



# *Летальные повреждения клетки. Некроз. Апоптоз*

Старший преподаватель  
кафедры морфологии и общей патологии  
канд. мед. наук Ф. Ф. Хузин

# Местная смерть

- Существует два варианта местной смерти, т.е. гибели структур в живом организме:
  - некроз (клеток и тканей),
  - апоптоз (клеток).

# Некроз

- Некроз – один из вариантов местной смерти, который может захватывать клетки, группы клеток, ткани, орган и возникает при наличии сильнодействующих повреждающих факторов.
- Понятие «некроз» является видовым по отношению к более общему понятию «смерть».

# Этиологические виды некроза

## ■ Травматический некроз

- Возникает при действии физических (механические, термические, радиационные) и химических (кислоты, щелочи и пр.) факторов.

## ■ Токсический некроз

- Возникает при действии токсинов бактериальной и другой природы.

## ■ Трофоневротический некроз

- Связан с нарушением микроциркуляции и иннервации тканей при хронических заболеваниях (пролежни).

## ■ Аллергический некроз

- Развивается при иммунопатологических реакциях (феномен Артюса).

## ■ Сосудистый (ишемический) некроз

- Связан с нарушением кровоснабжения органа или ткани.

# Виды некроза

- В зависимости от механизма действия этиологического фактора выделяют следующие виды некроза.
- **Прямой некроз**
  - При непосредственном действии на ткань при травматическом и токсическом повреждении.
- **Непрямой некроз**
  - Опосредованное действие через сосудистую, нервную и иммунную системы.

# Морфогенез некроза

- **Выделяют следующие стадии развития некроза.**
- **I. Паранекроз**
  - Обратимые изменения, похожие на некротические.
- **II. Некробиоз**
  - Необратимые дистрофические изменения.
- **III. Смерть клетки**
  - Критериев для установления момента смерти клетки в настоящее время не существует.
- **IV. Аутолиз**
  - Разложение мертвого субстрата под действием гидролитических ферментов, выделяющихся из поврежденной клетки.
- **Разложение клетки под действием ферментов, выделяющихся из пришедших лейкоцитов или под действием бактерий, носит название «гетеролизис».**

# Морфология некроза

- Морфологические признаки некроза (макро и микроскопические) появляются лишь на стадии аутолиза, т.е. через несколько часов после момента наступления смерти клетки.
- Ранние признаки некроза выявляются с помощью электронно-микроскопического и гистохимического исследований.

# Морфология некроза

- В сердце, например, первые морфологические признаки некроза выявляются обычно только спустя 12 – 18 ч от момента ишемии, но исчезновение ферментов, гликогена из некротизированной клетки, распад ультраструктур могут быть выявлены значительно раньше.
- Электронно-микроскопическая картина:
  - В зоне ишемии миокарда обнаруживаются набухание и вакуолизация митохондрий, распад крист.
- Гистохимическое исследование (ШИК-реакция):
  - Выявляется исчезновение гликогена из зоны ишемии, в то время как в сохранившихся участках он окрашивается в малиновый цвет.



# Морфология некроза

## ■ Макроскопические признаки некроза

- Общим для всех форм некроза являются изменения цвета, консистенции и в ряде случаев – запаха тканей.
- Плотная и сухая консистенция, мумификация (коагуляционный некроз); дряблая, содержит много жидкости, миомалация (колликвационный некроз).
- Цвет белый или желтоватый, красно-бурый венчик демаркационного воспаления. Фокусы некроза могут пропитаться кровью, желчью.
- При гнилостном расплавлении мертвой ткани – характерный дурной запах.

## ■ Микроскопические признаки некроза

- Касаются как ядра, так и цитоплазмы клеток, а также внеклеточного матрикса.

# Микроскопические признаки некроза

## ■ Изменения ядра:

- Кариопикноз – сморщивание ядер в связи с конденсацией хроматина.
- Кариорексис – распад ядер на глыбки.
- Кариолизис – растворение ядра (активация гидролаз).

## ■ Изменения цитоплазмы:

- Плазмокоагуляция – денатурация и коагуляция белка с появлением в цитоплазме ярко-розовых глыбок.
- Плазморексис – распад на глыбки.
- Плазмолизис – расплавление цитоплазмы.

## ■ Изменения внеклеточного матрикса:

- Расщепление ретикулиновых, коллагеновых и эластических волокон под действием протеаз, липаз.
- Пропитывание некротических масс фибрином с развитием фибриноидного некроза.

# Ультраструктурные признаки некроза

## ■ Ядро:

- Агрегация хроматина, фрагментация фибрилл, полное разрушение.

## ■ Митохондрии:

- Набухание, образование в матриксе агрегатов неправильной формы, отложение солей кальция.

## ■ Эндоплазматическая сеть:

- Набухание, фрагментация и распад мембранных структур.

## ■ Полисомы и рибосомы:

- Распад полисом, отделение рибосом от цистерн, уменьшение количества, четкости контуров и размеров.

## ■ Цитоплазматический матрикс:

- Исчезновение гранул гликогена, снижение активности ферментов.

# Реакция на некроз

- **Может быть местной и системной.**

- **Местная реакция:**

- Вокруг участка некроза возникает демаркационное воспаление. Его целесообразность заключается в отграничении очага некроза, участии в рассасывании некротических масс с последующей организацией, т.е. замещении их соединительной тканью.

- **Системная реакция:**

- Связана с синтезом клетками печени двух белков острой фазы воспаления – С-реактивного белка (СРБ) и плазменного амилоидассоциированного белка (ААР).
- СРБ активирует комплемент по классическому пути и инициирует демаркационное воспаление.
- ААР может стать предшественником АА-амилоида.

# Клинико-морфологические формы

■ Клинико-морфологические формы некроза представлены:

- Коагуляционным некрозом,
- Колликвационным некрозом,
- Инфарктом,
- Секвестром,
- Гангреной.

# Коагуляционный некроз

- Коагуляционный (сухой) некроз характеризуется преобладанием в мертвых тканях процессов коагуляции, дегидратации, уплотнения.
- Встречается в тканях с большим содержанием белков и низким – воды.
- Некротизированные ткани сухие, плотные, серо-желтого цвета.

# Виды коагуляционного некроза

## ■ Творожистый (казеозный) некроз:

- Участки некроза сухие, белесоватые, крошащиеся;
- Развивается при туберкулезе, сифилисе.

## ■ Фибриноидный некроз:

- Некротические массы пропитываются плазменными белками, фибриногеном (межуточная ткань, стенки сосудов);
- Возникает при иммунопатологических процессах, аллергических и ревматических заболеваниях.

## ■ Восковидный (ценкеровский) некроз:

- Возникает в скелетных мышцах, чаще прямых и косых мышцах живота и приводящей мышце бедра;
- Развивается при острых инфекционных заболеваниях (брюшной, сыпной тиф) и травме.

# Виды коагуляционного некроза

## ■ Жировой некроз:

- Встречается в двух видах: травматический и ферментный.
- Травматические жировые некрозы – при повреждении жировой клетчатки.
- Ферментный жировой некроз – возникает при остром панкреатите: ферменты из поврежденных клеток железы вызывают липолиз, образующиеся жирные кислоты переходят в мыла (кальциевые соли).



## Творожистый некроз лимфоузла при туберкулезе





# Фибриноидный некроз при васкулите



## Ценкеровский некроз мышцы при брюшном тифе





# Жировой некроз (ферментный) поджелудочной железы



© 2010 FORENS-GALLERY.RU

# Колликвационный некроз

- Колликвационный (влажный) некроз характеризуется расплавлением некротизированной ткани, ее гидратацией.
- Встречается в тканях с большим содержанием воды.
- Примером является серое размягчение (ишемический некроз) головного мозга:
  - Очаг дряблой консистенции, неправильной формы, серого-цвета.
- В исходе влажного некроза, как правило, образуется киста.

# Колликвационный некроз

- Колликвационный (влажный) некроз характеризуется расплавлением некротизированной ткани, ее гидратацией.
- Встречается в тканях с большим содержанием воды.
- Примером является серое размягчение (ишемический некроз) головного мозга:
  - Очаг дряблой консистенции, неправильной формы, серого-цвета.
- В исходе влажного некроза, как правило, образуется киста.

# Колликвационный некроз при ожоге щелочью



# Инфаркт

- **Инфаркт – некроз тканей, возникающий при нарушении кровообращения, т.е. сосудистый (ишемический) некроз.**
- **Развивается вследствие тромбоза, эмболии, длительного спазма артерий (т.е. причин, вызывающих ишемию) или функционального перенапряжения органа в условиях недостаточного кровоснабжения (относится только к инфаркту миокарда).**



# Морфология инфаркта

- **Форма инфаркта определяется ангиоархитектоникой пораженного органа и бывает:**
  - Клиновидная (треугольная) форма
    - Характерна для органов с магистральным типом ветвления сосудов и слабо развитыми коллатералями (селезенка, почка, легкое).
  - Неправильная форма
    - Наблюдается в органах с рассыпным типом кровоснабжения и обилием анастомозов (миокард, головной мозг).
- **По виду инфаркт может быть:**
  - Белым (ишемическим),
  - Белым с геморрагическим венчиком,
  - Красным (геморрагическим).

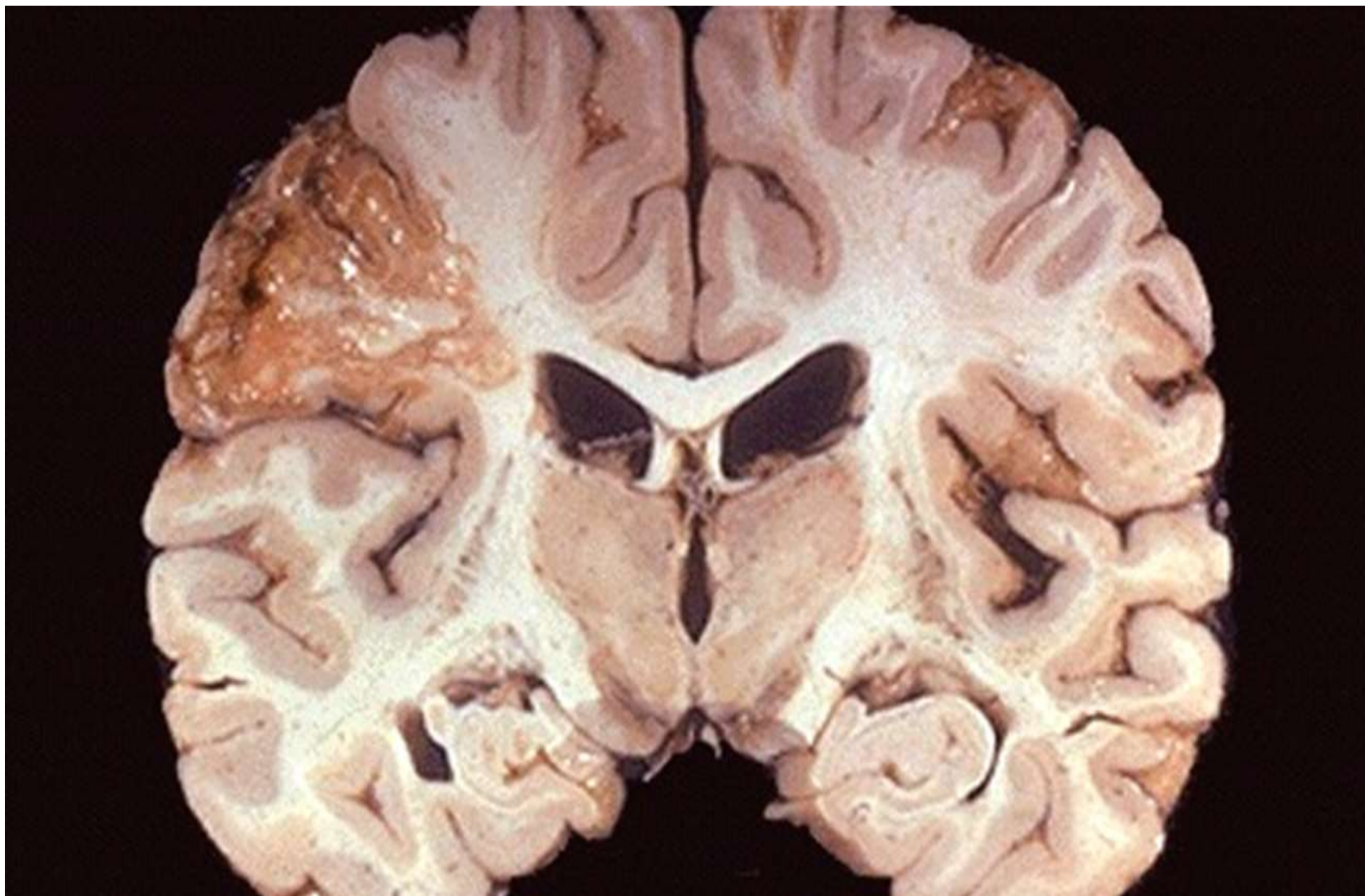
# Белый (ишемический) инфаркт

- Возникает обычно в участках недостаточного коллатерального кровоснабжения, что исключает поступление крови в область некроза.
- Чаще возникает в головном мозге и селезенке.

# Инфаркт головного мозга

- Возникает при атеросклерозе и гипертонической болезни.
- Непосредственные причины – тромбоз, тромбоэмболия.
- Макроскопические признаки:
  - Очаг неправильной формы,
  - Дряблой консистенции,
  - Сероватого цвета.

# Ишемический инфаркт головного мозга



# Инфаркт селезенки

- Самая частая причина – тромбоз эмболия.
- Макроскопические признаки:
  - Очаг треугольной формы,
  - Основанием обращен к капсуле,
  - Белого цвета,
  - Суховатый, плотной консистенции,
  - Выбухает под капсулой,
  - Капсула в области инфаркта шероховатая, покрыта фибринозными наложениями.

# Ишемический инфаркт селезенки





# Белый инфаркт с красным венчиком

- Возникает тогда, когда спазм сосудов по периферии инфаркта сменяется паретическим их расширением и развитием диапедезных кровоизлияний.
- Часто возникает в миокарде, почках.

# Инфаркт миокарда

## ■ Макроскопическая картина:

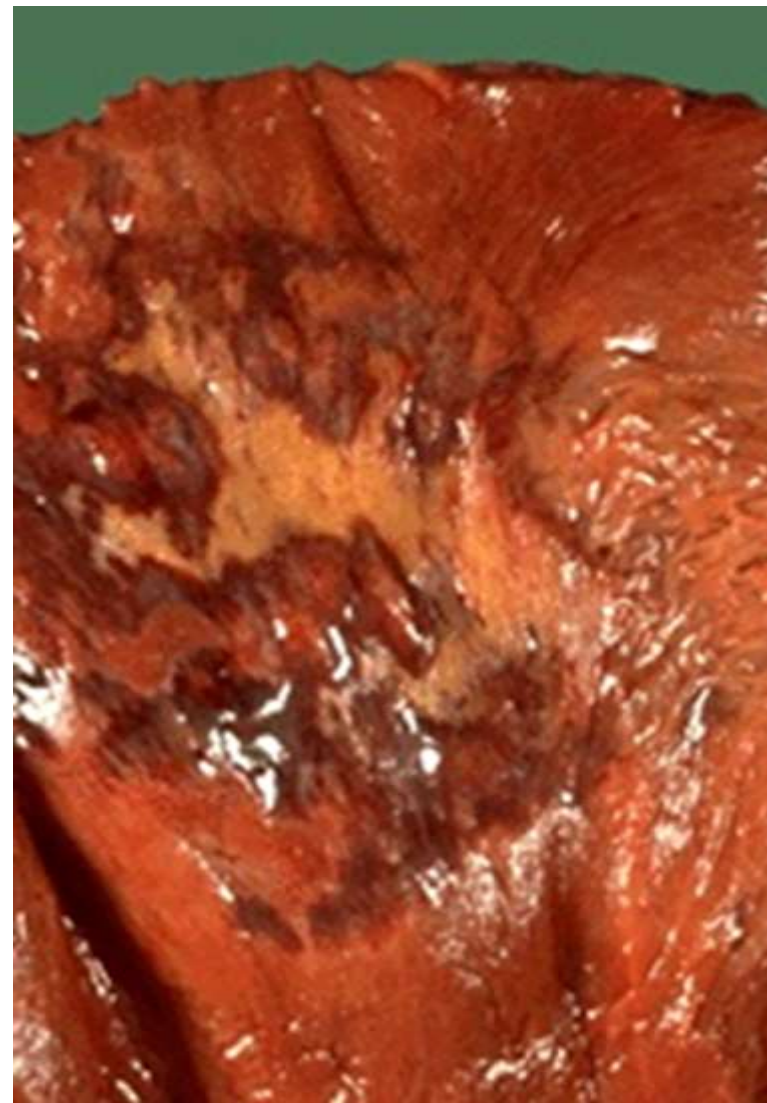
- Очаг неправильной формы,
- В стенке левого желудочка или МЖП,
- Дряблой консистенции,
- Желтовато-белого цвета, окруженный красным венчиком.

## ■ Микроскопическая картина:

- В зоне некроза — кардиомиоциты, лишенные ядер (кариолизис), с глыбчатым распадом цитоплазмы (плазморексис);
- По периферии некроза — полнокровие сосудов, инфильтрация ПЯЛ (демаркационное воспаление);
- В сохранившихся участках миокарда — дистрофические изменения кардиомиоцитов.



# Инфаркт миокарда



# Инфаркт почки

## ■ Макроскопическая картина:

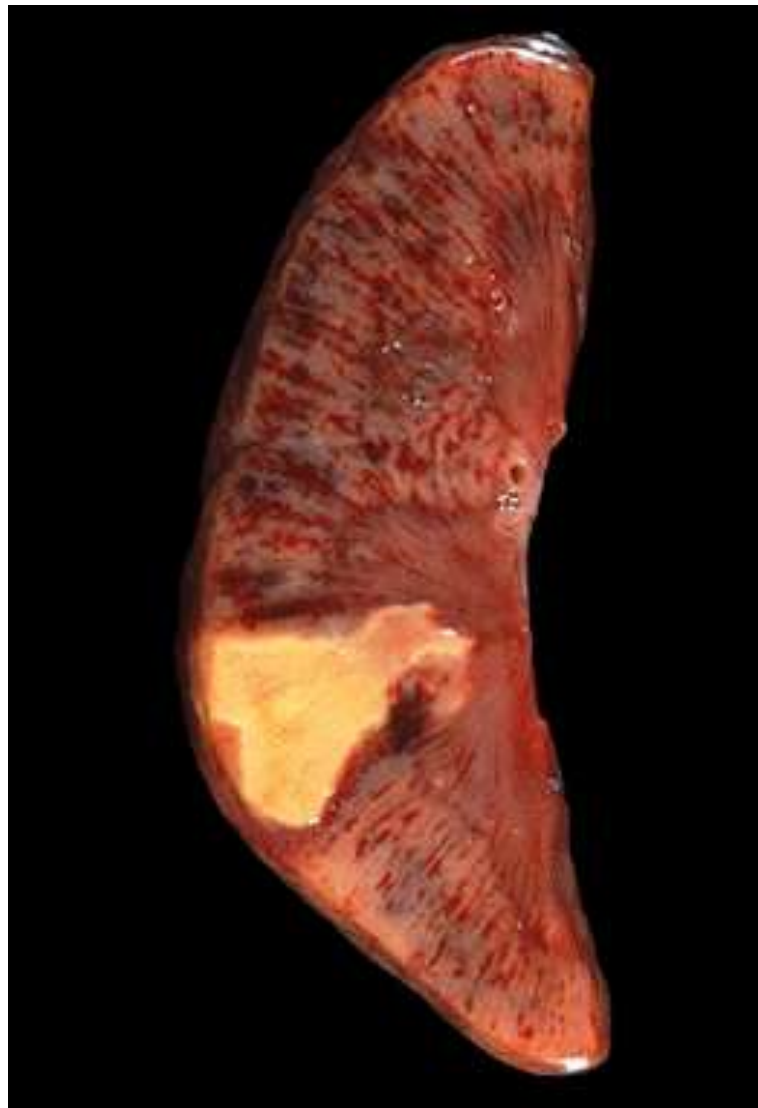
- Участок треугольной формы,
- Основанием обращен к капсуле,
- Окружен темно-красным венчиком.

## ■ Микроскопическая картина:

- В зоне некроза – контуры клубочков и канальцев, в их клетках отсутствуют ядра (кариолизис), местами цитоплазма лизирована – бесструктурные розовые массы (некротический детрит).
- По периферии – полнокровие сосудов, кровоизлияния, инфильтрация ПЯЛ (демаркационное воспаление);
- В сохранившейся почечной ткани – дистрофические изменения канальцевого эпителия.



# Инфаркт почки



# Красный (геморрагический) инфаркт

- Возникает обычно в условиях венозного застоя, при этом большое значение имеют особенности ангиоархитектоники органа.
- Чаще всего возникает в легких при тромбоэмболии или тромбозе ветвей легочной артерии в условиях венозного полнокровия.
- Механизм: в условиях застойного полнокровия и закрытия ветви легочной артерии тромбом или тромбоэмболом кровь из бронхиальной артерии устремляется по анастомозам под большим давлением в область омертвения, при этом происходит разрыв капилляров и пропитывание омертвевшей ткани кровью (эритроцитами).

# Геморрагический инфаркт легкого

## ■ Макроскопическая картина:

- Очаг треугольной формы, основанием обращен к капсуле,
- Темно-красного цвета,
- Плотной консистенции,
- На плевре в области инфаркта – фибриновые наложения.

## ■ Микроскопическая картина:

- В участке некроза – разрыв межалвеолярных перегородок, отсутствие ядер в септальных клетках и альвеолярном эпителии, пропитывание эритроцитами,
- В зоне демаркационного воспаления – скопления лейкоцитов;
- Сохранившаяся легочная ткань повышено воздушна (эмфизема).

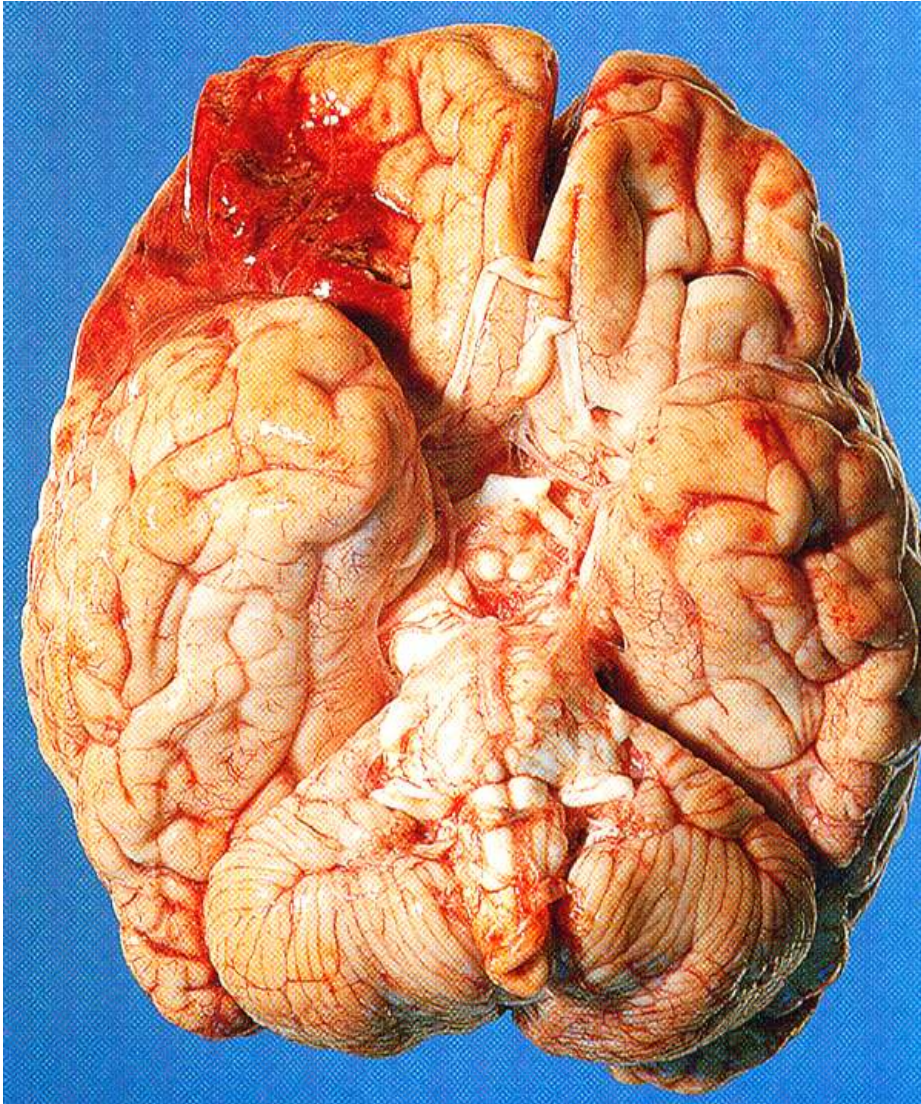


# Геморрагический инфаркт легкого





# Геморрагический инфаркт мозга



# Стадии инфаркта

## ■ 1. Некротическая стадия:

- Характеризуется вышеописанными изменениями.

## ■ 2. Организационная стадия:

- В зоне демаркационного воспаления появляется молодая соединительная (грануляционная) ткань, которая постепенно замещает некроз,
- Созревая, приводит к формированию на месте инфаркта рубца.



# Секвестр

- Секвестр – участок мертвой ткани, который не подвергается аутолизу, не замещается соединительной тканью и свободно располагается среди живых тканей.
- Как правило, сопровождается развитием гнойного воспаления с образованием свищевых ходов, через которые фрагменты секвестра могут выходить.
- Возникает преимущественно в костях (при остеомиелите).

# Секвестр



# Гангрена

- Гангрена – некроз тканей, соприкасающихся с внешней средой и имеющих черную окраску в результате образования сернистого железа.
- Различают три морфологические разновидности гангрены:
  - Сухая гангрена,
  - Влажная гангрена,
  - Пролежень.

# Сухая гангрена

- Сопровождается мумификацией тканей, хорошо выраженной зоной демаркационного воспаления.
- Часто возникает в нижних конечностях при атеросклерозе, отморожении и ожогах, болезни Рейно.
- Гангрена стопы (макроскопическая картина):
  - Некротизированные ткани уменьшены в объеме,
  - Сухие,
  - Черного цвета,
  - Резко выражена демаркационная зона.

# Гангрена стопы

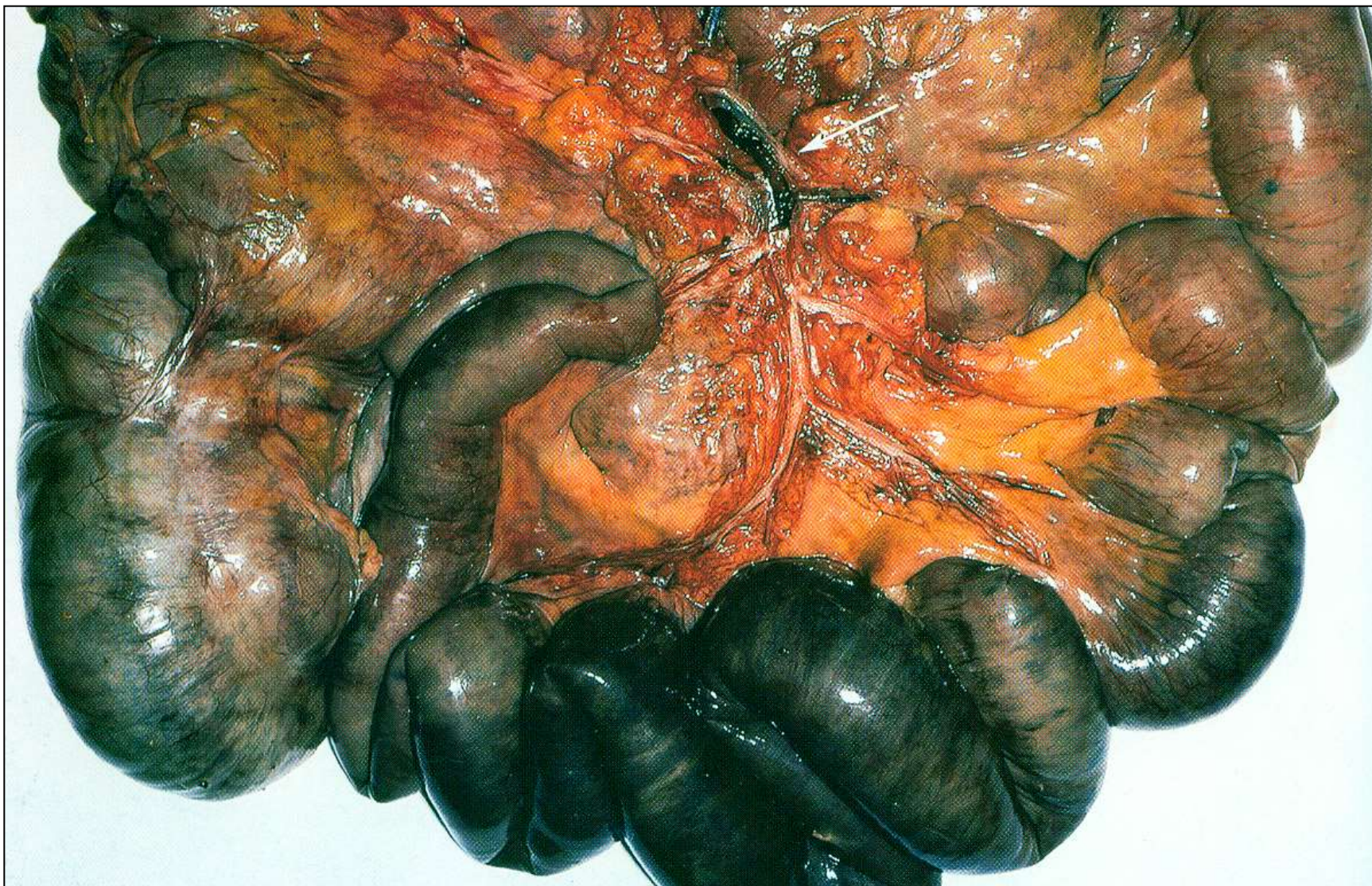


# Влажная гангрена

- Развивается в тканях при присоединении гнилостной флоры.
- Ткань набухает, становится отечной, демаркационная зона не определяется.
- Возникает в кишечнике, легких, матке, конечностях.
- У ослабленных корью детей влажная гангрена может развиваться на коже щек, промежности и называется номой.
- Гангрена кишечника (макроскопическая картина):
  - Петля кишки утолщена,
  - Отечная,
  - Дряблой консистенции,
  - Черно-красного цвета,
  - Серозная оболочка тусклая, покрыта фибрином.

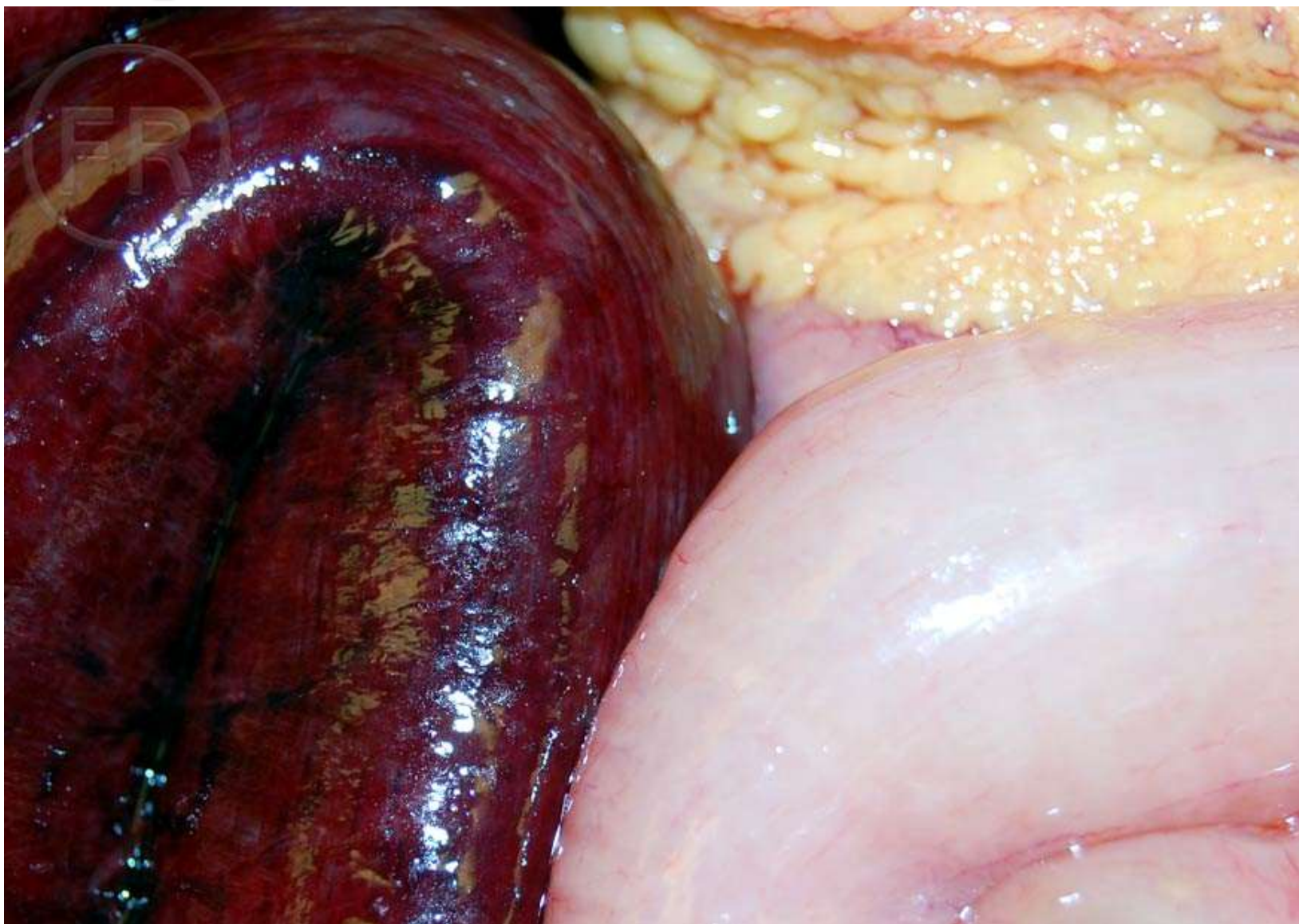


# Гангрена кишечника





# Гангрена кишечника





# Гангрена Фурнье



# Пролежень

- Пролежень – разновидность гангрены, возникающая вследствие трофоневротических нарушений у ослабленных лежачих больных на участках тела, подвергающихся наибольшему давлению.
- Чаще всего пролежни локализуются в тканях, находящихся в проекции выступающих участков костей: локти, ягодицы, пятки, лодыжки, крестец, позвоночник.

# Пролежень



# Исходы некроза

- **Благоприятные исходы некроза (связаны с процессами отграничения и репарации, распространяющимися из зоны демаркационного воспаления):**
  - Организация, или рубцевание – замещение некротических масс соединительной тканью.
  - Инкапсуляция – отграничение участка некроза соединительнотканной капсулой.
  - Петрификация – пропитывание участка некроза солями кальция (дистрофическое обызвествление).
  - Оссификация – появление в участке некроза костной ткани (встречается очень редко – очаги Гона).
  - Образование кисты – исход колликвационного некроза.
- **Неблагоприятные исходы некроза:**
  - Гнойное расплавление некротических масс,
  - Возможно развитие сепсиса.

# АПОПТОЗ

- Апоптоз – генетически запрограммированная смерть клеток в живом организме.
- Апоптоз – форма смерти, при которой устраняются отдельные клетки из живой ткани.
- Основная роль апоптоза в норме:
  - Установление необходимого равновесия между процессами пролиферации и гибели клеток,
  - Что в одних случаях обеспечивает стабильное состояние организма, в других – рост, в третьих – атрофию тканей и органов.
- **Подавление механизмов смерти клеток путем апоптоза может привести к развитию опухолей.**

# АПОПТОЗ

## ■ Встречается при следующих состояниях:

- Устранение клеток во время эмбриогенеза (имплантация, органогенез, инволюция развития).
- Инволюция гормонально-зависимых органов после снижения действия соответствующего гормона у взрослых (отторжение эндометрия во время менструации, атрофия яичников в менопаузе, регрессия лактирующих молочных желез после прекращения кормления).
- Смерть клеток в опухолях (чаще при спонтанной регрессии, но также и в активно растущих опухолях).
- Смерть иммунных клеток (Т- и В-лимфоцитов после прекращения стимулирующего действия цитокинов).
- Атрофия паренхиматозных органов при обструкции выводящих путей.

# АПОПТОЗ

## ■ Встречается при следующих состояниях:

- Смерть клеток вследствие действия цитотоксических Т-лимфоцитов в реакциях отторжения и трансплантат против хозяина.
- Клеточные повреждения при действии некоторых вирусов (образование телец Каунсильмена при вирусном гепатите В).
- Клеточная смерть под действием различных повреждающих факторов, способных привести в больших дозах к некрозу (умеренные термические, радиационные повреждения, цитотоксические противоопухолевые препараты, гипоксия).

# Патогенез апоптоза

- Белки семейства **Bcl-2** являются основными регуляторами митохондриального пути апоптоза.
- В семействе Bcl-2 различают проапоптотические и антиапоптотические белки.
- На основании структурных и функциональных различий выделяются три подсемейства белков Bcl-2:
  - **Антиапоптотические** Bcl-2 белки, содержащие 4 BH-домена: **Bcl-2** и другие;
  - **Проапоптотические** Bcl-2 белки, содержащие 3 BH-домена: **Bax** и другие;
  - Bcl-2 белки, содержащие только BH3-домен, которые могут исполнять роль активаторов или репрессоров апоптоза.



# Патогенез апоптоза

- Ген **BAX** активируется под действием p53.
- BAX кодирует проапоптотический белок, который способствует выбросу из митохондрий цитохрома C. В комплексе с APAF1 цитохром C принимает участие в активации каспазы-9, запускающей апоптозный каскад.
- Активация **p53**, вызванная сильными повреждениями ДНК или нарушением регуляцией клеточного цикла, дает мощный апоптогенный сигнал, в реализации которого задействованы различные механизмы индукции каспаз.
- **p53-зависимый апоптоз** элиминирует из организма не только поврежденные клетки, но и клетки, в которых наблюдается нерегулируемая стимуляция пролиферации (опухолевые клетки).

# Морфогенез апоптоза

## ■ Конденсация и маргинация хроматина:

- Наиболее характерная черта апоптоза.
- Приводит к образованию глыбок причудливой формы под ядерной мембраной.
- Ядро становится изрезанным, может фрагментироваться.

## ■ Сморщивание клетки:

- Происходит вследствие конденсации внутриклеточных органелл.

## ■ Образование апоптозных телец:

- Состоят из фрагмента цитоплазмы с плотно упакованными органеллами и фрагмента ядра (иногда без него).

## ■ Фагоцитоз апоптозных телец рядом расположенными паренхиматозными клетками или макрофагами (90 минут).

# Морфология апоптоза

- При гистологическом исследовании апоптозные тельца имеют следующий вид:
  - Округлые или овальные частицы,
  - Небольших размеров (сравнимыми с размерами лимфоцитов),
  - С интенсивно эозинофильной цитоплазмой,
  - С темными фрагментами ядерного хроматина.

# Верификация апоптоза

- Наиболее достоверными морфологическими методами верификации апоптоза считаются методы, основанные на обнаружении неспаренных участков ДНК в местах ее расщепления эндонуклеазами: метод метки *in situ* уридиновыми основаниями – **TUNEL-тест**.
- При постановке TUNEL-теста ядерный хроматин клеток, вступивших в апоптоз, имеет специфическую флюоресценцию при использовании флюоресцентной метки или приобретает коричневое окрашивание в случае пероксидазной метки.
- TUNEL-тест выявляет клетки со сморщенными ядрами с конденсированным хроматином, клетки с интенсивно окрашенными пикнотическими ядрами, округлые апоптозные тельца.

# Отличия апоптоза от некроза

- Апоптоз захватывает всегда только отдельные клетки или их группы, в то время как некроз может захватывать от части клетки до целого органа.
- В отличие от некроза, разрушение клетки происходит не активированными гидролитическими ферментами, а с участием специальных  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Mg}^{2+}$ -зависимых эндонуклеаз, которые разрезают ядро на множество фрагментов.
- Апоптоз является энергозависимым процессом.
- Образующиеся фрагменты клеток, апоптозные тельца, фагоцитируются любыми близлежащими клетками (паренхиматозными и стромальными) в течение нескольких минут.
- Апоптоз не сопровождается развитием воспаления.



Спасибо за внимание!