



«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
КАФЕДРА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ

Некроз

Некроз (от греч. nekros - мертвый) - омертвление, гибель клеток и тканей в живом организме; при этом жизнедеятельность их полностью прекращается.

Некроз

Представляет собой спектр морфологических изменений, которые развиваются вслед за гибелью клетки в живой ткани. Это результат разрушающего действия ферментов на летально поврежденную клетку.

Фактически развиваются два конкурирующих процесса: ферментное переваривание клетки и денатурация белков.

- Некроз развивается в паренхиматозных элементах тканей и органов и в их строме. При этом происходит разрушение как клеток стромы, так и нервных окончаний и компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Расщепление ретикулярных, коллагеновых и эластических волокон происходит с участием нейтральных протеаз (коллагеназ, эластаз), гликопротеинов (протеаз), липидов (липаз).

- При микроскопическом исследовании обнаруживается распад, фрагментация и лизис ретикулярных, коллагеновых и эластических волокон (эластолизис), в некротизированной ткани нередко откладывается фибрин (фибриноидный некроз). В жировой ткани некроз носит свои специфические черты в связи с накоплением в некротических массах жирных кислот и мыл, что ведёт к образованию липогранулём.

Этиология некроза

- Механические факторы
- Термические факторы
- Электрический ток
- Химические факторы (ферменты, лекарства)
- Лучевые факторы
- Гипоксия (недостаток кислорода в тканях)
- Токсины (токсины, яды)
- Вирусы
- Иммунные факторы

Патогенез некроза

- **соединение клеточных белков с убиквитином** (белок, состоящий из 76 аминокислотных оснований, широко распространён во всех клетках эукариотов, в присутствии АТФ формирует ковалентные связи с лизиновыми основаниями других белков. Синтез убиквитина инициируется различными видами повреждений. Связываясь с белками, убиквитин уменьшает длительность их жизни путём их частичной денатурации);
- **нехватка АТФ** (расщепление АТФ сопровождается повышением концентрации АМФ, которая активирует ферменты анаэробного гликолиза. Это приводит к истощению цитоплазматических запасов гликогена, что используется для гистохимической диагностики ранних стадий некроза в миокарде с помощью ШИК-реакции);

- ***образование активных форм кислорода*** (вступая в химические реакции с липидами мембран, молекулами ДНК, вызывая образование оксидативного стресса, активные формы кислорода увеличивают проницаемости мембран, ингибируют катионные помпы, потенцируют нехватку АТФ и избыток внутриклеточного кальция, что способствует развитию некроза клетки и ткани);
- ***утрата селективной проницаемости клеточными мембранами*** (случается повреждение трансмембранных протеинов, рецепторных структур и ферментных систем, контролирующих прохождение в клетку полезных веществ).

- *дисфункция кальциевого гомеостаза* (ионы кальция активируют ряд цитоплазматических ферментов, которые ещё больше усиливают повреждающий эффект гипоксии. Так, активация литической АТФазы сопровождается расщеплением АТФ и ещё большим уменьшением энергетических запасов клетки. Дефицит АТФ приводит к нарушению работы катионных помп и накоплению кальция внутри клеток. Активация фосфолипаз приводит к расщеплению важнейших фосфолипидов цитоплазматической и митохондриальной мембран, нарушая их функцию. Активированные протеазы могут разрушить белки цитоскелета);

экзогенные	эндогенные
• климатические факторы • факторы питания • факторы окружающей среды • факторы образа жизни • факторы профессиональной деятельности • факторы стресса	• наследственные факторы • факторы старения • факторы иммунной системы • факторы гормонального фона • факторы обмена веществ • факторы кровотока • факторы нервной системы

**ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ МЕМБРАНА
ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКИЙ РЕТИКУЛУМ
МИТОХОНДРИИ**

↓ ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ
НАРУШЕНИЕ РАБОТЫ ПОМП

$\uparrow \text{Ca}^{2+}$

↑ Гликолиз

↑ pH

↑ Лизосомальные гидролазы

↑ Ca^{2+} -
зависимые
фосфо-
-липазы

↑ Ca^{2+} -
зависимые
протеазы

↑ АТФ-аза

↑ ДНК-аза

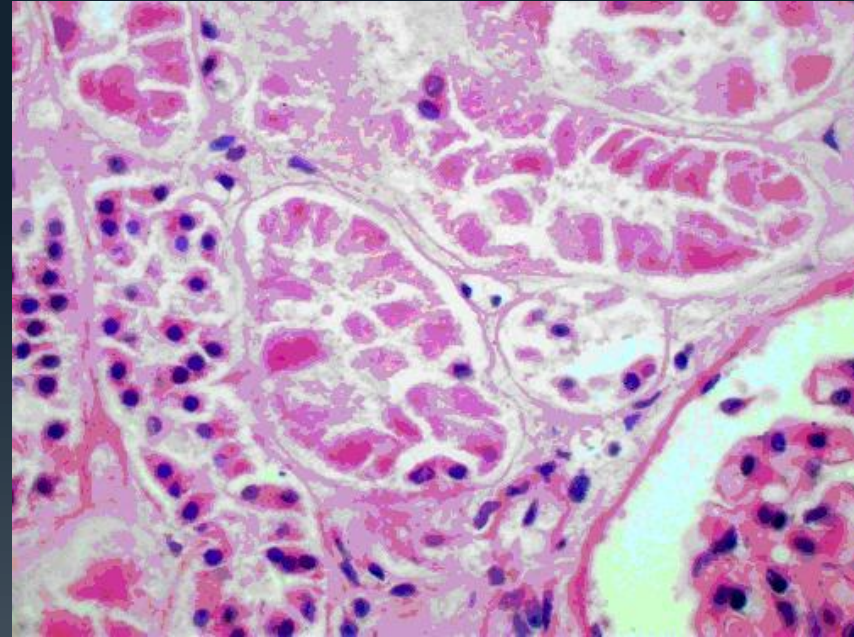
↑ PDK-α3a

Лизис мембран

Гидролиз ДНК и РНК

НЕКРОЗ

Некроз клетки сопровождается снижением внутриклеточной рН от нейтральных до кислых значений. Подавление окислительного фосфорилирования приводит к активации анаэробного гликолиза, в результате которого в цитоплазме клетки накапливается молочная кислота. Высвобождение фосфатов при расщеплении фосфолипидов и АТФ также способствует закислению цитоплазмы. В кислой среде снижается активность большинства ферментов, за исключением лизосомальных, которым происходящие изменения, наоборот, создают оптимальные условия для функционирования. Высвобождение кислых гидролаз из лизосом усугубляет повреждение клетки.



Некроз эпителия
проксимальных и дистальных
канальцев почки.

Некротический процесс проходит ряд стадий, что позволяет говорить о морфогенезе некроза:

- *паранекроз* - подобные некротическим, но обратимые изменения;
- *некробиоз* - необратимые дистрофические изменения, характеризующиеся преобладанием катаболических реакций над анаболическими;
- *смерть клетки*, время наступления которой установить трудно;
- *аутолиз* - разложение мертвого субстрата под действием гидролитических ферментов погибших клеток и макрофагов.

Морфология некроза

I. Изменения ядра

- *Кариопикноз* — сморщивание ядер в связи с конденсацией хроматина;
- *Кариорексис* — распад ядер на глыбки;
- *Кариолизис* — растворение ядра в связи с активацией гидролаз (рибонуклеазы и дезоксирибонуклеазы: РНКазы и ДНКазы).

II. Изменения цитоплазмы

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

III.Изменения внеклеточного матрикса

- Расщепление ретикулярных, коллагеновых и эластических волокон под воздействием протеаз, эластаз, коллагеназ. Некротические массы нередко пропитываются фибрином с развитием фибриноидного некроза.

Классификация некроза по этиологическому фактору

- *Травматический некроз* является результатом прямого действия на ткань физических (механических, температурных, вибрационных, радиационных), химических (кислот, щелочей) факторов.
- *Токсический некроз* развивается при действии на ткани токсических факторов бактериальной и другой природы.
- *Трофоневротический некроз* случается при дисфункции циркуляции и иннервации тканей при патологии центральной и периферической нервной системы. Примером трофоневротического вида могут быть пролежни.

➤ *Аллергический некроз* значитсся как следствие иммунного лизиса тканей в результате реакций гиперчувствительности немедленного и замедленного типа. Классическим примером аллергического некроза при реакциях немедленного типа с участием иммунных комплексов, содержащих комплемент, может служить фибриноидный некроз при феномене Артюса. Иммунный цитолиз с участием Т-лимфоцитов киллеров и макрофагов приводит к развитию некроза ткани печени при хроническом активном гепатите.

➤ *Сосудистый некроз* связан с абсолютной или относительной недостаточностью циркуляции в артериях, венах и лимфатических сосудах. Наиболее часто он обусловлен нарушением кровообращения в артериях в связи с их тромбозом, эмболией, длительным спазмом, а также с функциональным перенапряжением органа в условиях гипоксии. Недостаточная циркуляция крови вызывает ишемию тканей, гипоксию и развитие ишемического некроза.

По механизму

I. Прямой

- Травматический
- Токсический

II. Непрямой

- Трофоневротический
- Аллергический
- Сосудистый

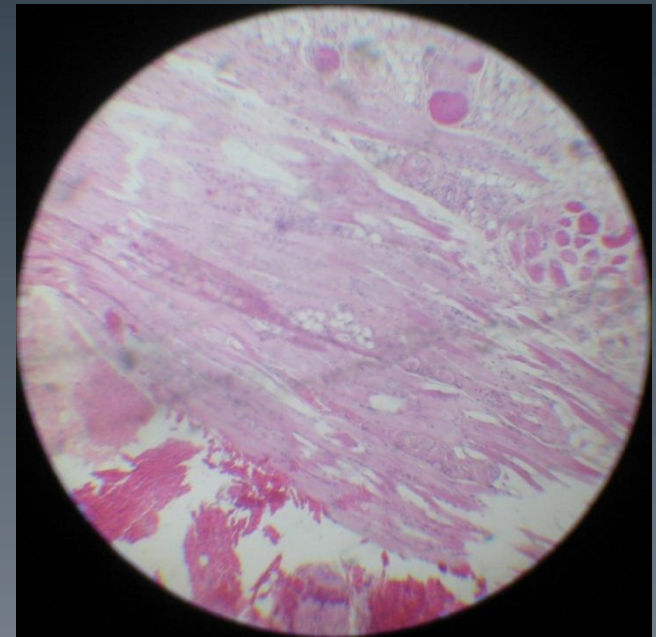
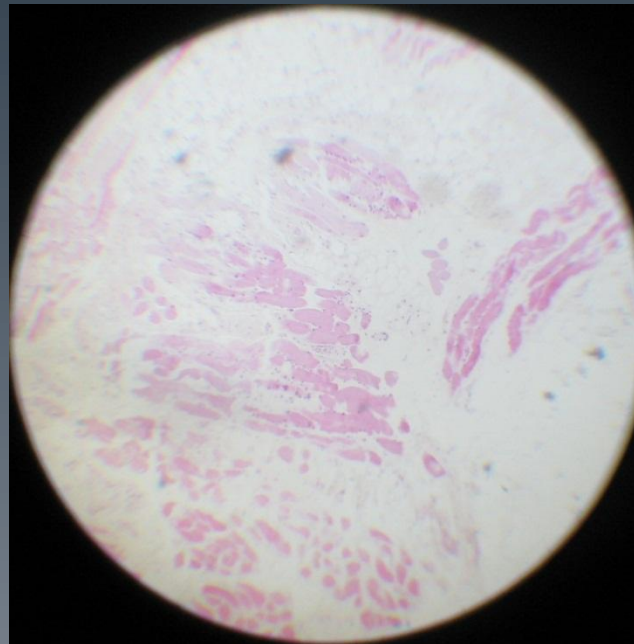
Клинико-морфологические формы некроза

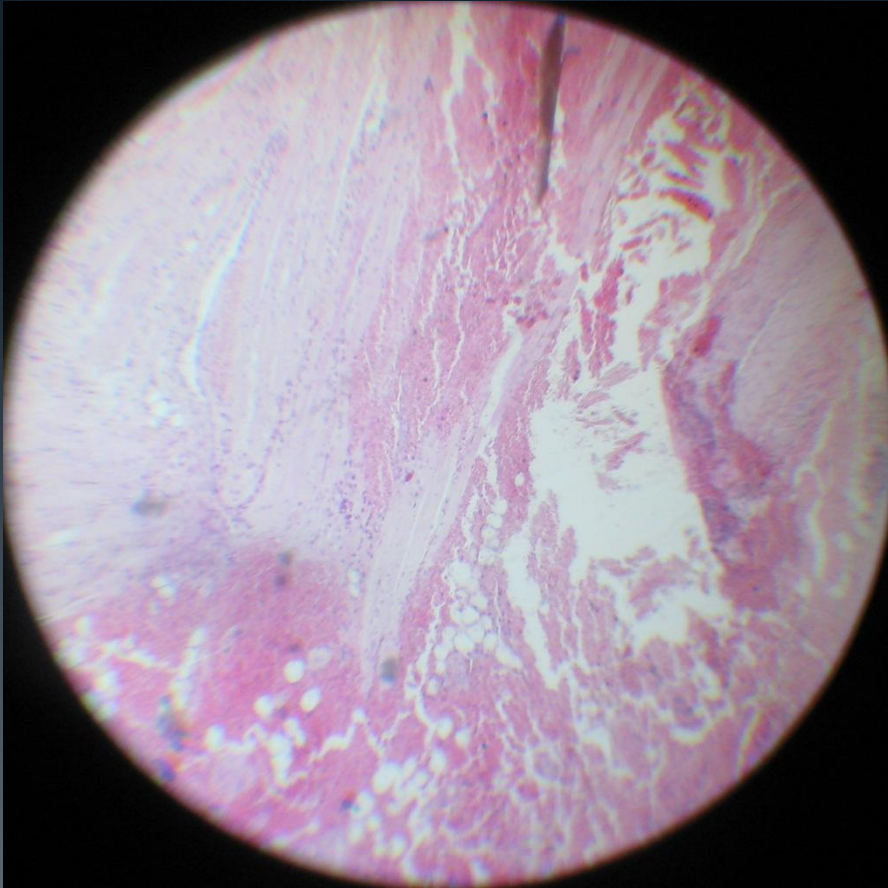
1. Коагуляционный
2. Колликвационный (влажный)
3. Гангренозный (гангрена)
4. Жировой (ферментный, или стеатонекроз)
5. Секвестр
6. Инфаркт

Коагуляционный некроз

- характеризуется тем, что возникающие при нем мертвые участки сухие, плотные, серо-желтого цвета. В основе сухого некроза лежат процессы денатурации белков с образованием труднорастворимых соединений, которые могут длительное время не подвергаться гидролитическому расщеплению, ткани при этом обезвоживаются. Условия для развития сухого некроза имеются прежде всего в тканях, богатых белками и бедных жидкостями.

Коагуляционный
некроз мышц
языка

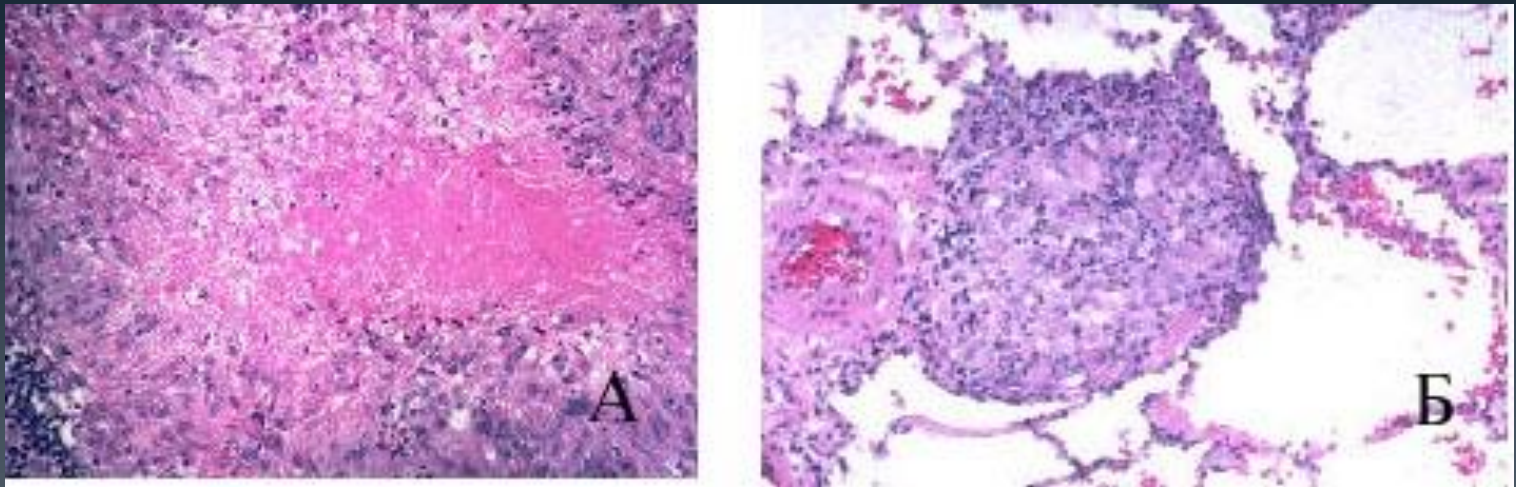




- *восковидный*, или *ценкеровский* (описан Ценкером), некроз мышц при инфекциях (брюшной и сыпной тифы), травме;

Ценкеровский некроз мышц

- *казеозный* (творожистый) некроз при туберкулезе, сифилисе, лепре, лимфогранулематозе;

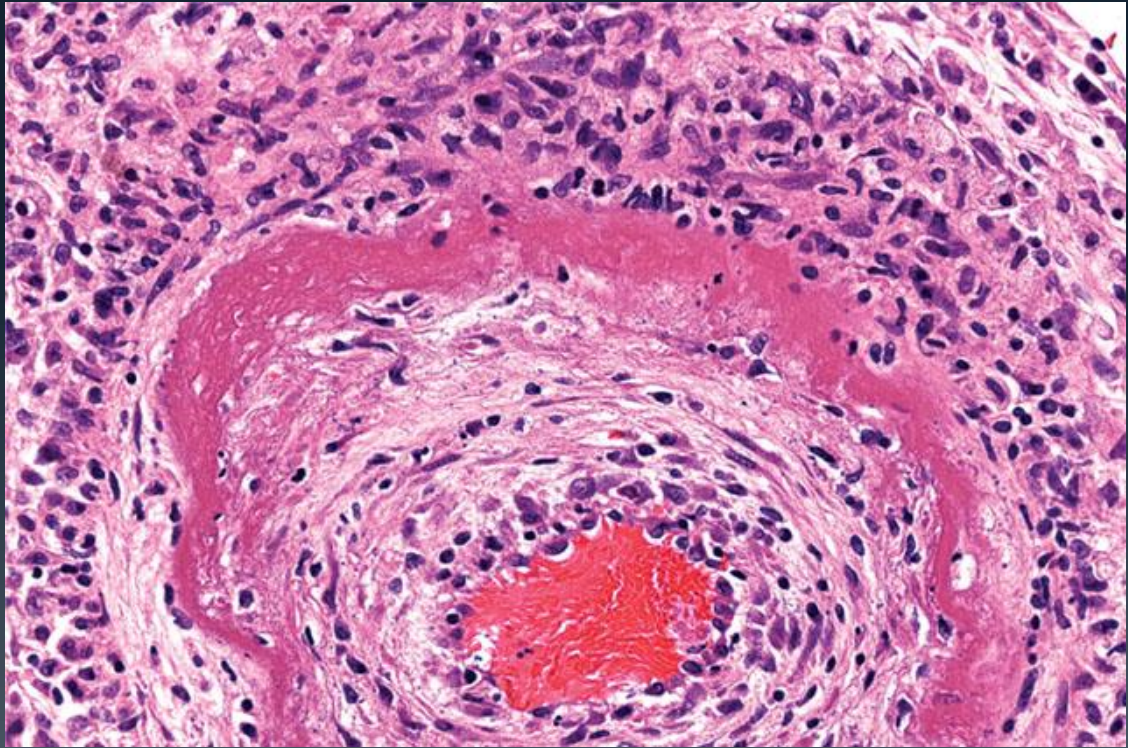


Туберкулезный бугорок

(А) Казеозный некроз в центре - показатель остроты и активности процесса специфического воспаления.

(Б) Гранулема без казеозного некроза, признак хронизации специфического воспаления. Сочетание фиброза с эпителиоидными клетками, формирующие вал.

- *фибриноидный* некроз коллагеновых волокон и стенок сосудов при аллергических и аутоиммунных заболеваниях.



Фибриноидный некроз стенки артерии

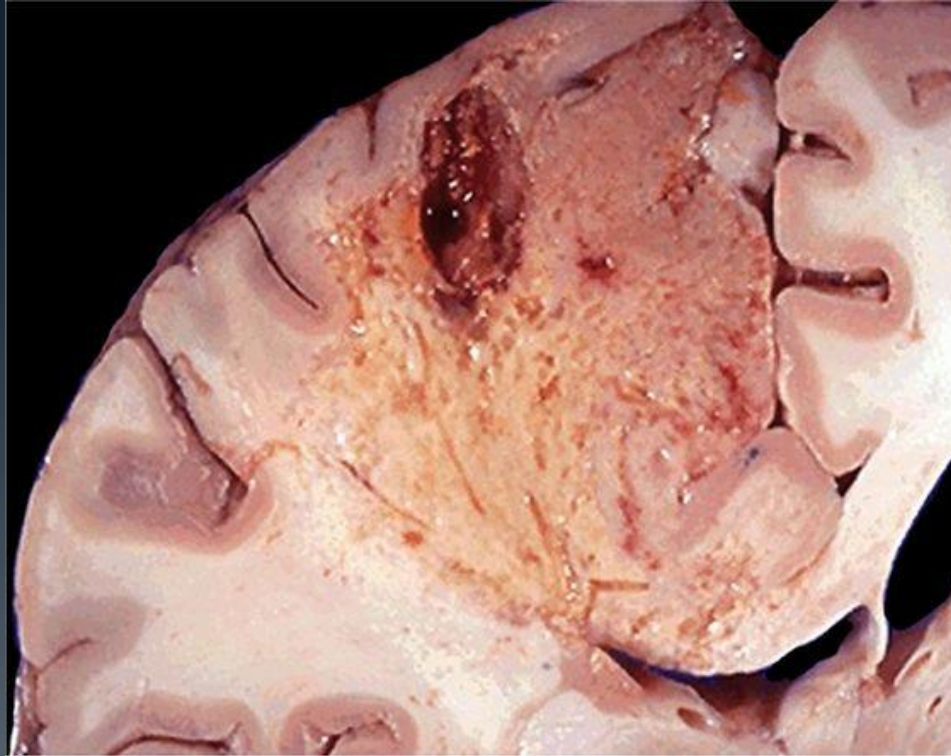
- Коагуляционный некроз характерен для гипоксической гибели ткани во всех органах, кроме головного мозга.

Колликвационный (влажный) некроз

характеризуется расплавлением мертвой ткани, образованием кист. Развивается он в тканях, относительно бедных белками и богатых жидкостью, где существуют благоприятные условия для гидролитических процессов.

Типичным влажным некрозом является очаг серого размягчения (ишемический инфаркт) головного мозга. При расплавлении масс сухого некроза говорят о вторичной колликвации.

Влажный некроз



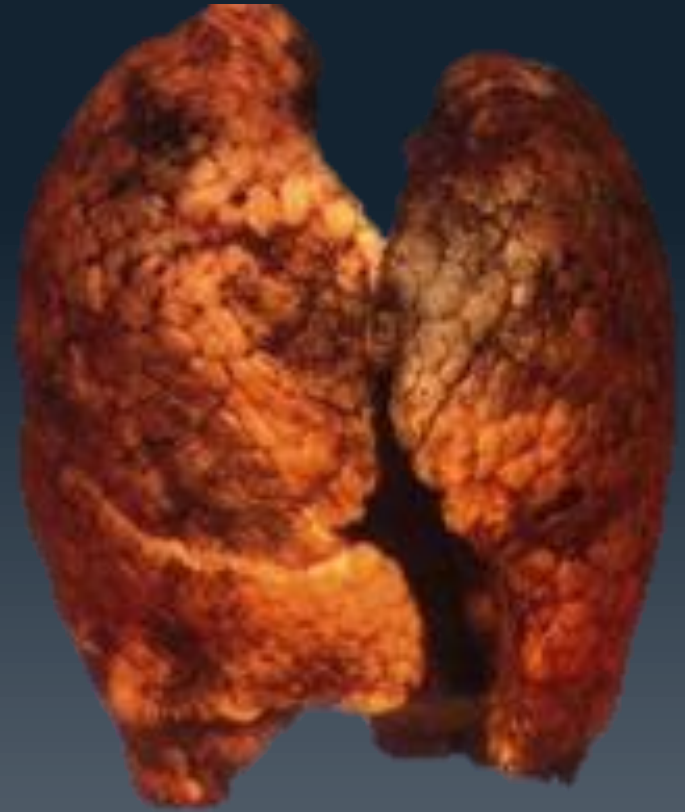
Инфаркт мозга

- Возникает в результате аутолиза или гетеролиза, чаще встречается в очагах поражений бактериальными инфекционными агентами и обусловлен разжижающим действием протеолитических лейкоцитарных ферментов.

Гангрена

- некроз черного или темно-коричневого цвета, развивающийся в тканях, прямо или через анатомические каналы соприкасающихся с внешней средой.

- Помимо конечностей, гангрена возникает в легких, кишечнике, матке, коже щек и др. Темный цвет гангренозной ткани обусловлен сульфидом железа, образующимся из железа гемоглобина и сероводорода воздуха.



Гангрена легкого

Морфологические разновидности гангрены



1. **Сухая гангрена** сопровождается мумификацией, хорошо выраженной зоной демаркационного воспаления, часто возникает в нижних конечностях.

Макроскопически некротизированные ткани (чаще ткани стопы) уменьшены в объеме, сухие, черного цвета, хорошо выражена демаркационная зона.

Встречается в конечностях и в других отделах тела при атеросклерозе, отморожениях и ожогах, болезни Рейно, вибрационной болезни, при тяжёлых инфекциях.



2. Влажная гангрена

Развивается при инфицировании погибшей ткани гнилостными микроорганизмами (*Bac. perfringens*, *fusiformis*, *putrificans*, *histolyticus*, *proteus* и др.). Ткани набухают, становятся отёчными, издают зловонный запах, демаркационная зона не определяется.

Ее возникновению способствуют расстройства кровообращения (венозный застой) и лимфообращения (лимфостаз, отек).

Влажная гангрена встречается в лёгких, кишечнике и матке. **Нома** (от греч. *nome* — водяной рак) — влажная гангрена на коже щёк, промежности.



Нома

3. Пролежень

Является разновидностью гангрены трофоневротического генеза. Возникает у ослабленных больных, страдающих сердечно-сосудистыми, инфекционными, онкологическими и нервными заболеваниями. Локализуются пролежни обычно на участках тела, подвергающихся у лежачих больных наибольшему давлению.

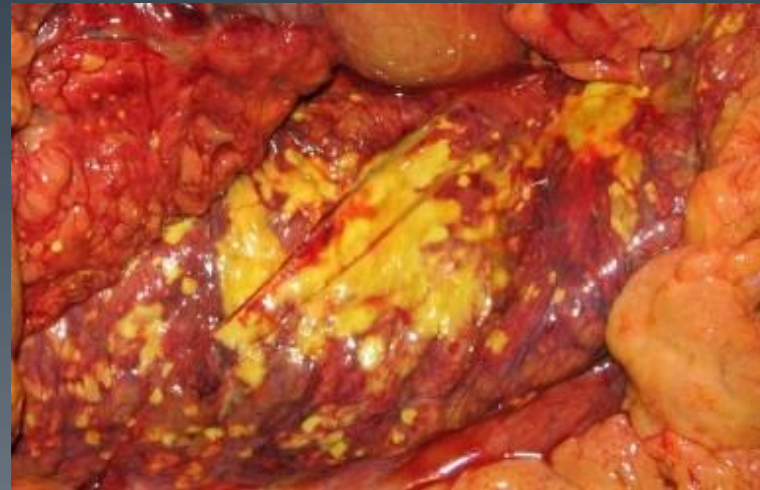
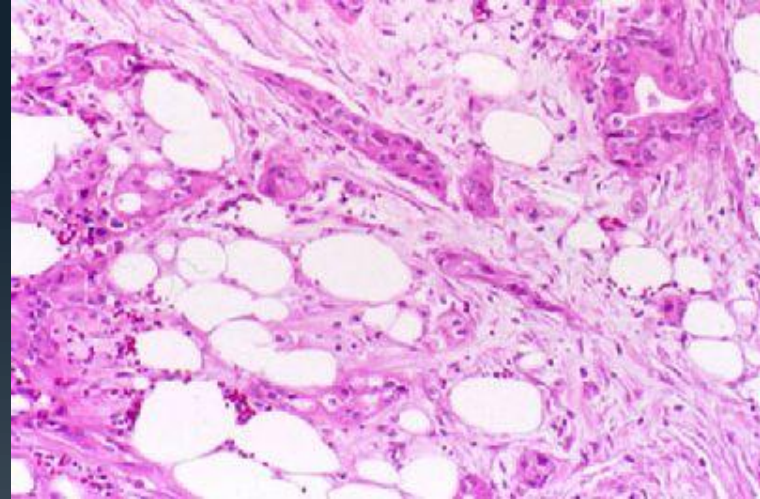




- Газовая гангрена встречается редко. При ней пузырьки с сероводородом, продуцированным обычно микроорганизмом *Clostridium welchii*, находятся внутри некротизированной ткани.

Жировой некроз

- очаг разрушенной жировой клетчатки бледно-желтого цвета, замазкообразного вида, разной формы и величины. Чаще это следствие освобождения активированных липаз поджелудочной железы, действующих прямо в брюшной полости при остром панкреатите.



Некроз поджелудочной железы

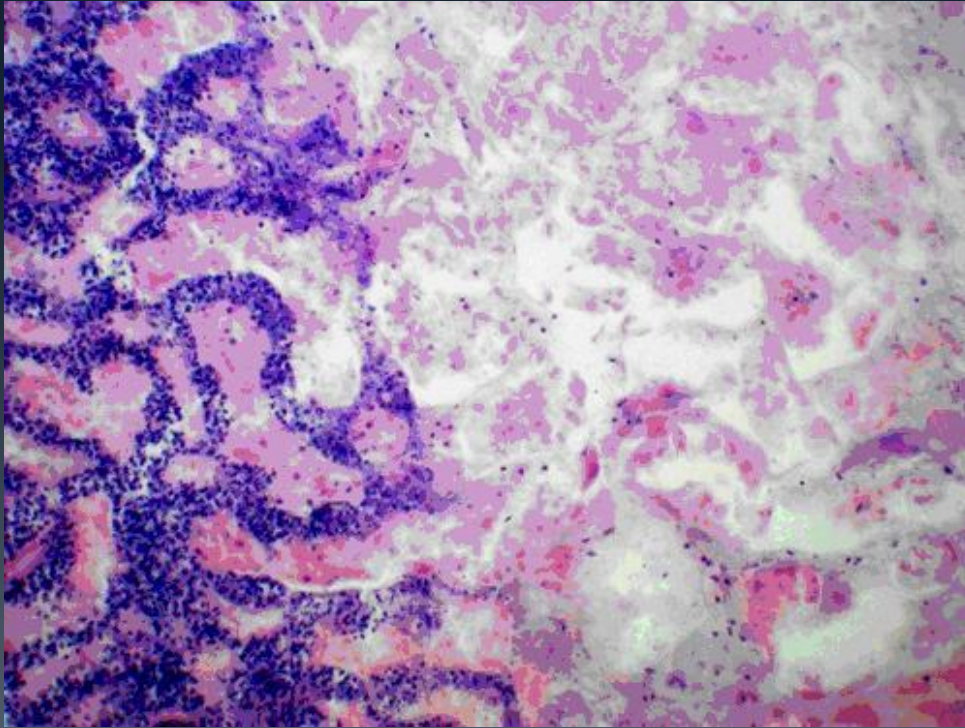
Жировой некроз

- I. **Ферментный**: острый панкреатит, повреждение поджелудочной железы (стеатонекроз);
- II. **Неферментный** (травматический): в молочной железе, подкожной клетчатке, брюшной полости.

Секвестр

- Участок мёртвой ткани, который не подвергается аутолизу, не замещается соединительной тканью и свободно располагается среди живых тканей.
- Секвестры обычно вызывают развитие гнойного воспаления и могут удаляться через образующиеся при этом свищевые ходы. Секвестрации чаще подвергается костная ткань, однако изредка секвестры могут обнаруживаться и в мягких тканях.

Инфаркт



Инфаркт почки. Зоны некроза и демаркационного воспаления

- (от лат. infarcire — начинять, набивать) — сосудистый (ишемический) некроз.

Причины инфаркта:

тромбоз, эмболия, длительный спазм артерий и функциональное перенапряжение органа в условиях гипоксии при недостаточности коллатерального кровообращения. Различают инфаркты по форме и цвету.

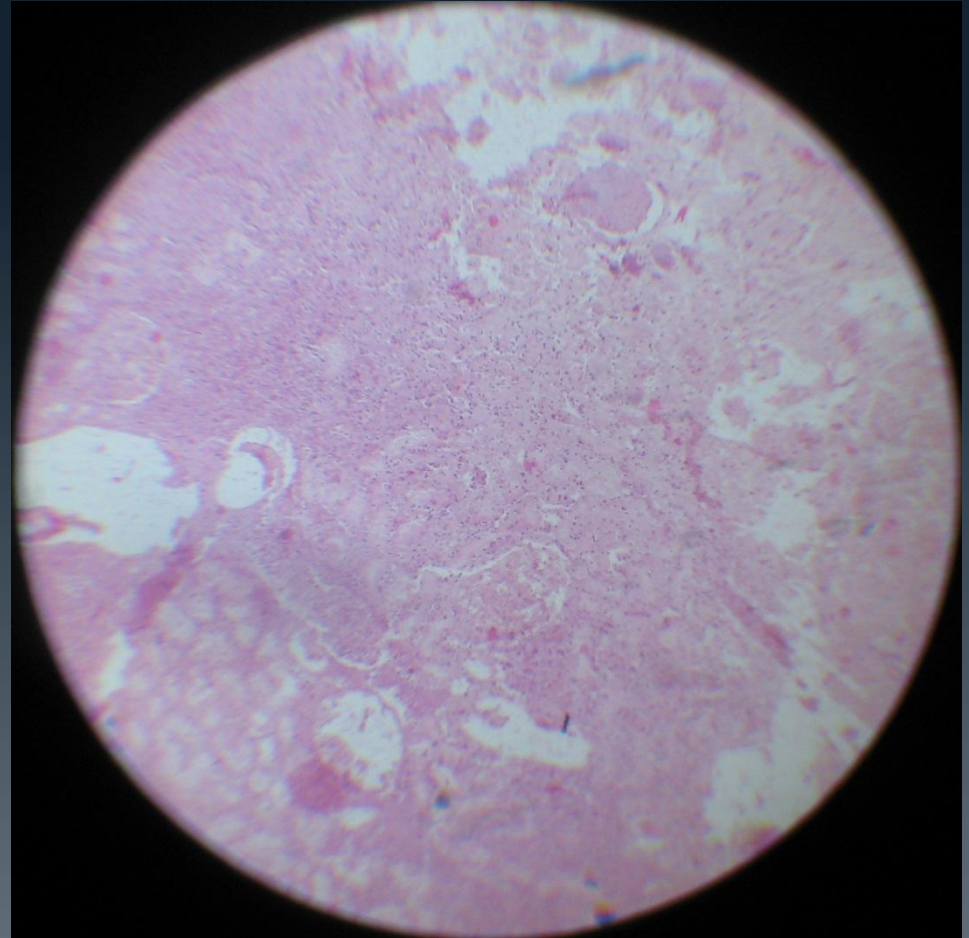
Форма инфаркта

зависит от ангиоархитектоники органа и развитости коллатерального кровообращения.

- **Клиновидная** — характерна для органов с магистральным типом ветвления сосудов и со слабо развитыми коллатеральями (селезёнка, почка, лёгкое).
- **Неправильная** — наблюдается в органах с рассыпным или смешанным типами ветвления артерий (миокард, головной мозг).

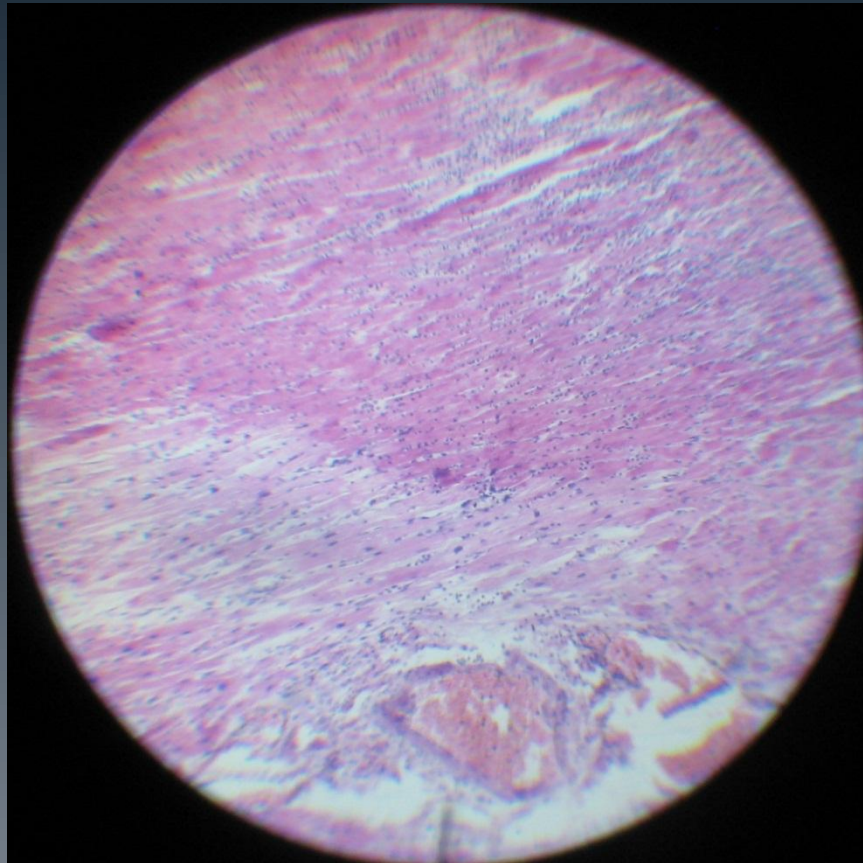
Виды инфаркта

- *белый (ишемический) инфаркт* представляет собой участок бело-желтого цвета, хорошо отграниченный от окружающей ткани. Обычно он возникает в участках с недостаточным коллатеральным кровообращением. Особенно часто встречается в селезенке, почках.

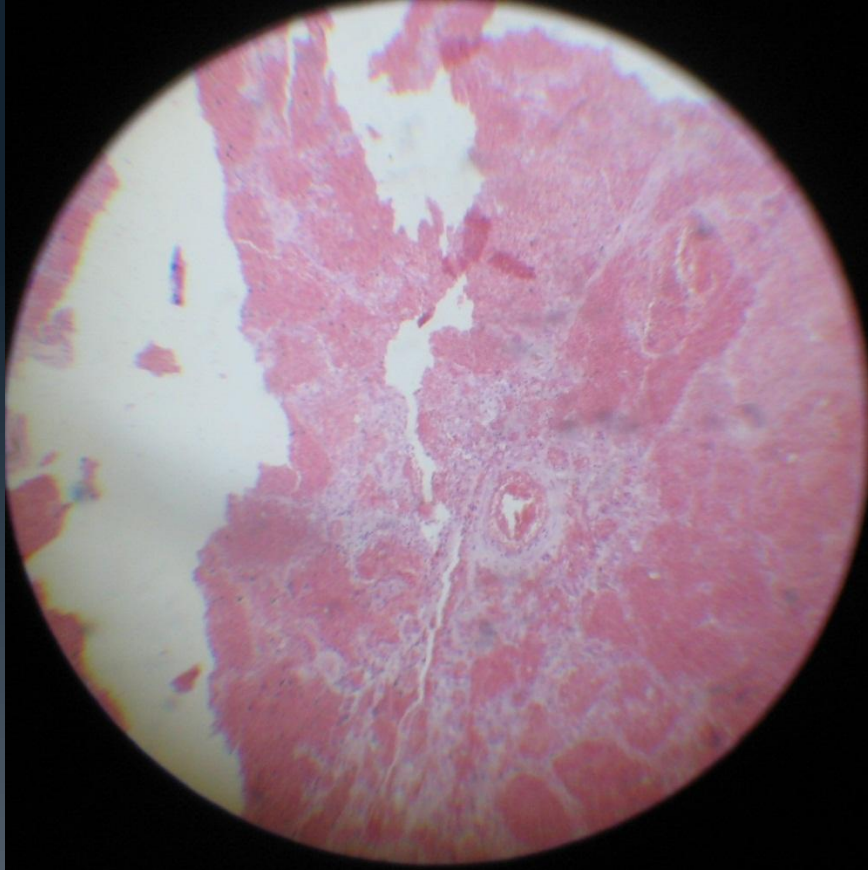


Ишемический инфаркт почки

- *Белый инфаркт с геморрагическим венчиком* представлен участком бело-желтого цвета, но этот участок окружен зоной кровоизлияний. Она образуется в результате того, что спазм сосудов по периферии инфаркта сменяется паретическим их расширением и развитием кровоизлияний. Такой инфаркт находят в почках, миокарде.



Инфаркт
миокарда



Геморрагическом инфаркте легкого

- При красном (геморрагическом) инфаркте легкого участок омертвления пропитан кровью, он темно-красный и хорошо отграничен. Благоприятным условием для такого геморрагического пропитывания является венозный застой. Определенное значение для развития красного инфаркта имеют и особенности ангиоархитектоники органа (анастомозы между бронхиальной и легочной артериями). Встречается геморрагический инфаркт, как правило, в легких, редко - в кишечнике, селезенке.

Исходы некроза

Связаны с реактивными изменениями: процессами отграничения и репарации, распространяющимися из зоны демаркационного воспаления:

1. *Регенерация ткани*
2. *Организация*, или *рубцевание*, - замещение некротических масс соединительной тканью;

3. *Инкапсуляция* – отграничение участка некроза соединительнотканной капсулой;
4. *Петрификация* – пропитывание участка некроза солями кальция (дистрофическое обызвествление);
5. *Оссификация* – появление в участке некроза костной ткани (встречается очень редко, в частности, в очагах Гона – заживших очагах первичного туберкулеза);
6. *Образование кисты* в исходе колликвационного некроза.

7. *Инкрустация* — отложение мочекислых солей;
8. *Гиалиноз*
9. *Секвестрация*
10. *Мутиляция* — отторжение частей тела;
11. *Мумификация* (плода);
12. *Смерть* (инфаркт миокарда, головного мозга; некроз коркового вещества почек, надпочечников; прогрессирующий некроз печени, панкреонекроз).

Апоптоз

Термин апоптоз (от греч. *apoptosis* — листопад) особый вид запрограммированной смерти отдельных клеток, морфологически отличного от некроза.

ЭТИОЛОГИЯ АПОПТОЗА

- Причины и условия развития апоптоза многообразны. Апоптоз закономерно развивается как в норме, так и при патологии в ходе поддержания тканевого гомеостаза, развития иммунных реакций, элиминации повреждённых клеток, при старении.

Микроскопические признаки апоптоза

- Морфологические признаки апоптоза обнаруживаются, как правило, в отдельных клетках. При подсчёте апоптозных телец в тканевых срезах частота (индекс апоптоза) составляет десятые и тысячные доли процента.

Морфологические признаки апоптоза

- описывают в виде изменения ядер, цитоплазмы и клеточной мембраны. Клетки в состоянии апоптоза приобретают округлую форму, теряют контакты с соседними клетками, сморщиваются и имеют изрезанные, фрагментированные ядра, с конденсированным под кариолеммой хроматином, сморщенную цитоплазму, теряют микроворсинки и межклеточные мостики (десмосомные контакты).

Апоптозные тельца

- отличаются небольшими размерами, сравнимыми с размерами лимфоцитов с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, округлыми контурами и конденсированными хроматином и цитоплазмой. Существенным отличием является также отсутствие воспалительной реакции на апоптоз.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКРОЗА И АПОПТОЗА

Некроз и апоптоз являются разновидностями смерти клеток в живом организме. Отличия апоптоза от некроза связаны с различиями в их распространённости, с генетическими, биохимическими, морфологическими и клиническими проявлениями.

Существенным отличием апоптоза от некроза

является то, что апоптоз распространяется всегда только на отдельные клетки или их группы, в то время как некроз может захватывать территории от части клетки до целого органа.

Апоптоз

- возникает в клетках при определённых генетических перестройках. При апоптозе усиливается экспрессия генов, контролирующих пролиферацию и дифференцировку клеток из группы клеточных онкогенов (*c-fos*, *c-myc*, *c-bcl2*) и антионкогенов. Активация клеточных онкогенов должна вести к усилению пролиферации клеток, но при одновременной активации антионкогена *p53* наступает апоптоз.

Описанные взаимоотношения между генами

демонстрируют возможность координации процессов пролиферации и гибели клеток, заложенной в генетическом аппарате клеток. Так как взаимодействия между генами осуществляются посредством их белковых продуктов, то поэтому в клетке усиливается белковый синтез в момент апоптоза. Ингибирование этого синтеза может предотвращать апоптоз.

Морфологические отличия

апоптоза от некроза касаются в основном ультраструктурных перестроек и наиболее достоверно выявляются специальными морфологическими методами.