



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
„МЕДИЦИНСКИ КОЛЕЖ“
ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ

Лекция № 6

*Необратими клетъчни
увреждания.*

Клетъчна смърт (некроза).

Форми на некрозата.

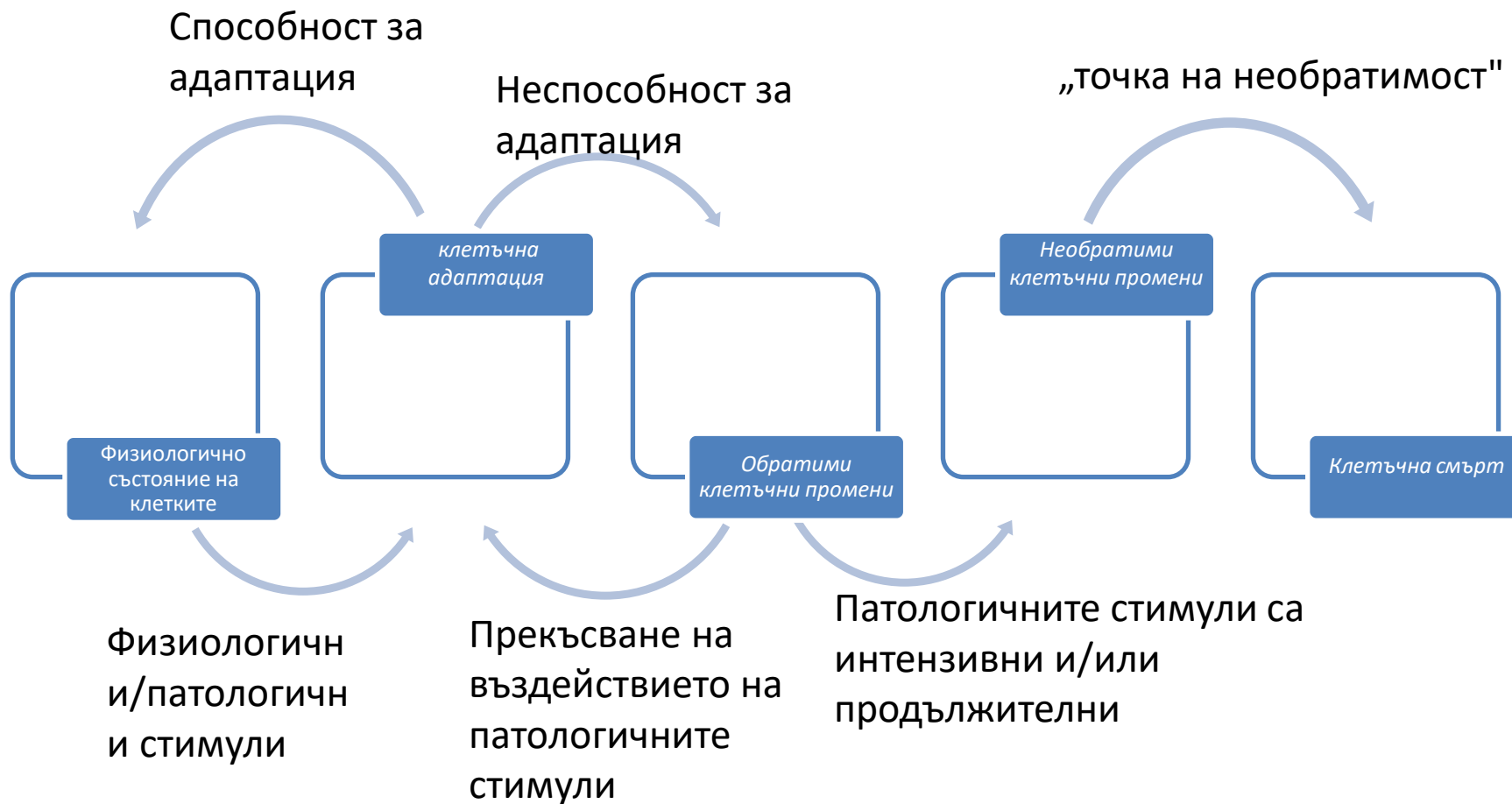
Апoptоза.

Доц. д-р Иван Иванов, дм

Лекцията е базирана на учебника: „Патологична анатомия“ , с авторски колектив Поповска С., Бетова Т., Маринов Е., издателски център МУ-Плевен, 2012.

Структурни и функционални нарушения

адаптация ← —————→ смърт



I. Некроза

Клетъчната смърт (necrosis от necros – мъртъв) е състояние на необратима клетъчна увреда.

- настъпи неосредствено след увреждане на клетките
- резултат от бавно настъпила смърт (некробиоза)

Дефиниция: Некрозата е смърт на клетки и тъкани в живия организъм, към която винаги се индуцира в различна степен възпалителна реакция.

Некрозата се причинява от различни фактори:

1. *Физични фактори*: студ, топлина, механична травма (размачкване на тъканите), лъчиста енергия или електричество.
2. *Химични фактори*: токсични екзогенни субстанции, като киселини, основи, соли на тежки метали, пестициди или ендогенни продукти от обмяната на веществата.
3. *Биологични фактори*: вируси, бактерии, гъби, паразити, ухапване от насекоми.
4. *Хипоксия* – най-честата причина за некроза е исхемията, дължаща се на прекъсване на кръвния ток
5. *Имунни реакции* – при хиперчувствителност от бърз тип.

Промени в клетъчните органели при хипоксия-индуцирана некроза

Въздействието на увреждащ фактор (хипоксия) води до:

Понижаване на АТФ в клетката (загуба на активния транспорт на йони през мембранните структури на клетките

В следствие на това следва навлизане на вода в мембранните структури (сред които митохондрии, лизозоми ендоплазмен ретикулум, ядро), следва тяхното набъбване и разрушаване с което клетките загиват. По време на увреждането на мембранните структури се наблюдават активно образуване на свободни радикали и повишаване на вътреклетъчните нива на калций, които допълнително увреждат ДНК.

Промени в клетъчните органели при некроза

Промени в клетъчното ядро:

- **Кариопикноза** (karyopycnosis) - уплътняване, сбръчкване на ядрото, по-интензивно оцветяване от хематоксилин (хиперхромазия).
- **Кариолиза** (karyolysis) - разтваряне на хроматина под действие на ензимните субстанции.
- **Кариорексис** (karyorrhexis) – фрагментация на хроматина на купчинки с различна големина, разположени по периферията на ядрото.

Промени в клетъчната цитоплазма

- хомогенизация и еозинофилия (по-добре се багри в розово от еозина).
- вакуолизация или отлагане на калциеви соли.

Морфологично се разграничават пет типа некроза:

- коагулационна
- коликвационна (влажна)
- казеозна
- мастна
- фибриноидна некроза

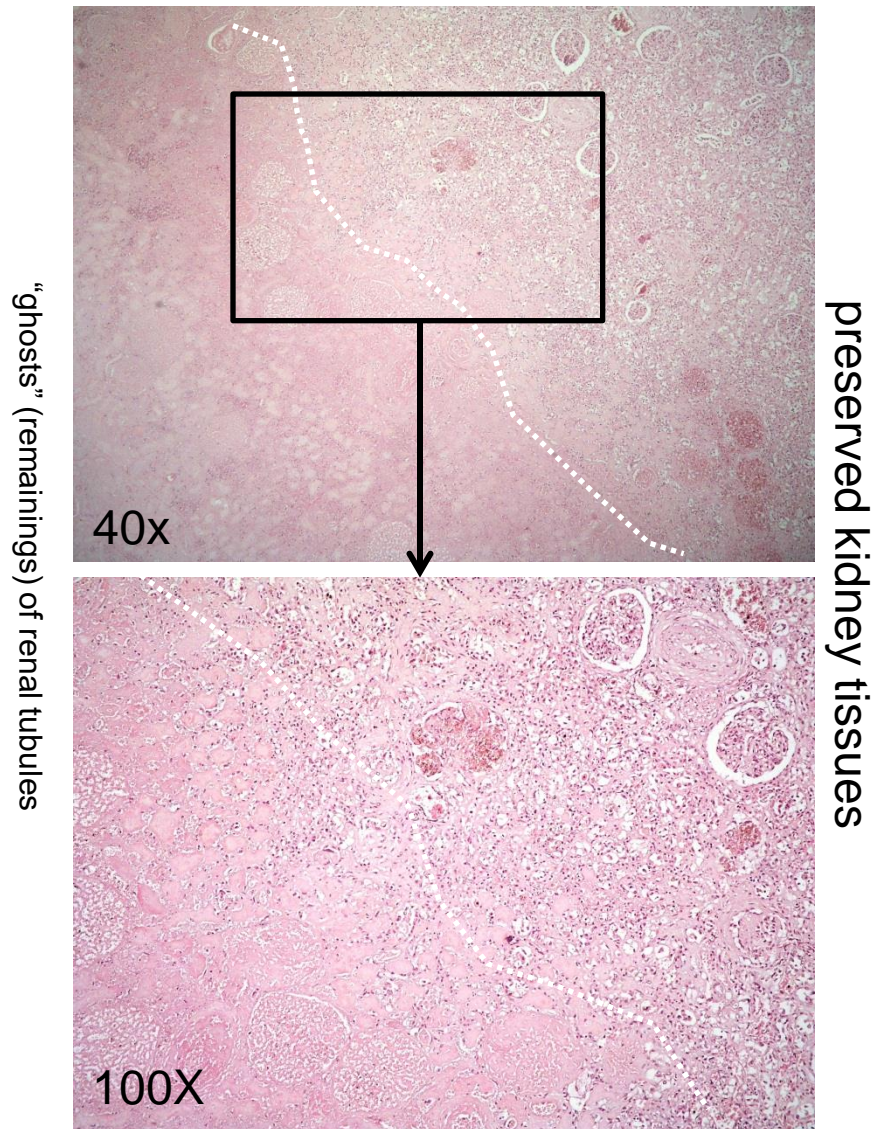
Коагулационна (суха) некроза

Тя е най-честият тип некроза, дължаща се на внезапно спиране на кръвоснабдяването (ишемична или съдова некроза). Засягат се органи, богати на белтъци в клетките като сърце, бъбреци, слезка, черен дроб.

Макроскопски засегнатия участък е с мековата консистенция, над нивото на околната тъкан с белезникав или жълтеникав цвят

Коагулационна некроза на бъбрека-макроскопски вид.

Микроскопски в зоната на коагулационната некроза...



- некротичните участъци запазват клетъчните си очертания и вида на тъканта може да бъде разпозната.
- ядрените и цитоплазмените детайли са загубени, наблюдават се т.нар сенки от нормалните структури
- Некротичните клетки са оточни и по-еозинофилни.
- често има инфилтрация от възпалителни клетки.

Казеозна некроза

Тя е разновидност на коагулационната некроза и се среща най-често в центъра на туберкулозния гранулом.

Казеозната некроза се дължи на хистотоксичния ефект на липополизахаридите, влизащи в състава на капсулата на туберкулозните бактерии. Казеозната некроза се среща и при сифилис, бруцелоза.

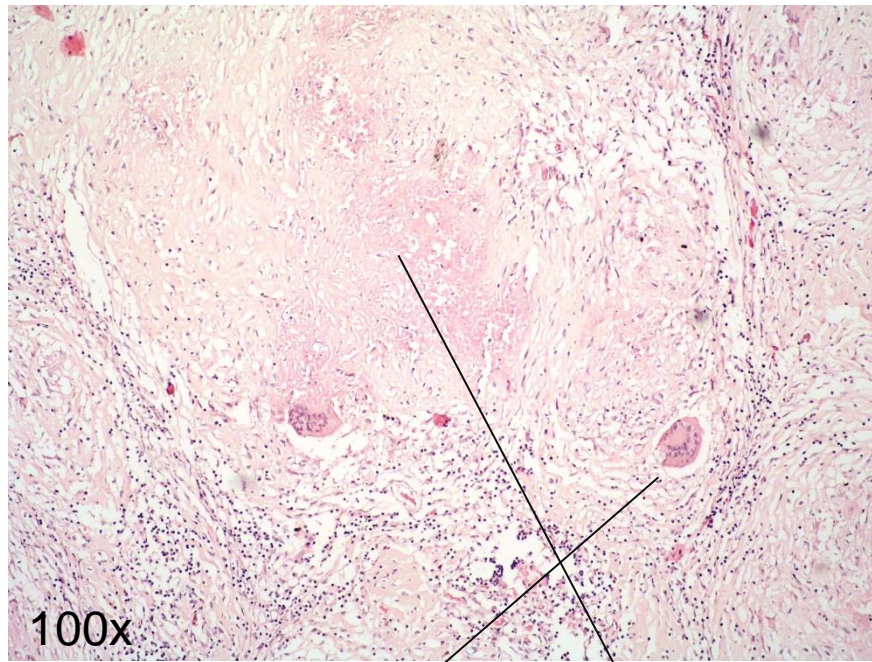
Макроскопски вид на казеозната некроза

Този вид некроза
наподобява
сирениста материя –
зърнисти,
белезникаво-
жълтеникави зони
сред здрава тъкан

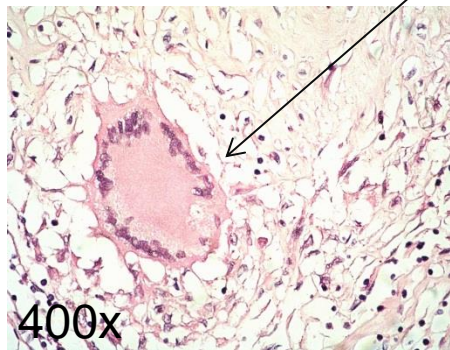
Допълнителна информация и
илюстрации:

<https://www.pathologyoutlines.com/topic/lungnontumorTB.html>

Хистологичен вид на казеозната некроза

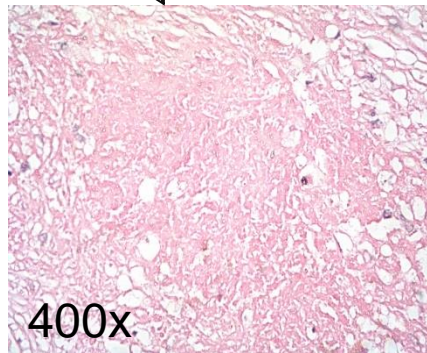


100x



400x

giant cells of Langhans'



400x

caseous necrosis

- Хистологично засегнатите участъци изглеждат хомогенни, еозинофилни, безструктурни, съдържащи остатъци от клетки без да са запазени клетъчните очертания.
- Около зоните на некроза се формира грануломатозна възпалителна реакция, състояща се от епителоидни клетки тип Лангханс и лимфоцити.

Коликвационна (влажна) некроза

Среща се в органи богати на течности и протеолитични ензими под въздействието на исхемия, бактериална или гъбична инфекция.

Коликвационната некроза се дължи на активация на хидролитичните ензими.

Хистологично, кистичната част съдържа клетъчен детрит и макрофаги, фагоцитирали липиди и пролиферирали капиляри и възпалителни клетки около зоната на некроза-фиг.4.6.

Коликвационната некроза на мозъка- енцефаломалация

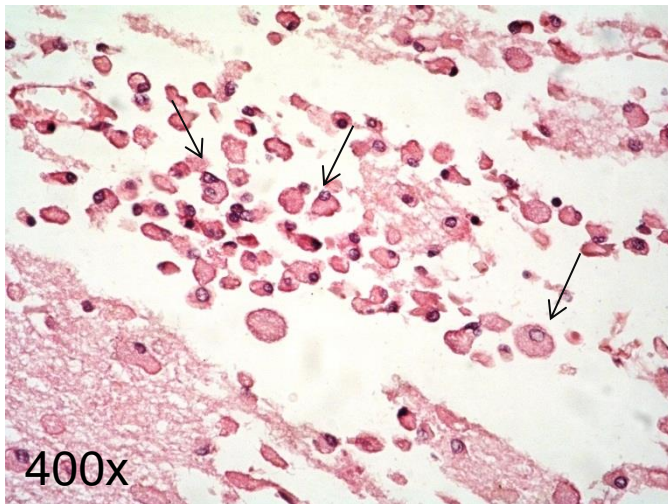
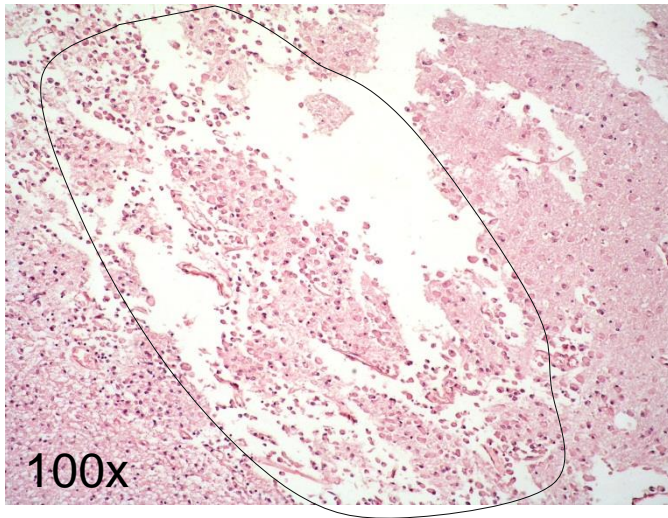
Макроскопски засегнатият участък е мек с втечнена централна зона, съдържаща некротичен детрит. Може да се формира и киста.

Допълнителна информация и илюстрации:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430935/>

<https://www.pathologyoutlines.com/topic/bonemarrownecrosis.html>

Хистологичен вид на коликвационната некроза в мозъка



стадий на
липофагеална
резорбция с
формиране на
псевдокиста и
многожество
липофаги.

Мастна некроза

Среща се предимно в панкреаса при остра некроза на задстомашната жлеза и травматична мастна некроза предимно в гърдата.

При остра некроза на панкреаса, дължаща се на остър панкреатит се освобождават панкреатични липази, под въздействие на които се получава хидролиза на неутралните мастни киселини до глицерол и свободни мастни киселини в панкреаса и в мастните депа в перитонеалната кухина.

Впоследствие под въздействие на калция се получават калциеви сапуни (сапунификация)

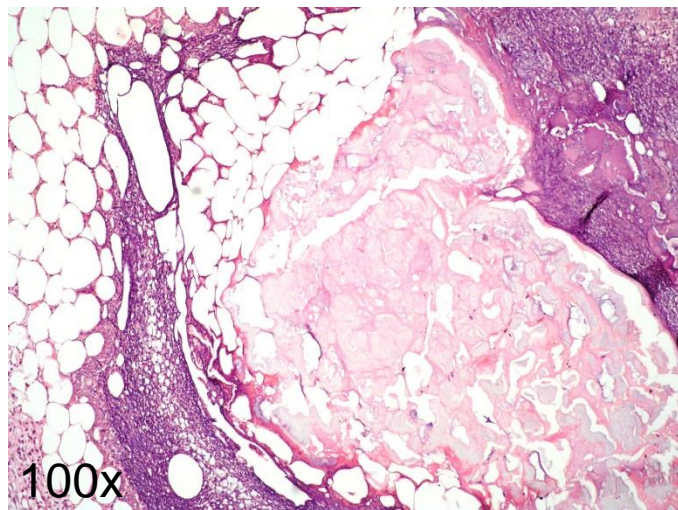
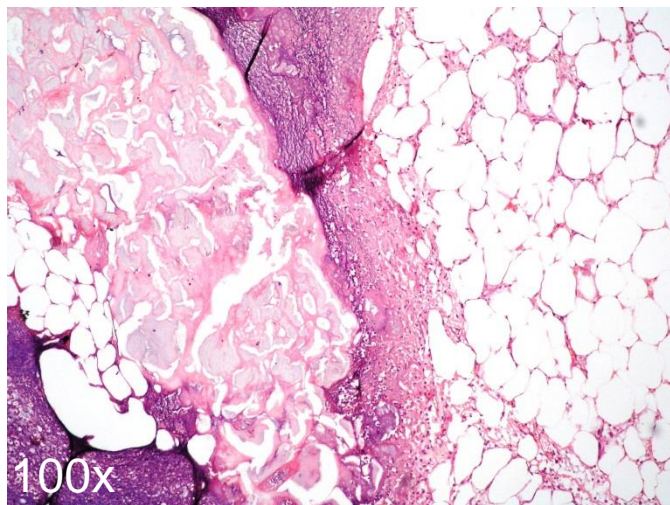
Мастна некроза на панкреаса- макроскопски вид

Засегнатите зони
изглеждат тебеширено-
бели (като накапани със
свещ)

Допълнителна информация и илюстрации:

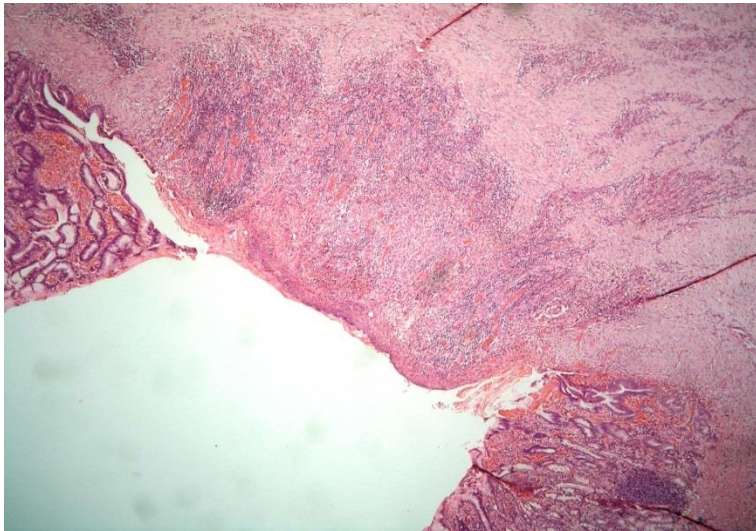
- <https://www.pathologyoutlines.com/topic/pancreasacute.html>

Хистологичен вид на мастната некроза при остър панкреатит.



Хистологично се наблюдава аморфен гранулиран базофилен материал, некротизирани тъкани с неясни граници, детрит от клетъчни елементи и възпалителна реакция от макрофаги, съдържащи липиди (липофаги).

Фибриноидна некроза – характеризира се с отлагане на материал сходен с фибрина, който има същите оцветителни свойства. Най-често този вид некроза е пример за имунологична увреда на тъканите (имунокомплексен васкулит, феномен на Артюс, при артрит, пептична язва и др.) Хистологично фибриноидната некроза изглежда като отлагане на светло розови еозинофилни материи в стените на кръвоносните съдове или в стената на пептичната язва на стомаха или дванадесетопръстника.



Микроскопска картина на фибриноидна некроза при пептична язва на стомаха

Клинико-анатомични форми на некрозата

Гангрената е форма на некроза локализирана в органи, имащи пряк контакт с външната среда. Този вид некроза най-често се дължи на исхемия (напр. гангрена на крайниците и червата).

В други случаи е на лице действие на силно вирулентни бактерии, които водят до некротизиращ тип възпаление (гангрена на б.дроб, гангренозен апендицит).

Има три форми на гангрена – суха, влажна и газова гангрена.

Суха гангрена – най-често се наблюдава в дисталната част на пръстите в резултат на исхемия, вследствие на атеросклероза у възрастни пациенти.

Гангрената се разпространява нагоре с добре оформена граница на демаркация между нея и жизнената част на крайника.

Засегнатата част макроскопски е суха, сбръчкана, тъмно кафява до черна в резултат на образувания железен сулфид от хемолизираната кръв (мумификация). Хистологично зоната на некроза е с типични промени, а в зоната на демаркация се установява гранулационна тъкан.

Влажна гангрена – характерна е за тъкани и органи с богато съдържание на вода – устна кухина, бял дроб, черва, маточна шийка.

Диабетното ходило е типичен пример за влажна гангрена, поради високото ниво на кръвна захар в тъканите и вторично инфектиране с патогенни бактерии.

Влажната гангрена най-често се дължи на блокиране на венозния ток. Създават се условия за развитие на гнилостни бактерии, чиито токсини водят до септицемия и смърт. Влажната гангрена се разпространява бързо и липсва линия на ограничение от здравите тъкани.

Макроскопски засегнатите части са меки, оточни, тъмни с гнилостна, неприятна миризма.

Допълнителна информация и илюстрации:

<https://www.pathologyoutlines.com/topic/skinnonmalignantgangrene.html>

Газова гангрена

Специална форма на гангрена, предизвикана от грам-позитивни анаеробни бактерии (Clostridia), които навлизат в тъканите през раневи отвори.

Клостридиите продуцират газ и токсини, които довеждат до оток в засегнатите тъкани и системна проява в организма. Макроскопски засегнатите тъкани са оточни, тъмни и крепитират, а хистологично засегнатите тъкани (най-често мускули) са с коагулационна некроза с вторично засегнати по типа на размекване. Изобилие от бактерии, левкоцити и тромбози в капилярни и венозни съдове са честа находка.

декубитус и секвестър

Декубитусът е некроза на тъкани, намиращи се под натиск. Среща се у тежко болни и изтощени пациенти, които дълго време са лежали по гръб в областта на гърба, петите и седалището и са израз на лошо обгрижвани болни.

Секвестерът е некротична тъкан, която се разполага свободно сред здравите тъкани. На границата със здравите тъкани настъпва размекване, а некротичната тъкан лежи в сформирания кухина. По този механизъм се образуват секвестри в белия дроб и костите.

Изход от некрозата-Малките участъци на некроза се резорбират (пълна резорбция). По-големите участъци на некроза най-често претърпяват непълна резорбция, като загиналите тъкани се капсулират от съединителна тъкан.

На границата между здравата и некротичната тъкан се оформя зона на ограничение – демаркационна, която е пример за възпаление, водещо до размекване на некротичната тъкан. Впоследствие този участък отпада или се резорбира. По този механизъм могат да отпаднат спонтанно цели пръсти или фаланги на крайниците.

При коликвационната некроза в мозъка, ако зоната е малка, некротичния участък се резорбира и разраства глиална тъкан (формира се глиофибрилерен ръбец), а ако зоната е обширна се резорбира и се формира кухина около която разраства глия (псевдокиста).

На мястото на некроза в миокарда разраства съединителна тъкан и се формира цикатрикс.

В некротичната тъкан могат да се отложат калциеви соли (дистрофична калцификация), да разрастне костна тъкан-осификация.

Изходът от некрозата за организма може да е летален – ако процеса е обширен или се развива в жизнено важни органи, като например в ствола на мозъка или в областта на проводната система на сърцето.

II.Апоптоза

При некрозата клетъчната смърт на тъкъни и клетки винаги е насилствен процес. Клетките и тъканите загиват, под въздействие на различни фактори, без активно да участват в този процес. Апоптозата е програма, която води до клетъчна смърт и която активно се задейства от самата клетка-т.е. тя стартира процеса на собствената си смърт.

Определение-апоптозата е форма на клетъчна смърт-координиран и вътрешен процес на програмирана смърт на клетките, който има значение за редица физиологични и патологични процеси.

Терминът е въведен 1972 година като форма на клетъчна смърт, различна от некрозата.

Морфологични промени:

Характерните морфологични промени при апоптозата се доказват хистологично и електрономикроскопски и са следните:

1. "Сбръчкване" на клетката и уплътняване на цитоплазмата при почти нормални органели.
2. Образуване на кръгли обвити с мембрана телца наречени апоптотични, които съдържат компактни органели.
3. Кондензация на хроматина около периферията на ядрото.
4. Липса на остра възпалителна реакция.
5. "Откъсване" на клетките в състояние на апоптоза от базалната мембрана, загуба на контакта и с другите клетки и изразена фагоцитоза на апоптотичните телца.

Хистологичното изследване на тъкъни, оцветени с хематоксилин и еозин показват, че апоптозата засяга отделни клетки или групички от клетки на фона на нормални жизнени клетки. Апоптотичните телца са кръгли или овални с еозинофилна цитоплазма и съдържащи кондензиран и фрагментиран ядрен хроматин.

Пътища на активиране и медиатори на апоптозата

Разделят се на:

Вътрешен (в който в следствие на ДНК увреда се активират редица цитоплазмени и митохондриални фактори (протеини) като p53, Bcl 2, Bax, Bax, cyt c, каспаза 9 и Каспаза 3, която води до разрушаване на клетъчното ядро.

Външният път включващ междуклетъчни взаимодействия, активиране на рецептори и каскада от цитоплазмени протеини, и в крайна сметка на каспаза 8, която на свой ред активира каспаза 3, водеща до разрушаване на клетъчното ядро.

<http://clincancerres.aacrjournals.org/content/12/8/2390/F1.expansion.html>

<http://employees.csbsju.edu/hjakubowski/classes/ch331/signaltrans/apoptosis.htm>

Място на апоптозата в биологичните процеси

Апоптозата намира място при редица нормални и патологични процеси.

Физиологични процесите процеси включват: деструкция и моделиране на тъкъни по време на ембрионалното развитие, физиологична инволюция на хормонално зависими тъкани и органи, инволюция на тимуса при нормално разрушаване и заместване на клетки (интестинален епител).

Примери за патологични процеси са:

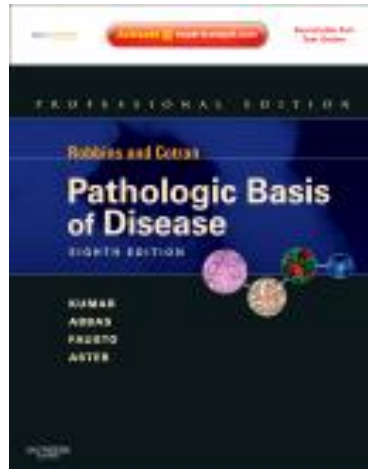
- лекарствено индуцирана клетъчна смърт на туморни клетки под въздействие на химиотерапевтици,
- Т-клетъчна цитотоксичност при реакция на отхвърляне на трансплантат,
- клетъчна смърт при вирусни инфекции,
- патологична атрофия на органи и тъкъни след прекъсване на хормоналните стимули-напр. простатната жлеза след орхиектомия, прогресивно намаляване на CD4+ Т клетките при СПИН,
- апоптоза при дегенеративни заболявания на ЦНС като болестта на Alzheimer и Parkinson и хронична деменция и други.

Анойкис (Anoikis)

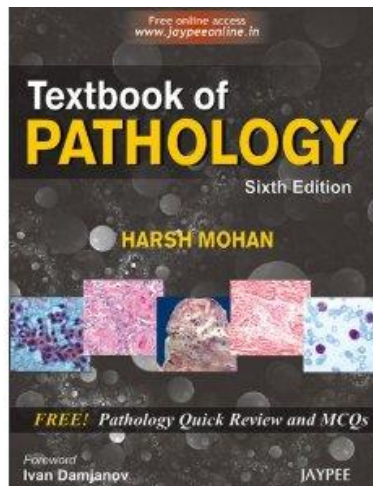
- **Програмирана клетъчна смърт, индуцирана от загубата на контактно инхибиране**
- **Отлючващ момент е загубата на контакт на клетката с екстрацелуларния матрикс**
- **При метастазиращите клетъчни тумори, този механизъм на програмирана клетъчна смърт е блокиран**

Автофагоцитоза

- Процес на “самосмилане” на част от клетъчните структури при енергиен недостиг на клетката.
- Начн на адаптация (свързан с клетъчната атрофия)
- Краен продукт е липофусцин



1. Kumar, V., Abbas, A.K. Pathologic Basis of Disease (Robbins Pathology) 8 Ed. Saunders, Philadelphia, 2009.



2. MOHAN, H. Textbook of Pathology 6 Ed. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, 2010.

Избройте морфологичните типове на некроза .

При кое инфекциозно заболяване се среща казеозна некроза?

Какво представлява апоптозата?