



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ
„МЕДИЦИНСКИ КОЛЕЖ“

ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ

Лекция №2

**Необратими клетъчни
увреждания.
Клетъчна смърт (некроза).
Клинико-морфологични
форми.
Аптоза.**

Проф. д-р Савелина Поповска, дмн

I. Некроза

Клетъчната смърт или некроза (necrosis от necros – мъртъв) е състояние на необратима клетъчна увреда. Тя може да настъпи неосредствено след леталното увреждане на клетките или да е резултат от бавно настъпила смърт, предшествана от дегенеративни промени (некробиоза).

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

Чувствителността на различните тъкани към факторите, предшестващи процеса на некроза варира в широки граници. Най-чувствителни към увреждащия агент са невроните, които загиват след 10-15 минути от началото на действие на причинителя. Освен от продължителността, развитието на клетъчната и тъканната смърт зависи и от силата на причинителя, състоянието на клетките и тяхната адаптивност.

Некрозата се причинява от различни фактори, които могат да бъдат обособени в няколко групи:

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 към вътрешните органи в резултат на спазъм, запушване на съда от тромб или ембол, които водят до формиране на инфаркт в засегнатия орган.

5.Имунни реакции – при хиперчувствителност от бърз тип. В процеса на клетъчната смърт има два важни момента: разграждане на клетъчните и тъкаани структури от ензимните системи и денатурация на белтъците.

Тези процеси водят до морфологични промени в ядрото и цитоплазмата на клетките.

Ядрените промени включват:

А)Кариопикноза (karyopycnosis) - уплътняване, сбръчкване на ядрото, което води до по-интензивното му оцветяване от хематоксилина (хиперхромазия).

Б)Кариолиза (karyolysis) - разтваряне на хроматина под действие на ензимните субстанции.

В)Кариорексис (karyorrhexis) – фрагментация на хроматина на купчинки с различна големина, разположени по периферията на ядрото.

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

Морфологично се разграничават пет типа некроза: коагулационна, коликвационна (влажна), казеозна, мастна, фибриноидна некроза.

1. Коагулационна (суха) некроза

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

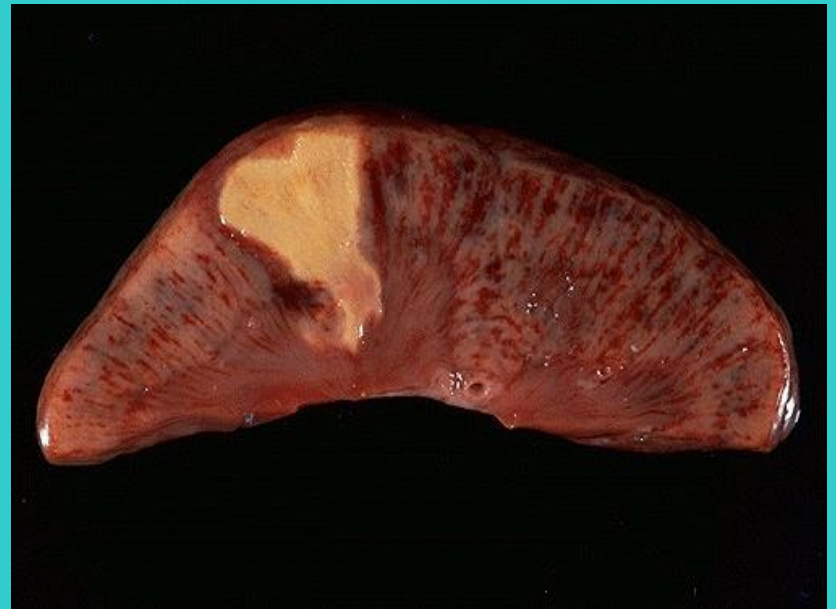
Макроскопски засегнатия участък е с плътна консистенция, над нивото на околната тъкан с белезникав или жълтеникав цвят-фиг.4.1.

Микроскопски в зоната на коагулационната некроза некротичните участъци запазват клетъчните си очертания и вида на тъканта все още може да бъде разпозната. Ядрените и цитоплазмените детайли обаче са загубени, наблюдават се т.нар сенки от нормалните структури (гломерулни сенки) -фиг.4.2.

Некротичните клетки са оточни и по-еозинофилни. Ядрените промени, описани по-горе са характерни. В крайната фаза клетките са безядрени. Формират се разпадни фрагменти от клетки (детрит), около които често има инфилтрация от възпалителни клетки.

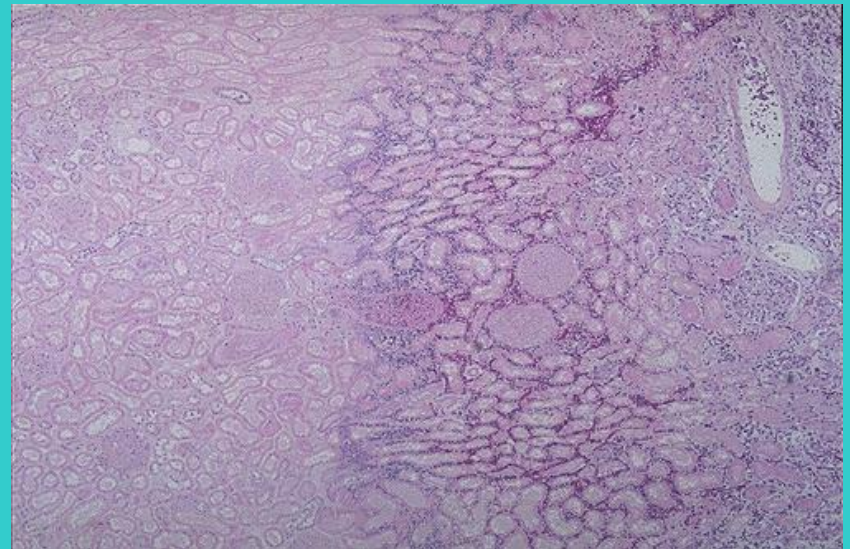
Фиг.4.1.

Коагулационна некроза на
бъбрека-макроскопски вид.



Фиг.4.2.

Микроскопска картина на
коагулационна некроза на
бъбрека.



2.Казеозна некроза

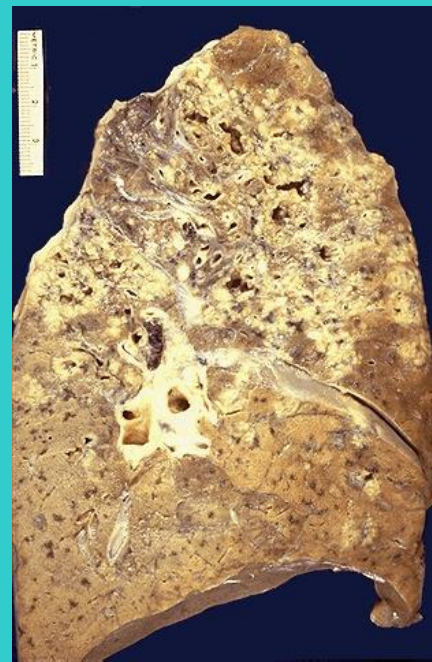
Тя е разновидност на коагулационната некроза и се среща най-често в центъра на туберкулозния гранулом. Макроскопски този вид некроза наподобява сирениста материя – зърнисти, белезникаво-жълтеникави зони сред здрава тъкан-фиг.4.3.

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.

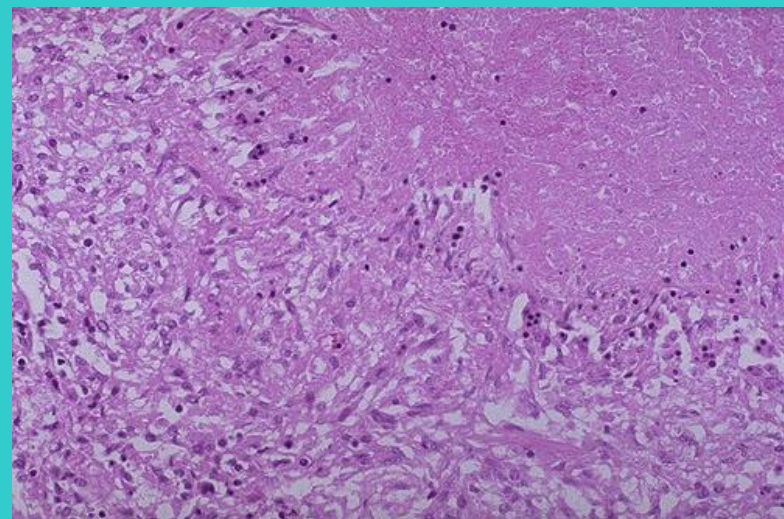
Хистологично засегнатите участъци изглеждат хомогенни, еозинофилни, безструктурни, съдържащи остатъци от клетки без да са запазени клетъчните очертания-фиг.4.4.

Около зоните на некроза се формира грануломатозна възпалителна реакция, състояща се от епителоидни клетки тип Лангханс и лимфоцити.

Фиг.4.3. Макроскопски вид на казеозната некроза



Фиг.4.4. Хистологичен вид на казеозната некроза – зоната на некроза е хомогенна и еозинофилна.



3.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.

Най-честите примери са мозъчен инфаркт т. нар.енцефаломалация -фиг.4.5.

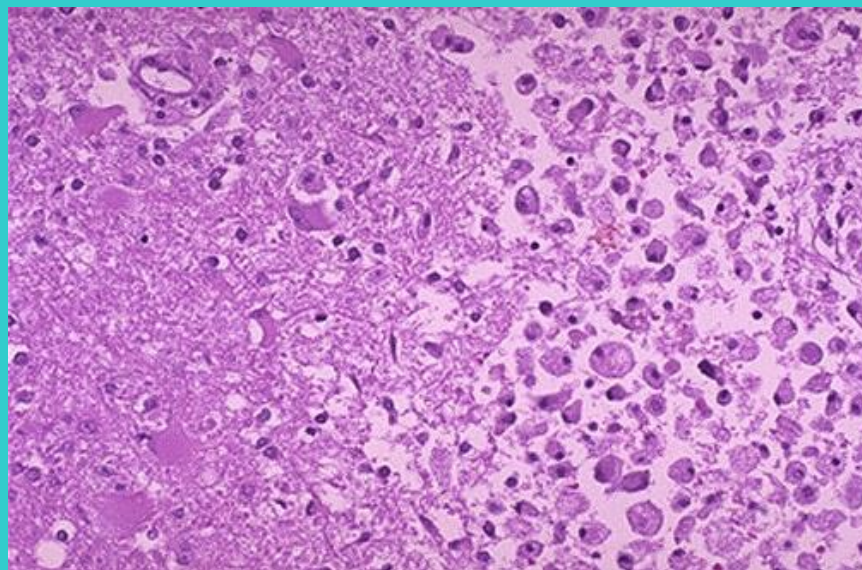
Макроскопски засегнатият участък е мек с втечнена централна зона, съдържаща некротичен детрит. Може да се формира и киста.

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

Фиг.4.5. Коликвационната
некроза на мозъка-
енцефаломалация



Фиг.4.6. Хистологичен вид на
коликвационната некроза в
мозъка –стадий на
липофагеална резорбция.



4.Мастна некроза – среща се предимно в панкреаса при остра некроза на задстомашната жлеза и травматична мастна некроза предимно в гърдата.

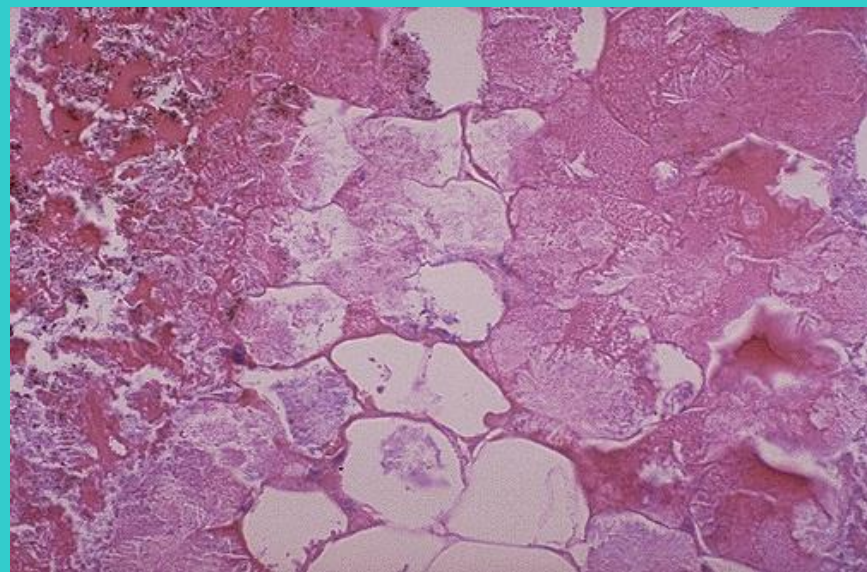
При остра некроза на панкреаса, дължаща се на остър панкреатит се освобождават панкреатични липази, под въздействие на които се получава хидролиза на неутралните мастни киселини до глицерол и свободни мастни киселини в панкреаса и в мастните депа в перитонеалната кухина. Впоследствие под въздействие на калция се получават калциеви сапуни (сапунификация) и засегнатите зони изглеждат тебеширено-бели (като накапани със свещ) фиг-фиг.4.7.

Хистологично се наблюдава аморфен гранулиран базофилен материал, некротизирани тъкани с неясни граници, детрит от клетъчни елементи и възпалителна реакция от макрофаги, съдържащи липиди (липофаги)-фиг.4.8.

Фиг.4.7 Мастна некроза на
панкреаса- макроскопски вид



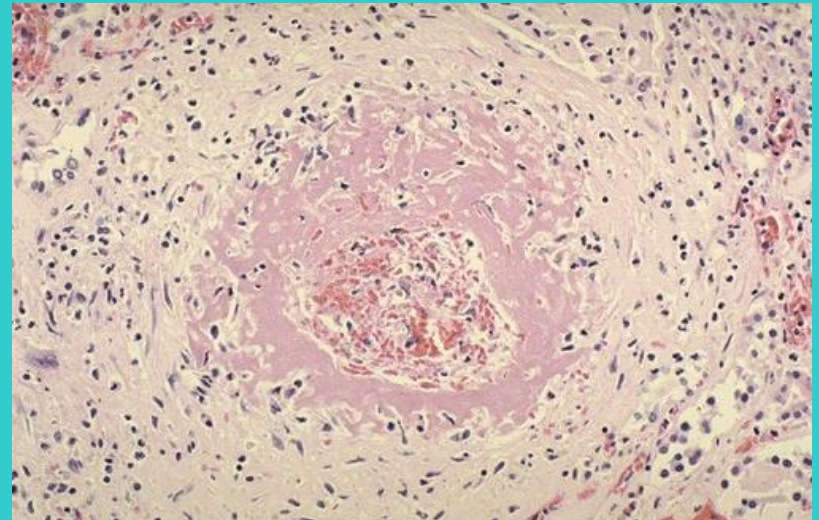
Фиг.4.8. Хистологичен вид на
мастната некроза при остър
панкреатит.



5. 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-фиг.4.9. или в стената на пептичната язва на стомаха или дванадесетопръстника.

Фиг.4.9. Микроскопска картина на фибриноидна некроза в стената на кръвоносен съд



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)-фиг.4.10.

Хистологично зоната на некроза е с типични промени, а в зоната на демаркация се установява грануляционна тъкан.

Фиг.4.10. Суха гангрена на пръстите на долен крайник – макроскопски вид



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-фиг.4.11 и 4.12.

Фиг.4.11. Влажна гангрена на долен крайник – зона на демаркация

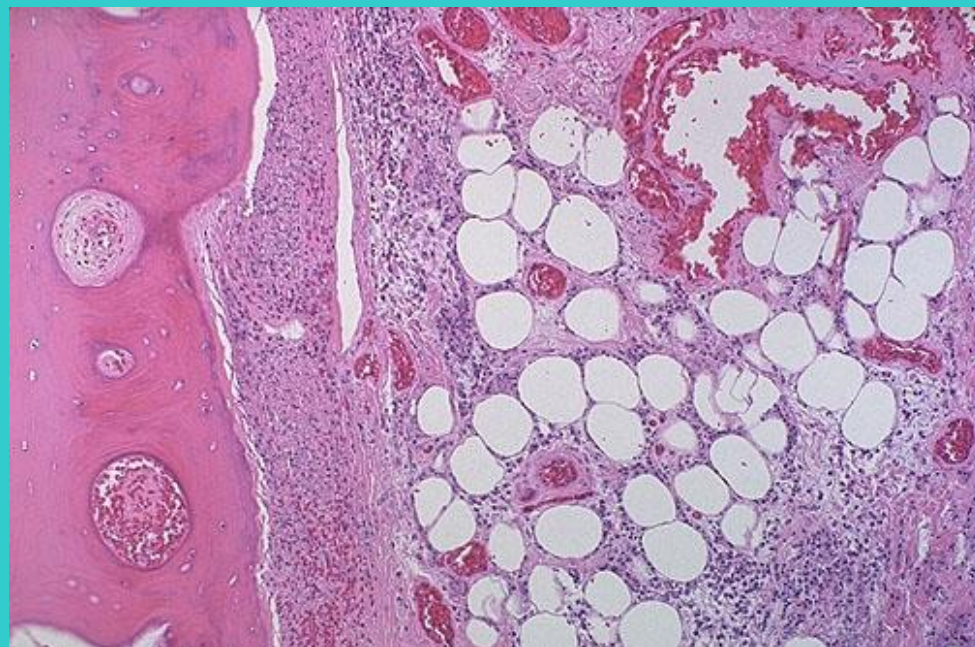


Фиг.4.12. Влажна гангрена на тънките черва – липсва макроскопска находка



Хистологично признаците на влажната гангрена са като на коагулационна некроза, но тъканите са кръвонапълнени и с изразена възпалителна реакция-
фиг.4.13.

Фиг.4.13. Хистологичен вид на гангрената характерна е възпалителната реакция



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.

Други клинично-анатомични форми на некроза са 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.

Секвестърът 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.

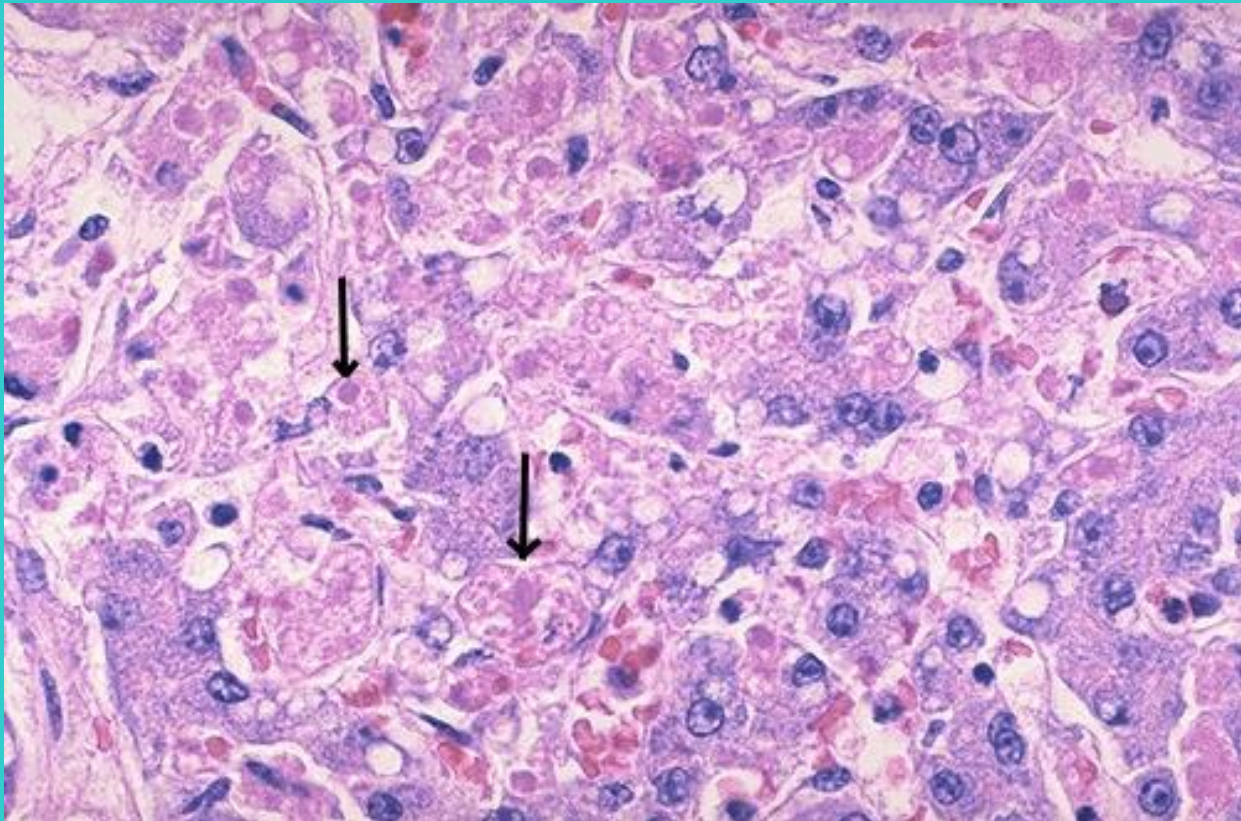
Морфологични промени:

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 -фиг.4.14.

Фиг.4.14. Аптозоа на отделни хепатоцити - (стрелки)
при вирусен хепатит.



Място на апоптозата в биологичните процеси

Апоптозата намира място при редица нормални и патологични процеси. Физиологични процеси включват: деструкция и моделиране на тъкани 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.

Разликите между процесите некроза и апоптоза са показани на табл.1

	Некроза	Апоптоза
Стимули	Патологична	Физиологична и патологична
Морфология	Дифузна клетъчна увреда	Увреда на единични клетки
Цитоплазма Ядро	Оток на цитоплазмата Хроматолиза	Сбръчкване на цитоплазмата Кондензация на хроматина
Механизми	Намаление на АТФ Увреда на мембраната	Активация на гени и ендонуклеази
Тъканна реакция	Възпаление	Липсва възпаление Фагоцитоза

III. Автолиза

След смъртта на организма настъпва разграждане (лизиране) на клетките и тъкъните от техните собствени ензими (autolysis-саморазграждане).

Главната разлика с некрозата е липсата на витална реакция от страна на организма (възпаление), тъй като автолизата настъпва след смъртта и на нея се дължи разлагането на тъканите.

Типичен пример за автолизата е постморталната автолиза на панкреаса.