повреждения

- Системная красная волчанка
- Некоторые формы гломерулонефрита
- Сывороточная болезнь
- Реакция Артюса

Реакции гиперчувствительности IV типа – активация Т- лимфоцитов CD4+;CD8+

1. **Реакции прямой клеточной цитотоксичности - опосредуются CD8+ Т-лимфоцитами**

Болезни - сахарный диабет I типа; уничтожение внутриклеточных инфектов – вирусы (вирусный гепатит), микобактерии; противоопухолевый иммунитет.
Механизм:

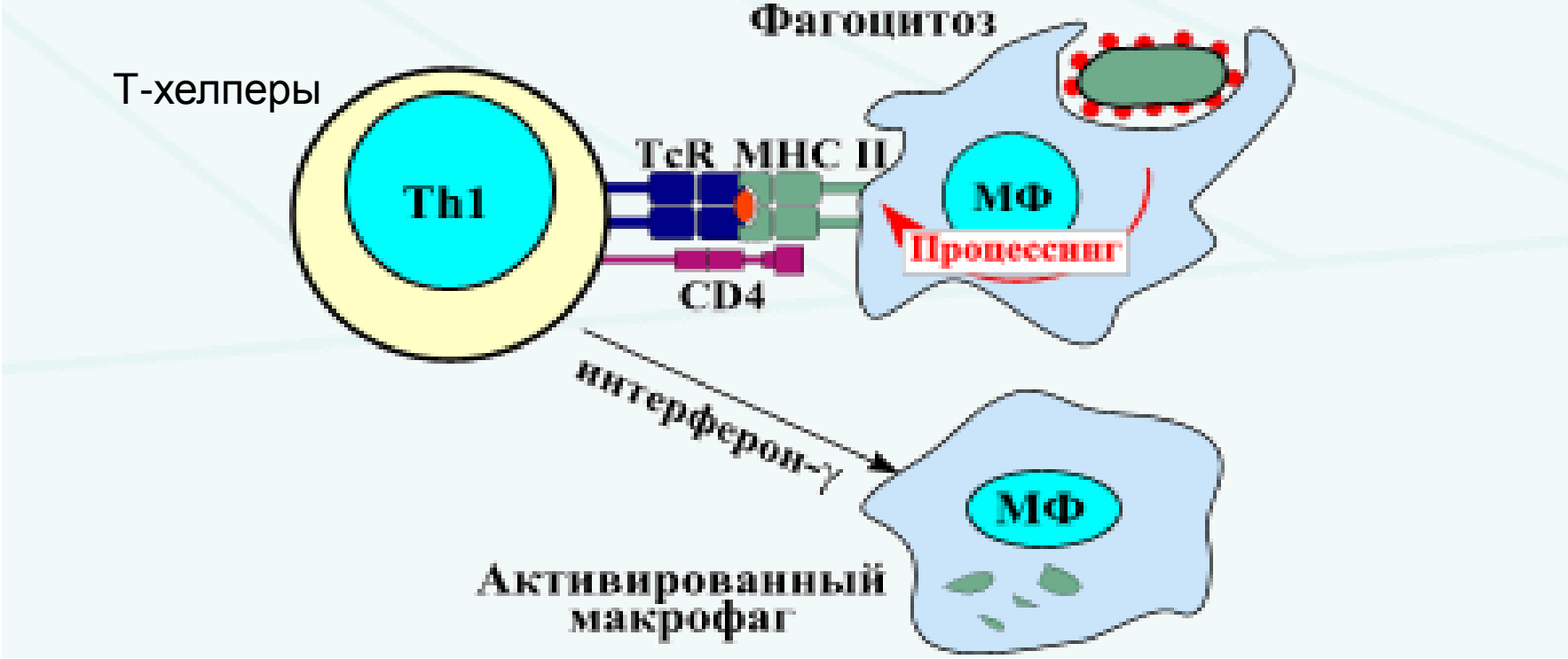
- ✓ ***секреция цитокинов, интерферонов;***
- ✓ ***секреция перфоринов (повреждают мембрану клетки);***
- ✓ ***секреция гранзимов (активируют апоптоз).***

2. **Реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) - опосредуются T_1-хелперами CD4+, *проявляются гранулематозом***

Этапы реакции гиперчувствительности замедленного типа – формируется при первичной устойчивости антигена к фагоцитозу

- **Захват антигена макрофагами, которые выступают в роли антигенпредставляющих клеток**
- **T_1-хелперы взаимодействуют с антигеном на поверхности макрофагов и секретируют цитокины.**
- **Интерферон гамма активирует новый пул макрофагов.**
- **Цитокины обеспечивают формирование воспалительной реакции, активацию макрофагов, звершенный фагоцитоз или образование гранулем с незавершенным фагоцитозом**

IV тип - гиперчувствительность замедленного типа



Толера́нтность иммунологи́ческая

- неспособность организма к иммунному ответу на определенный антиген при сохранении иммунологической реактивности к другим антигенам; **естественная Т.** обусловлена генотипом

Иммунологическая толерантность и аутоиммунитет

- Нарушение толерантности- основа аутоиммунных болезней
- В норме лимфоциты, начинающие распознавать собственные АГ, подавляются Т-ЛЦ супрессорами или погибают путем апоптоза

Аутоиммунизация (аутоаллергия, аутоагрессия)

- *состояние, характеризующееся появлением реакции иммунной системы на нормальные антигены собственных тканей*

Аутоиммунными ***называют заболевания, основой патогенеза которых служит развитие самоподдерживающегося иммунного ответа на собственные антигены организма, что приводит к повреждению клеток и тканей содержащих аутоантиген.***

Этиология и патогенез аутоиммунных болезней

Предрасполагающие генетические факторы

наследование генов, разрушающих пути формирования толерантности

Инициирующие факторы:

- *биологические*
- *химические*
- *физические*

Способствующие факторы:

- *дисфункция иммунной системы*

инфекции или повреждение ткани (ультрафиолет), модифицирующие аутоантигены и активирующие МФ и ЛЦ

Аутоиммунные болезни

Признаки аутоиммунных заболеваний:

- *Наличие аутоиммунной реакции (аутоантигена, аутоантитела)*
- *Наличие данных о первичности аутоиммунной реакции*
- *Отсутствие определенных (других) причин болезни*

Общие особенности аутоиммунных заболеваний

- ✓ **Основа - иммунная реакция, определяющая развитие заболевания; клиническую картину заболевания определяет природа аутоантигена и иммунный механизм.**
- ✓ **Иммунные механизмы: *реакции, связанные с выработкой антител, иммунных комплексов, формированием цитотоксических клеток.***
- ✓ **При органоспецифичности антигена поражается один орган (органоспецифические б-ни),**
- ✓ **При распространенности аутоантигена в организме поражается несколько органов (неорганоспецифические болезни);**
- ✓ **Персистенция аутоантигена (он является нормальным компонентом клеток и тканей) приводит к затяжному течению аутоиммунных заболеваний**

Аутоиммунные болезни - классификация

I группа. Органоспецифические аутоиммунные болезни

А. Опосредованные антителами

- ***Аутоиммунная гемолитическая анемия***
- ***Аутоиммунная тромбоцитопения***
- ***Аутоиммунный атрофический гастрит с пернициозной анемией (антитела против париетальных клеток)***
- ***Миастения гравис (антитела против ацетилхолиновых рецепторов)***
- ***Б-нь Грейвса (Базедова, диффузный токсический зоб)***
- ***Синдром Гудпасчера (легочно –почечный; анитела против белков базальных мембран альвеол и капилляров клубочка)***

Б. Опосредованные Т клетками (Тлц)

- ***Сахарный диабет I типа***
- ***Множественный (рассеянный)склероз***

Аутоиммунные болезни - классификация

II группа. Органонеспецифические аутоиммунные болезни

А. Опосредованные АТ и ИК

Системная красная волчанка

Б. Опосредованные Т клетками (Тлц)

а.Ревматоидный артрит

б. Системная склеродермия

в. Синдром Шегрена

Аутоиммунные болезни - классификация

III группа. Болезни, предположительно аутоиммунные

А. органоспецифические

а. Воспалительные заболевания кишечника (б-нь Крона, язвенный колит

б. Первичный билиарный цирроз печени (аутоиммунный холангит)

в. Аутоиммунный (хронический активный) гепатит

Б.органонеспецифические

а. Узелковый периартериит

б. Воспалительные миопатии

Особенности системной красной волчанки

- Антинуклеарные антитела - 99%
- Антитела к двухцепочечной ДНК - 40-60%

ПОСЛЕДСТВИЯ

- ***Формирование иммунных комплексов*** с отложением в стенке сосудов (кожа, почка) с развитием местного воспаления – **системный васкулит**
- **Цитотоксичность** - проникновение антител в клетку, разрушение ядра, цитопения,
- Связывание антител с белками сыворотки - **антифосфолипидный синдром -симптомокомплекс, в основе которого лежит появление антител к распространенным фосфолипидным детерминантам, присутствующим на мембранах тромбоцитов, клеток эндотелия, нервной ткани.**

Амилоидоз

- **(от лат. *amylum* – крахмал) – группа заболеваний (патологических состояний), характеризующихся**
- **появлением аномального фибриллярного белка**
- ***отложением внеклеточно в межуточной ткани* и стенках сосудов сложного вещества – амилоида. Функция органа утрачивается.**
- ***Его распознавание в клинике зависит исключительно от обнаружения в биоптатах.***

История изучения амилоидоза

- **Карл Рокитанский** (Вена, **1844**г) - описание общего амилоидоза как сального перерождения органов - сальная болезнь (органы на разрезе дают матовый блеск как поверхность сала)
- **Рудольф Вирхов** – ***макроскопическая диагностика специфичной для амилоида красочной реакцией с йодом и серной кислотой (1853).*** Сходство с красочной реакцией, получаемой от воздействия йода на крахмал (сине-фиолетовый цвет) позволило Вирхову утверждать, что амилоид близок к углеводам животного происхождения. Авторитет Вирхова способствовал всеобщему признанию его гипотезы, распространению **предложенного им термина *«амилоидное перерождение» (от латинского слова «amylum» - крахмал).***
- В **1865 г**. Доказано (многими исследователями), что «амилоид скорее всего является ***особым образом измененной белковой материей».***
- **1923 г** Г. Бенгольд (H.Benhold) открыл микроскопический диагностический ***метод с красным конго*** (основан на повышенной адсорбционной способности указанной краски к амилоидному веществу)

Состав амилоида

- При электронной микроскопии амилоид на 95 %состоит из неветвящихся фибрилл длиной приблизительно 7,5—10 нм

(*F-компонент*).

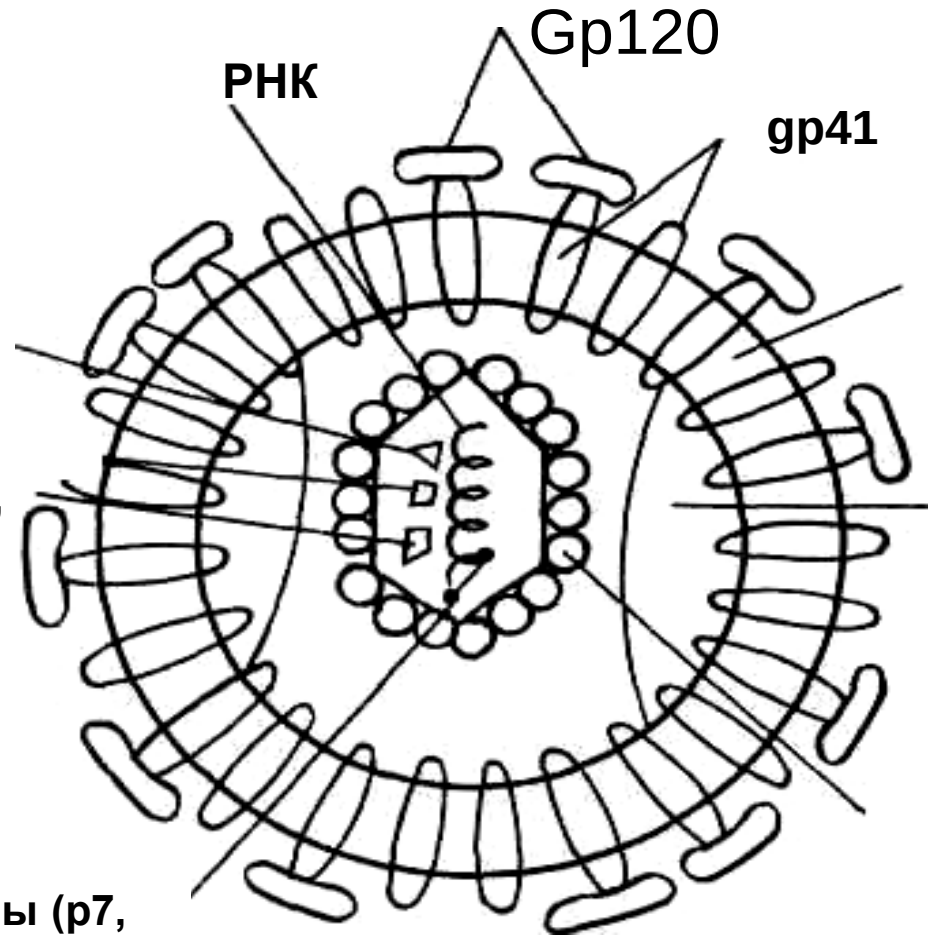
- В меньших количествах -5 %- выявлен второй компонент -гликопротеиновый *P - компонент* (он и дает макроскопически синее окрашивание).

Клинико-анатомический Вариант 1	Ассоциированное заболевание	Основ-ной белок	Химический предшественник
Системный амилоидоз (генерализованный)			
Первичный амилоидоз-дискразия иммуноцитов (дисфункция плазматических клеток). ***Часто – периколлагеновый – поражаются сердце, гладкие и поперечно полосатые мышцы, кожа, нервная система***	**Парапротеинемические гемобластозы (миеломная болезнь) и плазмоклеточные дискразии**	**AL**	**Легкие цепи иммуноглобулинов**
Реактивный системный амилоидоз (вторичный амилоидоз) ***Периретикулярный_- поражаются печень, почки, селезенка, ЖКТ, надпочечники***	**Хронические воспалительные заболевания (ревматоидный артрит, туберкулез, остеомиелит и т.д.)**	**AA**	**SAA (белок острой фазы воспаления, синтез в печени, неполный протеолиз белка макрофагами)**
Амилоидоз, ассоциированный с гемодиализом	**Хроническая почечная недостаточность**	**Aβ_2m**	$\beta_2$micriglobulin

Клинико-анатомический вариант 2	Ассоциированное заболевание	Основной белок	Химический предшественник
Наследственный амилоидоз			
Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь)	Периодическая лихорадка, полисерозиты с болевым синдромом	AA	SAA
Семейные амилоидные нейропатии (некоторые типы)	Нейропатии	ATTR	Транстиретин (сывороточный преальбумин, мутантный белок)
Системный старческий амилоидоз	1970 г. Ph. Schwartz - тетрада Шварца – поражение сердца, аорты, головного мозга и островков поджелудочной железы.	ATTR	Транстиретин

Клинико-анатомический вариант 3	Ассоциированное заболевание	Основной белок	Химический предшественник
Локальный (местный) амилоидоз			
Старческий церебральный	Болезнь Альцгеймера	Aβ	APP «Amiloid Precursor Protein» участвует в восстановительных процессах нервных клеток
Эндокринный			
Медуллярный рак щитовидной железы		A Cal	Кальцитонин
Островки Лангерганса (поджелудочной железы)	Диабет II типа	AIAPP	Амилин - кальцитонин-генсвязанний пептид-1 – 2 (островковый амилоидный пептид)
Изолированный амилоидоз предсердий (вариант локального старческого)	Нарушения ритма, сердечная недостаточность	AANF	Предсердный натрийуретический фактор
Амилоидоз аорты (вариант локального старческого)	Нет определенной клиники	ATTR	Преальбумин - транстиретин
Амилоидоз глаза (вариант локального старческого)	Катаракта и глаукома	разный	белки деградирующих фоторецепторных дисков

Строение ВИЧ-1.



Стадии инфицирования клеток вирусом СПИД и его репликации

- связывание ВИЧ с поверхностью клетки (рецепция);
- слияние мембран вируса и клетки и его проникновение внутрь клетки (пенетрация);
- высвобождение нуклеоида и геномной РНК;
- интеграция геномов клетки и ВИЧ;
- активация транскрипции и трансляции после латентного периода;
- репликация вируса (морфогенез)
- цитопатогенный эффект ВИЧ, высвобождение вирионов из клетки

Клетки-мишени ВИЧ

[по Хаитову Р.М., Игнатьевой Г.А., 1992]

Тип клеток	**Экспрессия CD4**	**Цитопатический эффект**
CD4+-Т-клетки	+(м)	Некроз, апоптоз, дисфункция
$CD4^+CD8^+$-тимоциты и Т-клетки	+(м)	Апоптоз, некроз
Дендритные клетки	+(м)	—
Макрофаги	+(ц,м)	—
Эозинофилы	+	—
Мегакариоциты	+	Гибель
Нейтрофилы	+	Гибель, дисфункция
Клетки микроглии	+	-
Астроциты, олигодендроциты	?	?
Эндотелиальные клетки	—	?
Эпителий тимуса	?	?
М-клетки кишечника	?	?
Клетки хориотрофобласта	+	—
Сперматозоиды	+	—

Примечание, м — мембранная, ц — цитоплазматическая экспрессия CD4.

Стадии ВИЧ / СПИД

- **Стадия инкубации (стадия 1)**

Продолжительность – от 3 недель до 3 месяцев. Клинических проявлений заболевания нет, антитела еще не выявляются.

- **Стадия первичных проявлений (стадия 2):**

Продолжается активная репликация вируса в организме, что сопровождается выработкой антител и клиническими проявлениями.

- **Бессимптомная стадия (стадия 2А):**

Какие-либо клинические проявления отсутствуют. Ответ организма на внедрение ВИЧ проявляется лишь выработкой антител.

- **Острая ВИЧ-инфекция (стадия 2Б, 2В):**
- **Субклиническая стадия (стадия 3):** от 2-3-х до 20 и более лет, в среднем - 6-7 лет, постепенно снижение уровня CD4-лц.
- **Стадия вторичных заболеваний (стадия 4):**
- **Терминальная стадия (стадия 5):**

СПИД

Инфекционные процессы, характерные для СПИД

- **пневмонии, вызываемые Pneumocystis carinii;**
- **диарея, вызываемая криптоспоридиями, токсоплазмами, жиардиями, амебами;**
- **стронгилоидоз и/или токсоплазмоз головного мозга и легких;**
- **кандидоз полости рта и пищевода;**
- **криптококкоз, диссерминированный или локализованный в центральной нервной системе;**
- **кокцидиомикоз, гистоплазмоз, мукормикоз, аспергиллез различной локализации;**
- **инфекция нетипичными микобактериями различной локализации;**
- **сальмонеллезная бактериемия;**
- **цитомегаловирусная инфекция легких, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта;**
- **герпетическая инфекция кожи и слизистых оболочек;**
- **инфекция вирусом Эпштейна-Барр;**
- **мультифокальная паповавирусная инфекция с энцефалопатией.**

Опухоли, связанные со СПИД

- саркома Капоши;
- неходжкинские лимфомы, локализующиеся преимущественно в головном мозге