

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"NICOLAE TESTEMIȚANU"

*Curs teoretic*

*FIZIOPATOLOGIE*

*Pentru studenți*

*facultatea Farmacie*

Anatolie Visnevschi, Stela Todiras, Alina Bâțca

Chișinău 2021

Chișinău 2020

**CZU**

Aprobat de Consiliul Metodic Central  
al USMF Nicolae Testemițanu cu

**Autori:** *Anatolie Vișnevschi, profesor universitar,*  
*Stela Todiraș, conferențiar universitar*  
*Alina Bâtca, doctor în științe medicale*

**Recenzenți:**

Cursul teoretic conține expunerea originii, apariției, evoluției și rezoluției proceselor patologice tipice și proceselor patologice tipice localizate în organe și sisteme precum și principiile de terapie patogenetică a acestora.

## Cuprins

PREFAȚĂ.....	4
1.INTRODUCERE ÎN FIZIOPATOLOGIE .....	5
2. NOSOLOGIA GENERALĂ.....	19
3. PROCESE PATOLOGICE CELULARE.....	21
4. DEREGLĂRILE CIRCULAȚIEI SANGUINE REGIONALE.....	30
5. REACȚIA INFLAMATORIE.....	45
6. REACȚIA FEBRILĂ.....	58
7. REACȚIILE DE HIPERSENSIBILITATE.....	68
8. CARENȚA VITAMINICĂ.....	75
9. DISMETABOLIILE GLUCIDICE .....	79
10. DISMETABOLIILE LIPIDICE .....	81
11. DISMETABOLIILE PROTEICE.....	87
12. FIZIOPATOLOGIA METABOLISMULUI HIDRIC .....	89
13. FIZIOPATOLOGIA ECHILIBRUL ACIDO-BAZIC (EAB) .....	92
14. HIPOXIA GENERALĂ.....	93
15. HIPEROXIA.....	97
16. STĂRILE TERMINALE .....	98
17. PATOLOGIA SISTEMULUI SANGUIN.....	100
18. PATOLOGIA SISTEMULUI CARDIOVASCULAR.....	120
19. PATOLOGIA RESPIRAȚIEI EXTERNE .....	135
20. PATOLOGIA APARATULUI DIGESTIV .....	142
21. PATOLOGIA FICATULUI.....	154
22. PATOLOGIA RINICHILOR .....	161
23. PATOLOGIA GLANDELOR ENDOCRINE .....	168
24. PATOLOGIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL.....	181
Bibliografie selectivă.....	187

## PREFAȚĂ

Lucrarea actuală este destinată în calitate de curs teoretic studenților facultății Farmacie. Manualul a fost alcătuit în baza cursului teoretic „Fiziopatologie medicală” vol. I și II, elaborat de către colaboratorii catedrei Fiziopatologie și fiziopatologie clinică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”.

Cursul teoretic corespunde programului de studii acceptat în Universitate și aprobat la facultatea Farmacie. Manualul include atât compartimentele de bază ale fiziopatologiei generale și speciale, cât și informații generale din alte discipline: biochimie, morfopatologie, genetică.

Predarea fiziopatologiei în cadrul instruirii farmaciștilor are scopul de a înzestra viitorul specialist cu cunoștințe generale referitor la originea, apariția și evoluția proceselor patologice tipice și a bolilor, cu cunoașterea principalelor modificări în organism la nivel celular, tisular, de organ și sistem fiziologic, cu principiile de bază ale tratamentului etiotrop și patogenetic. În conformitate cu aceasta, în cadrul fiecărui compartiment al cursului teoretic sunt expuse atât etiologia, patogenia, manifestările și consecințele anumitor procese patologice cât și principiile de bază ale tratamentului patogenetic. Aceste cunoștințe sunt necesare studentului farmacist pentru înțelegerea efectului terapeutic al preparatelor medicamentoase, ceea ce permite utilizarea lor corectă, conform principiilor etiotope și patogenetice.

După asimilarea cursului de fiziopatologie viitorul farmacist va putea integra și aplica în practică cunoștințele acumulate în cadrul studierii disciplinelor medicobiologice și a celor de profil farmaceutic, astfel Patologia va constitui o verigă intermediară esențială între farmacist și pacient.

## 1. INTRODUCERE ÎN FIZIOPATOLOGIE

**Patologia** (din grecește: *pathos* – suferință; *logos* – știință) - știința, care studiază legitățile generale ale originii, apariției, evoluției și sfârșitului proceselor morbide și complexul modificărilor biochimice, morfologice și funcționale la nivel molecular, celular, de organ, sistem și organism. Fiziopatologia este o știință integrativă, care întrunește mai multe discipline concrete: patobiochimia, morfopatologia, fiziopatologia, genetica, microbiologia, disciplinele clinice.

Fiziopatologia constă din următoarele compartimente: patologia teoretică, patologia generală, patologia specială și patologia clinică.

**Fiziopatologia teoretică** – compartiment al patologiei, care studiază în aspect filozofic, biologic și social legitățile generale ale originii, apariției, evoluției și sfârșitului bolii și determină esența acesteia.

**Fiziopatologia generală** – compartiment al patologiei, disciplină sintetică, care studiază legitățile generale ale originii, apariției, evoluției și sfârșitului proceselor patologice tipice indiferent de cauza acestora, particularitățile de specie și individuale ale organismului (sex, vârstă, constituție ș.a.), localizarea în organe. Fiziopatologia generală studiază de asemenea complexul de modificări biochimice, morfologice și funcționale în cadrul proceselor patologice tipice.

**Fiziopatologia specială** – compartiment al fiziopatologiei, disciplină sintetică, care studiază legile generale ale originii, apariției, evoluției și sfârșitului proceselor patologice tipice localizate în fiecare sistem al organismului și modificările biochimice, morfologice și funcționale specifice pentru aceste procese.

**Fiziopatologia clinică** – compartiment al fiziopatologiei, disciplină sintetică, care studiază complexul de procese patologice din organe și sisteme caracteristice pentru fiecare boală (entitate nozologică) și complexul de manifestări clinice ale diferitelor boli.

### 1.1. Etiologia generală

**Etiologia** (din grecește *aitia* – cauză; *logos* – știință) se traduce literalmente ca știința despre cauza bolii. Actualmente etiologia se definește ca știință și compartiment al fiziopatologiei, care studiază cauzele și condițiile apariției bolilor.

În cadrul noțiunii *etiologie* se evidențiază etiologia generală și etiologia specială.

*Etiologia generală* se definește ca știința și unul din compartimentele fiziopatologiei teoretice (a nozologiei), care studiază legile generale ale originii bolii, interrelațiile și interacțiunea cauzei, condițiilor exogene și endogene în originea bolii. Boala în context etiologic se definește ca rezultanta interacțiunii dintre cauză și organismul viu în anumite condiții.

**Cauza bolii**- poate fi orice substanță, energie sau informație, care interacționează cu organismul omului (o complexitate de substanțe, energii și informații) și provoacă modificări structurale și dereglări funcționale.

*A. Clasificarea după origine:*

a) *cauze exogene* – rezidă în afara organismului, în mediul ambiant; constituie majoritatea covârșitoare a cauzelor bolilor;

b) *cauze endogene* – rezidă în însăși organism, prezentând anumite defecte sau particularități ale structurii și funcțiilor organismului.

*B. Clasificarea după natura factorilor cauzali:*

a) *factori mecanici* – acționează prin intermediul energiei mecanice potențiale (compresie) sau cinetice (acelerație pozitivă sau negativă, compunerea forțelor ș. a.); rezultanta acțiunii sunt modificările structurii organismului – traumele mecanice;

b) *factori fizici* – acționează prin intermediul energiei fizice a mișcării atomilor (energia termică), a particulelor elementare (electroni, protoni, neutroni), a undelor electromagnetice (lumina, razele ionizante), a câmpurilor (electric, magnetic, gravitațional); rezultanta acțiunii factorilor fizici sunt: combustile termice, degerăturile, boala actinică, formarea de radicali liberi, etc.;

c) *factori chimici* – inclusiv medicamentele, acționează prin inițierea de reacții chimice cu substanțele proprii ale organismului, caracterul cărora depinde de natura chimică a substanței și pot fi reacții de oxidare, reducere, neutralizare, decarboxilare, dezaminare etc.; rezultanta acțiunii factorilor chimici este dereglarea homeostaziei biochimice a organismului;

d) *factori informaționali* – factori, care posedă informație biologic semnificativă pentru organism și acționează asupra sistemelor de recepție a informației ale organismului (mediatori, hormoni, antigeni);

e) *factori biologici* – diferite ființe vii (virusuri, bacterii, fungi, protozoare, metazoare), care acționează asupra organismului omului în mod complex prin intermediul energiei mecanice, fizice, chimice sau prin intermediul informațiilor (antigene, substanțe biologic active);

f) *factori psihogeni* – o clasă particulară de factori informaționali, care acționează prin intermediul conștiinței (semnalele lingvistice); factorii psihogeni nu posedă acțiune nocivă directă, ci acționează asupra organismului prin intermediul psihicului – acțiune psihosomatică;

g) *factori sociali* – interrelațiile dintre oameni, care determină poziția ierarhică a persoanei în societate; pierderea de către persoană a poziției ierarhice în societate prezintă un factor patogen (stresogen) puternic apt să provoace infarctul miocardic, ulcerul gastric, hipertensiunea arterială, hipertiroidismul ș.a.

**Condiția**- este substanța, energia sau informația, care nemijlocit nu provoacă boala, însă însoțește cauza și poate să favorizeze sau să împiedice acțiunea acesteia.

În funcție de originea lor, condițiile se clasifică în *exogene* și *endogene*. *Condițiile exogene* sunt parte componentă a mediului ambiant – atmosfera, hidrosfera, tehnosfera, sociosfera, acțiunile cosmice (macroecologia), condițiile de trai (microecologia), condițiile profesionale, alimentația ș.a. *Condițiile endogene* rezidă în însăși organism, sunt proprietățile organismului – ereditatea, constituția, reactivitatea, componența mediului intern, metabolismul, particularitățile morfo-funcționale ale tuturor sistemelor și organelor.

Cunoașterea condițiilor este baza teoretică pentru profilaxia nespecifică și terapia nespecifică a bolilor. *Profilaxia nespecifică* eficientă pentru mai multe sau majoritatea bolilor constă în crearea de condiții favorabile exogene și endogene, care ar împiedica acțiunea cauzei asupra organismului încă până la declanșarea bolii. Din aceste condiții fac parte repausul fizic, condițiile optime microclimaterice, alimentația calitativă, consumul de vitamine, microelemente, adaptogene, stimulatoare generale nespecifice ș.a. Aceiași factori enumerați mai sus pot servi și ca remedii pentru *terapia nespecifică* deja după declanșarea bolii în scopul amplificării efectului terapiei specifice.

**Tratamentul etiotrop**- este direcționat spre înlăturarea sau diminuarea acțiunii cauzei (ex. tratamentul bolilor infecțioase și intoxicațiilor). La preparatele cu acțiune etiotropă se atribuie remediile antibacteriene (antibiotice, sulfamide, dezinfectante, antiseptice), serurile imune (antidifteric, antitetanic), gamaglobulinile etc.

#### Substanțele medicamentoase ca factor patogen

##### *Reacțiile adverse și stările patologice produse de medicamente*

Reacțiile adverse la medicamente sunt reacțiile patologice, care apar la dozele folosite obișnuit la om în scop profilactic sau curativ. Ele trebuie deosebite atât de efectele secundare de ordin farmacodinamic- de exemplu xerostomia provocată de atropină- care pot fi neplăcute, dar nu sunt de obicei nocive, cât și de fenomenele de intoxicație acută care apar la dozele mari, ce depășesc cele utilizate în practica terapeutică. Frecvent reacții adverse provoacă asociațiile estro-progestative (folosite ca contraceptive), unele preparate antibacteriene (ampicilina, izoniazida), deprimantele centrale (clorpromazină, diazepam), antiinflamatoarele nesteroidice (fenilbutazona, indometacina) și a.

#### ***Reacțiile adverse de tip toxic***

Reacțiile adverse de tip toxic sunt dependente de doză. Ele apar în cazul, în care dozele terapeutice ale medicamentelor au efecte toxice, provocând tulburări funcționale sau leziuni ale diferitelor sisteme a organismului. Aceste modificări sunt determinate de particularitățile de metabolizare a medicamentului și/sau sensibilitatea crescută a pacientului determinată de reactivitatea individuală. În cazul digitalicelor, de exemplu, doza eficientă este foarte apropiată de cea toxică, ceea ce explică dificultățile de dozare și incidența mare a reacțiilor toxice. Aceeași explicație o are frecvența mare a tulburărilor vestibulare, auditive și afectarea rinichiului, cauzate de antibioticele aminoglicozidice, pentru care dozele toxice pot coincide cu dozele terapeutice mari.

Efecte dismorfogene posedă substanțele medicamentoase administrate femeii însărcinate. Aceste preparate induc defecte morfologice congenitale, acționând toxic asupra embrionului și mai puțin asupra fătului. Medicamente cu risc mutagen sunt citostaticele anticanceroase, imunosupresivele, unele antiepileptice, neuroleptice. Efectele mutagene au drept consecință modificări durabile ale genotipului, care ulterior pot determina modificări ale fenotipului. Exemplul cel mai evident este cel a citotoxicelor anticanceroase, capabile să producă avort sau malformații congenitale; tratamentul cu asemenea substanțe este contraindicat în timpul sarcinii (în special în primul trimestru). Alte medicamente cu efect dismorfogen sunt antibioticele, anticoagulantele cumarinice, dozele mari de chinină, vitamine A și D.

#### ***Reacții alergice***

Reacțiile adverse alergice la medicamente sunt datorate includerii reactivității imune exagerate. Medicamentele pot provoca reacții alergice indiferent de calea de administrare.



Pentru dezvoltarea alergiei este necesar ca medicamentul, care are de regulă o moleculă mică sau relativ mică, să formeze conjugați prin legătura covalentă cu o proteină sau o polipeptidă din organism (antibioticele, sulfamidele).

### **Particularitățile biotransformării medicamentelor în cadrul leziunilor celulare**

Unul din mecanismele dereglării farmacocineticii și farmacodinamiei preparatelor medicamentoase în cadrul leziunilor celulare este tulburarea metabolizării acestora (biotransformarea). De exemplu, scăderea activității enzimelor microzomale hepatice, poate induce prelungirea duratei de acțiune și amplificarea efectelor unor preparate medicamentoase. Tulburarea metabolismului preparatelor medicamentoase în cadrul leziunilor celulare, poate contribui la formarea diferitor compuși cu activitate toxică foarte înaltă. Un alt factor, care influențează efectele remediilor farmacologice este modificarea reactivității celulare în cadrul proceselor patologice. De exemplu analepticele respiratorii cresc frecvența și amplitudinea respirației în cadrul hipoxiei moderate, iar în cadrul stărilor hipoxice avansate- scad indicii sus numiți. Administrarea acestor preparate în doze mari în stările terminale, poate contribui la inhibiția centrului respirator.

Administrarea repetată a preparatelor medicamentoase pe fondalul alterărilor celulare poate determina apariția diferitor reacții alergice și pseudoalergice, dezvoltarea toleranței față de medicament și a dependenței medicamentoase.

De menționat că unele medicamente își manifestă acțiunea lor terapeutică doar pe fondalul modificat sau alterat al celulei. De exemplu, cardiosteroizii sunt mai eficienți în cadrul insuficienței cardiace, limitând ieșirea  $Ca^{2+}$  din cardiomiocit și contribuind la creșterea funcției contractile a cordului. Preparatele cu acțiune antipiretică își manifestă efectul antipiretic doar în cadrul febrei, inhibând ciclooxigenaza și micșorând formarea prostaglandinelor E, care sunt o verigă patogenetică importantă în dezvoltarea reacției febrile.

### **Stările patologice produse de medicamente**

#### **Sistemul cardiovascular**

O serie de medicamente pot provoca tulburări la nivelul aparatului cardiovascular manifestate prin insuficiență cardiacă, aritmii, ischemie miocardică, hipotensiune arterială, vasoconstricție periferică.

Unele medicamente pot provoca insuficiența cardiacă prin lezarea miocardului. Din această grupă de preparate fac parte antibioticele anticanceroase, care produc o

decompensare progresivă, cu evoluție rapidă și severă, de multe ori fatală. Un alt grup de medicamente contraindicate pacienților cu insuficiență cardiacă, sunt cele care favorizează retenția hidrosalină (glucocorticoizii, estrogenii, androgenii).

Anumite medicamente pot cauza ischemie miocardică și agrava cardiopatia ischemică. Asemenea efecte se datoresc vasoconstricției coronariene, scăderii presiunii de perfuzie în coronare sau creșterii consumului de oxigen de către miocard. Toate vasoconstrictoarele coronariene – vasopresina, ergotamina- pot provoca dureri anginoase, infarct miocardic. Ele sunt contraindicate pacienților cu cardiopatie ischemică.

Substanțele hipotensive pot agrava ischemia miocardică, acționând fie prin micșorarea presiunii de perfuzie în coronare, fie prin creșterea consumului de oxigen al miocardului ca urmare a tahicardiei compensatorii.

Aminele simpatomimetice- stimulează cordul prin acțiune beta-adrenergică și cresc consumul de oxigen. Acestea sunt contraindicate bolnavilor cu angină pectorală deoarece pot provoca accidente ischemice severe.

### Sistemul sanguin

Agranulocitoza– este consecința afectării granulocitelor în măduva roșie sau în sângele periferic prin mecanism toxic sau imun. Astfel substanțele citotoxice anticanceroase pot cauza agranulocitoza toxică, însoțită de cele mai multe ori de trombocitopenie. Aceste substanțe tulbură metabolismul purinic și pirimidinic celular, fenomen ce contribuie la tulburarea procesului de diferențiere și proliferare celulară. Agranulocitoza imună are la bază distrugerea granulocitelor prin anticorpi specifici (reacție alergică tip II). Medicamentele (haptenele) formează complexe cu proteinele circulante sau cu proteinele membranare leucocitare care se află în măduvă ori în sângele periferic. La medicamentele cu astfel de mecanism de acțiune se referă analgina, butadiona, sulfamidele.

O serie de substanțe medicamentoase modifică acțiunea acidului folic sau cianocobalaminei, provocând anemii megaloblastice. Printre acestea sunt metotrexatul, trimetoprimul, barbuturicele, contraceptivele orale care împiedică absorbția sau utilizarea acidului folic. Tulburările apar la administrarea dozelor mari de medicament și în cadrul unui tratament îndelungat.

Trombocitopenia medicamentoasă poate apărea în cadrul aplaziei medulare produsă de citotoxice. În alte cazuri trombocitopenia medicamentoasă se dezvoltă prin mecanism

alergic citolitic. Clinic apar hemoragii la nivelul mucoaselor, peteșii, rareori hemoragii masive. Fenomenele regresează rapid după sistarea medicației. Principalele substanțe capabile să provoace trombocitopenie sunt diureticele tiazidice, estrogenii, glucocorticoizii.

### Rinichii

Nefropatiile medicamentoase sunt foarte frecvente. Caracteristicile rinichiului care îl fac îndeosebi vulnerabil sunt circulația sanguină abundentă prin capilarele glomerulare și excreția multor medicamente prin rinichi.

Antibioticele aminoglicozidice sunt nefrotoxice în măsură mai mare sau mai mică în funcție de produs. Ele provoacă nefropatii tubulare sau tubulo- interstițiale acute cu proteinurie, hematurie, leucociturie, creșterea concentrației ureei și creatininei în sânge. Unele medicamente pot provoca insuficiența renală acută ischemică. În această categorie pot fi incluse antihipertensivele (ex: guanetidina- administrată intravenos poate scădea marcat și brusc tensiunea arterială și implicit scade debitul sanguin renal). Înhibitorii enzimei de conversie, administrați la bolnavi cu stenoza arterei renale, pot de asemenea determina insuficiența renală acută ischemică.

### Sistemul hepato- biliar

Ficatul este un organ vulnerabil față de medicamente, deoarece majoritatea preparatelor medicamentoase se metabolizează la acest nivel. Tulburările hepatice pot fi de natură toxică sau alergică. Anumite medicamente produc leziuni hepatice necrotice cu aspect clinic de hepatită acută. În unele cazuri leziunile toxice sunt de regulă provocate de metaboliți alchilanți și arilanți. Alteori intervin fenomene de hipersensibilitate de natură imunologică. Dozele mari de paracetamol provoacă necroză hepatică letală; fenomenul poartă caracter toxic.

### Sistemul respirator

Sindromul bronhoconstrictiv poate fi uneori de origine medicamentoasă. Incidența cea mai mare se observă la administrarea acidului acetilsalicilic, dar și alte antiinflamatoare nesteroidice pot declanșa accese de astm bronșic. Se presupune că inhibarea ciclooxigenazei de către antiinflamatoarele nesteroidice determină devierea cascadei metabolice a acidului arahidonic către calea lipooxigenazică, cu formarea în exces de leucotriene bronhoconstrictoare.

### Sistemul endocrin

Hormonii sau compușii similari folosiți ca medicamente, pot provoca tulburări asemănătoare hiperfuncției glandei respective: glucocorticoizii- sindromul Cushingoid, insulina și antidiabeticele orale- reacții hipoglicemice, hormonii tiroidieni- fenomene de hipertiroidism. Simptomele apar în condiții de supradozare și sunt reversibile.

Tratamentul îndelungat cu doze mari de glucocorticoizi determină inhibarea sistemului hipotalamo-hipofizo- corticosuprarenale, la început cu insuficiență funcțională, apoi cu hipotrofia sau atrofia corticosuprarenalelor iar tratamentul cu androgeni poate determina atrofia testiculelor.

## 1.2. Patogenia generală

*Patogenia* (din grecește *pathos* – suferință; *logos* – știința) este știința și unul din compartimentele fiziopatologiei teoretice, care studiază mecanismele apariției, dezvoltării și rezoluției bolii. La fel ca și în cazul etiologiei distingem două noțiuni de patogenie: patogenia generală și patogenia specială. *Patogenia generală* este un compartiment al fiziopatologiei teoretice, care studiază mecanismele generale ale apariției, evoluției și sfârșitului proceselor patologice tipice și ale bolilor. Aceste legi sunt comune pentru majoritatea bolilor și poartă un aspect abstract, teoretic, filozofic. *Patogenia specială* studiază legile apariției, evoluției și sfârșitului fiecărei boli concrete, ținând cont de factorul etiologic, organul, în care se dezvoltă boala, proprietățile individuale ale organismului. Patogenia specială este prerogativa disciplinelor clinice, care studiază bolile respective (boli interne, boli chirurgicale, boli infecțioase ș.a.).

Dintre legitățile generale comune pentru toate procesele patologice și toate bolile, indiferent de cauza provocatoare, specia biologică, localizarea procesului patologic fac parte următoarele:

- a) legitățile interacțiunii cauzei provocatoare și organismul în procesul apariției bolii; rolul factorului etiologic în procesul apariției și evoluției bolii;
- b) legitățile interrelațiilor dintre factorii patogenetici; rolul factorilor patogenetici în evoluția bolii;
- c) rolul reactivității organismului în apariția și evoluția bolii.

*Interacțiunea dintre cauză și organism*

Efectele primare ale acțiunii cauzei asupra organismului și punctul de start al bolii sunt *leziunile*.

*Leziune* se numește orice dereglare persistentă a homeostaziei organismului – biochimică, structurală, funcțională. Concret dishomeostazia se manifestă prin modificarea structurii și dereglarea funcției.

Momentul declanșator al bolii este acțiunea nocivă a factorului patogen, care provoacă *leziuni – modificări de structură și dereglări funcționale*. Astfel, rolul factorului nociv este absolut indispensabil și decisiv în declanșarea bolii.

În evoluția ulterioară a bolii deja apărute factorul etiologic joacă rol diferit.

În unele cazuri factorul etiologic are rol *determinant* pe tot parcursul bolii, iar mecanismul dezvoltării bolii este în întregime, de la început și până la sfârșit, susținut de factorul etiologic. La fel și toate manifestările bolii sunt condiționate de prezența și acțiunea perpetuă a cauzei provocatoare; respectiv, înlăturarea acesteia duce la dispariția manifestărilor bolii, deci boala se întrerupe ( de ex., în infecțiile acute, intoxicațiile acute);

În a doua categorie de boli factorul etiologic are rol *variabil* de la decisiv în debutul bolii și în acutizările (recidivele) bolilor cronice și până la indiferent în perioada de remisie clinică (de ex., în infecțiile cronice specifice, cum ar fi tuberculoza, factorul cauzal – micobacteria, are rol decisiv la inițierea bolii, însă persistă în organism și după convalescență fără activitate aparentă, devenind iarăși decisiv în recidivele tuberculozei).

Există a treia categorie de boli, în care factorul cauzal joacă rol de *impuls*, fiind necesar doar în faza inițială de declanșare a leziunilor primare, iar ulterior boala se dezvoltă în virtutea mecanismelor patogenetice intrinsece. De ex., în traumele mecanice, termice, radiaționale cauza acționează un timp foarte scurt, pe când ulterior boala decurge îndelungat în lipsa cauzei declanșatoare. Aceste mecanisme imanente sunt prezente în toate bolile, însă în cazurile discutate aici ele se manifestă cel mai elocvent.

### ***Rolul factorilor patogenetici în evoluția bolii. Interrelațiile de cauză și efect în evoluția bolii. Veriga principală a patogeniei. Cercul vicios***

Efectele provocate de acțiunea factorului patogen și totalitatea de efecte secundare se numesc *factori patogenetici*, care mențin evoluția bolii.

Mecanismele principale, care mențin dezvoltarea bolii odată declanșate, sunt factori patogenetici. Între factorii patogenetici se stabilesc relații dialectice de cauză și efect prin

transformarea succesivă și repetată a fenomenelor din *efect în cauză*. Pe parcursul bolii acest fenomen se produce după cum urmează. Cauza provocatoare (prima cauză, cauza de gradul I), acționând asupra organismului provoacă efecte în formă de leziuni, care pot fi calificate ca factori patogenetici de gradul I. La rândul lor, factorii patogenetici de gradul I devin cauze de gradul II, provocând consecințe noi – factori patogenetici de gradul II; acestea din urmă se transformă în cauze de gradul III, rezultând efecte de gradul III etc. Astfel, se formează un lanț lung și ramificat de factori patogenetici, legați prin relațiile de cauză și efect care și este forța motrică de dezvoltare a bolii. Efectul primar cauzat de acțiunea cauzei provocatoare reprezintă leziunile primare, pe când efectele ulterioare reprezintă leziunile secundare. În majoritatea cazurilor volumul leziunilor secundare depășește volumul celor primare.

Astfel, patogenia oricărei boli reprezintă un lanț patogenetic format din numeroase verigi, constituite dintr-un cuplu de procese patogenetice, dintre care unul este cauza și altul – efectul, pentru ca ulterior cel ce a fost efectul să se transforme în cauză ș.a. De exemplu, în hemoragie unul din multiplele lanțuri patogenetice de cauze și efecte legate consecutiv este: *anemia – hipoxemia – hipoxia miocardului – diminuarea contractibilității – micșorarea debitului cardiac – hipoperfuzia organelor – leziuni celulare – insuficiența organelor*.

În patogenia și evoluția bolii nu toate verigile lanțului de cauze-efecte joacă rol echivalent. La analiza patogeniei majorității bolilor s-a constatat că în fiecare boala există un cuplu de procese patogenetice numit *veriga principală*, de care depinde menținerea întregului lanț și la înlăturarea căreia întregul lanț se dezintegrează, iar evoluția bolii se întrerupe.

Importanța pragmatică a acestui postulat constă în faptul că pentru stoparea evoluției bolii nu este necesar, dar nici posibil de a înlătura toate fenomenele patologice, dar este suficient doar de a anihila veriga principală pentru ca tot lanțul patogenetic să se destrame. De exemplu, în hemoragie veriga principală, care inițiază multiplele procese patologice (hipoxia creierului cu comă, hipoxia miocardului cu insuficiență cardiacă, hipoxia rinichilor cu insuficiență renală ș.a.), este anemia posthemoragică, iar anihilarea verigii principale prin transfuzie de sânge înlătură concomitent procesele patologice din toate organele.

Pe parcursul evoluției clinice a majorității bolilor cronice, cu evoluție îndelungată apar și se înlocuiesc unele pe altele în mod succesiv mai multe verigi esențiale, care capătă o importanță dominantă în anumite perioade evolutive ale bolii. Aceste procese se numesc *veriga dominantă* a patogeniei. Sarcina medicului este de a urmări succesiunea verigilor

dominante și de a depista la timp trecerea unei perioade a bolii în alta, pentru a aplica adecvat **terapia patogenetică**.

Dezvoltarea și ramificarea lanțului patogenetic poate conduce la apariția unor fenomene, care au un efect similar cu acțiunea primei cauze – în acest caz lanțul patogenetic se închide, transformându-se în cerc. Particularitatea acestui cerc constă în faptul că ultimul efect din lanț amplifică leziunile provocate de prima cauză și astfel are loc o reverberație perpetuă a lanțului patogenetic, însă cu fiecare repetare a acestuia leziunile se aprofundează.

Semnificativ este faptul că organismul nu poate de sine stătător să întrerupă evoluția acestor fenomene patologice, din care cauză un atare cerc patogenetic este numit cerc vicios. *Cercul vicios* este lanțul patogenetic închis de cauze și efecte, în care ultimul efect are o acțiune similară cu prima cauză.

**Terapia patogenetică vizează** limitarea sau înlăturarea factorilor patogenetici și este orientată spre lichidarea verigii dominante. Din preparatele care influențează aceste mecanisme fac parte glicozidele cardiace, antiinflamatoarele, antihistaminicele și altele. Către remediile care se utilizează în tratamentul patogenetic se referă medicamentele cu acțiune substitutivă (fermenți, preparate hormonale, vitaminele) care substituie substanțele endogene. Acest grup de preparate nu au acțiune asupra cauzei bolii, însă pot rupe lanțul causal care determina dezvoltarea bolii sau procesului patologic. De exemplu, preparatele de insulină, administrate în cadrul diabetului zaharat, nu influențează secreția endocrină a pancreasului, dar normalizează metabolismul glucidic și activitatea vitală a organismului; acidul clorhidric, administrat *per os*, în caz de ahlorhidrie normalizează aciditatea gastrică etc.

**Tratamentul simptomatic-** este orientat spre înlăturarea unor simptome ale bolii. Ca exemplu: analgezicele pentru contracararea durerii, laxativele, administrate în constipatii, antipireticele în cadrul febrei înalte etc.

**Tratamentul stimulator-** are ca scop creșterea rezistenței organismului și activarea mecanismelor compensatorii în cadrul proceselor patologice. La acest grup de remedii se referă vaccinurile, administrarea cărora în organism conduce la formarea de anticorpi cu instalarea imunității specifice față de anumite boli. Acțiune stimulatorie nespecifică posedă preparatele native ce au la bază extrase din eleuterococ, aloe etc. La tratament stimulator nespecific se referă și procedurile fizioterapeutice, gimnastica curativă.

**Rolul reactivității organismului în apariția și evoluția bolii**

Materia vie este dotată cu facultatea de *reactivitate* – capacitatea de a răspunde la orice acțiune din mediul extern sau intern, inclusiv și la leziunile provocate de acțiunea factorilor nocivi, prin modificarea adecvată a structurii și funcției conform acțiunii excitantului. Deci, la acțiunea lezantă a factorului nociv organismul răspunde cu diferite reacții, predominant cu caracter biologic pozitiv.

În plan biologic reactivitatea diferă în funcție de specia biologică (*reactivitatea de specie*), în funcție de particularitățile de rasă și etnie (*reactivitatea de grup sau rasă*), de particularitățile individuale (*reactivitate de sex, vârstă ș.a.*). Aceste criterii de clasificare au o mare importanță practică, deoarece medicul va ține permanent seama de parametri fiziologici ai reactivității individuale a pacientului concret (rasa acestuia, sexul, vârsta, ereditatea ș.a.), în scopul aplicării tratamentului individualizat.

Esența general biologică a reactivității este *conservarea homeostaziei biochimice, structurale, funcționale și psihice* proprii speciei biologice și individului în condițiile variabile ale mediului ambiant. Reacționând în mod adecvat la acțiunile perturbante, organismul restabilește modificările produse de acestea și își păstrează integritatea și homeostazia sa structurală și funcțională, homeostazia mediului intern. Astfel reactivitatea se traduce prin *rezistența* de specie și individuală – capacitatea de a rezista la acțiunile factorilor de mediu și de a-și păstra identitatea sa biologică. Așadar, în cuplul categoriilor dialectice reactivitate – rezistență, primul plan aparține rezistenței. Anume rezistența este scopul major biologic, în timp ce reactivitatea este mijlocul de atingere a acestui scop.

În funcție de semnificația și intensitatea reacțiilor reactivitatea poate avea caracter fiziologic sau patologic.

**Reactivitatea fiziologică** a organismului este adecvată calității și intensității excitantului și vizează păstrarea homeostaziei. În cazul, în care reacția nu corespunde criteriilor calitative și cantitative ale excitantului (este excesivă sau insuficientă în raport cu intensitatea excitantului, nu are caracter adaptativ) are caracter **patologic**. În linii generale reacția patologică se caracterizează prin trei neadecvatități: neadecvatitatea calitativă, cantitativă și individuală.

La unele persoane se înregistrează reactivitatea care fie că depășește intervalul normoergiei și este denumită *hiperergie*, fie că se află sub limitele normei – *hipoergie*.



Reactivitatea fiziologică se manifestă prin *reacții fiziologice* – reacții adecvate calitativ și cantitativ excitantului și orientate spre menținerea sau restabilirea homeostaziei, dezechilibrate de acțiunea factorilor nocivi. De subliniat că reacțiile fiziologice sunt declanșate atât de acțiunea excitanților fiziologici, cât și de acțiunea factorilor nocivi, criteriul principal de calificare a reacțiilor fiziologice fiind tendința de restabilire a homeostaziei.

În contextul expunerii conceptului de boală ne vom opri doar la reacțiile fiziologice declanșate de leziunile provocate de factorul nociv. În funcție de esența lor biologică, toate reacțiile fiziologice ale organismului ca răspuns la leziunile provocate de factorul nociv se sistematizează în următoarele categorii.

A. *Reacții adaptative*, prin intermediul cărora organismul sănătos se adaptează la condițiile noi de existență, diferite de cele precedente. Reacțiile de adaptare servesc la păstrarea homeostaziei organismului. Intensitatea și durata acțiunii factorilor, în care organismul își mai păstrează homeostazia, constituie capacitatea de adaptare – *adaptabilitatea organismului*. Adaptabilitatea este o funcție atât a caracterelor biologice, de specie, cât și a caracterelor individuale – de sex, vârstă, constituție ș.a. Astfel adaptabilitatea este o capacitate individuală și esențială în definiția sănătății.

B. *Reacții protective*, prin intermediul cărora organismul se apără de acțiunea eventual nocivă a factorilor patogeni. Aceste reacții se efectuează prin:

a) bariere, care împiedică contactul organismului cu factorul nociv și pătrunderea acestuia în mediul intern (bariere mecanice preformate – pielea, mucoasele, bariere chimice – secrețiile pielii, glandelor digestive, bariere imune locale – lizozim, anticorpi secretorii din componența secrețiilor mucoaselor ș.a.);

b) atenuarea acțiunii factorului patogen deja pătruns în mediul intern (sistemele tampon, organele imunității, detoxicarea în ficat ș.a.);

c) eliminarea factorului patogen pătruns în organism (organele excretorii, exhalarea prin plămâni, strănutul, tusea, voma, diareea ș.a.);

d) formarea *de novo* de bariere, care limitează contactul organismului cu factorul patogen (incapsularea, granulara, petrificarea în focarul inflamator).

C. *Reacții compensatorii*, prin intermediul cărora organismul compensează defectele de structură și deficitul de funcție a unor organe prin surplusul de funcție (și structură) al altor organe sinergiste, care primordial nu au fost lezate. Reacțiile compensatorii se pot manifesta:

a) la nivel subcelular (leziunea mitocondriilor duce la amplificarea funcției organelor rămase intacte); la nivel tisular (micșorarea numărului celulelor duce la amplificarea funcțiilor celulelor rămase intacte);

b) la nivel de organ (abolirea unuia din organele pereche duce la hiperfuncția celui rămas intact), la nivel de sistem (insuficiența cardiacă conduce la spasmul arteriolelor periferice);

c) la nivelul organismului (deficiența de eritrocite în hemoragie prin intermediul penuriei de oxigen duce la activizarea ventilației pulmonare).

Esența biologică a reacțiilor compensatorii de orice nivel este păstrarea homeostaziei structurale și funcționale a organismului.

D. *Reacții reparative*, prin intermediul cărora organismul restabilește deficitul de structură și funcție instalate în urma acțiunii lezante a factorului patogen. Reacțiile reparative depind de nivelul leziunii și se pot desfășura la nivel molecular (autoreparația moleculelor lezate de ADN), subcelular (reparația organelor celulare), la nivel tisular și de organ. Esența reacțiilor reparative este restabilirea homeostaziei structurale și funcționale.

Spre deosebire de cele patru tipuri de reacții fiziologice biologic rezonabile și orientate spre menținerea homeostaziei și, în fine, spre autoconservarea individului, în unele cazuri pot evolua și reacții patologice.

*Reacția patologică* este un act elementar al organismului suscitată atât de acțiunea factorilor patogeni, cât și a celor fiziologici, dar care este neadecvată excitantului din punct de vedere calitativ (nu corespunde calității excitantului și, prin urmare, nu are caracter homeostatic) și cantitativ (nu corespunde intensității excitantului, fiind mai slabă sau mai pronunțată). Reacțiile patologice reprezintă un element distructiv în cadrul bolii.

În calificarea semnificației biologice a reacțiilor organismului, de care va depinde intervenția întreprinsă de medic, este necesar de a lua în considerare și caracterul dialectic al reacțiilor fiziologice, din care rezultă unele colizii conceptuale.

Reacțiile fiziologice de asemenea pot antrena dereglări dishomeostatice (de ex., transpirația excesivă în hipertermie sau vomă în caz de intoxicație alimentară pot antrena deshidratarea; hiperventilația pulmonară în hipoxie conduce la alcaloză respiratorie). Ulterior aceste consecințe nefaste ale reacțiilor fiziologice vor necesita corecție medicală.

Reacțiile organismului poartă caracter concret în fiecare caz: una și aceeași reacție a organismului întâlnită în diferite boli poate avea caracter fiziologic protectiv într-un caz și

patologic în alt caz (diareea în intoxicație alimentară are caracter protectiv, în timp ce aceeași diaree în holeră este pur patologică). Medicul va diferenția caracterul acestei reacții în ambele cazuri, deoarece tactica terapeutică va fi diametral opusă – stimularea diareei prin laxative în caz de intoxicație și stoparea diareei în caz de holeră.

Reacțiile fiziologice poartă caracter ambiguu – una și aceeași reacție poate avea caracter adaptativ sau compensator (de ex., hiperventilația pulmonară la o persoană sănătoasă la altitudine montană moderată poartă un caracter adaptativ și nu necesită intervenții terapeutice, iar aceeași hiperventilație la bolnavii cardiaci la nivelul mării poartă un caracter compensator și necesită intervenția medicului).

## 2. NOSOLOGIA GENERALĂ

***Norma** este valoarea medie statistică a parametrilor morfologici, funcționali, biochimici și psihici ai organismului omului de anumită rasă, etnie, sex, vârstă, constituție în anumite condiții de existență.*

***Sănătatea** este capacitatea organismului de a-și păstra homeostazia structurală, funcțională, biochimică și psihică în condițiile variabile de existență.*

***Boala** (sinonime latină: *morbis*, greacă: νόσος, *nosos*) este o stare calitativ nouă a organismului, care apare la acțiunea factorilor nocivi și se caracterizează prin dezechilibrul homeostatic (morfologic, funcțional, biochimic și psihic), dereglarea adaptabilității, cu reducerea/pierderea capacității de muncă și valorii social-economice pe o anumită perioadă de timp.*

Clasificarea bolilor

A. Clasificarea după principiul cauzal (etiologic):

- a) boli infecțioase;
- b) boli neinfecțioase;
- c) boli profesionale;
- d) boli ereditare;
- e) meteopatii.

B. Clasificarea anatomo-topografică (după localizarea leziunii):

- a) boli cardiovasculare;
- b) boli respiratorii;
- c) boli gastrointestinale;

- d) boli uro-genitale;
- e) bolile sistemului nervos etc.

*C. Clasificarea după principiul de sex și vârstă;*

- a) boli ginecologice;
- b) boli andrologice;
- c) boli de copii;
- d) boli geriatrice.

*D. Clasificarea după modul de răspândire:*

- a) boli contagioase (infecțioase);
- b) boli endemice.

### ***Perioadele evoluției bolii***

În evoluția tuturor bolilor se evidențiază distinct patru perioade: latentă, prodromală, de manifestare completă și rezoluția sau sfârșitul bolii.

*A. Perioada de latență* (pentru bolile infecțioase – perioada de incubație) începe odată cu acțiunea factorului patogen și se termină cu apariția primelor manifestări clinice ale bolii. În exprimare cronologică absolută ea poate dura de la secunde (acțiunea curentului electric) și până la mai mulți ani (de ex., SIDA).

*B. Perioada prodromală* (perioada prevestitorilor bolii) include intervalul de la apariția primelor semne manifeste de boală până la apariția tuturor manifestărilor caracteristice bolii respective. În această perioadă predomină simptome generale fără o localizare topografică concretă în anumite structuri (astenie fizică și psihică, inapetență, disconfort gastrointestinal, senzații de durere vagă nelocalizată, febră ș.a.).

*C. Perioada desfășurării complete a bolii* durează de la instalarea tuturor manifestărilor bolii, inclusiv și a celor specifice pentru boala concretă, până la rezoluția bolii. În această perioadă atât leziunile, cât și reacțiile organismului ating punctul culminant. Deznodământul bolii de asemenea va depinde de raportul acestor două tendințe contrare. În această perioadă este posibilă aplicarea terapiei atât nespecifice cât și a celei specifice: terapia etiotropă axată spre înlăturarea acțiunii factorului patogen și condițiilor nefavorabile, terapia patogenetică orientată spre lichidarea factorilor patogenetici, care constituie veriga principală sau dominantă, terapia simptomatică orientată spre lichidarea simptomului, care la moment amenință organismul cu urmări grave.

D. *Perioada rezoluției* bolii. În funcție de volumul și caracterul leziunilor, pe de o parte, și de intensitatea reacțiilor organismului și măsurile terapeutice întreprinse, pe de altă parte, boala se poate finaliza cu însănătoșire completă, însănătoșire incompletă, trecere în stare patologică sau cu moartea organismului.

În structura bolii sunt incluse următoarele elemente: *leziuni, reacții patologice, reacții fiziologice adaptative, protective, compensatorii, reparative, procese patologice*. Aceste fenomene îmbracă masca diferitelor categorii dialectice – cauză și consecință, formă și conținut, structură și funcție, local și general, esență și aparență, specific și nespecific ș.a. Interrelațiile dintre aceste elemente constitutive ale bolii se supun legilor dialecticii – unitatea antipozilor, transformarea modificărilor cantitative în modificări calitative, negarea negației. Totalitatea interrelațiilor dintre toate elementele bolii determină impulsul, forțele motrice și vectorul evoluției bolii.

*Sanogeneza generală* (din lat. *sanitas* – sănătate; *genesis* – a da naștere) este compartimentul nozologiei generale, care studiază legile generale de însănătoșire – restabilirea structurilor lezate și a funcțiilor dereglate în rezultatul bolii. *Sanogeneza specială* studiază procesele de convalescență în fiecare boală concretă.

### 3. PROCESE PATOLOGICE CELULARE

#### Adaptarea celulară

Noțiunea de *patologie celulară* a fost concepută în sec. XIX de către savantul german Rudolf Virchow, când a fost stabilit că bolile au ca bază tulburări ale proceselor fiziologice celulare.

Datorită programului genetic, celulele organismului uman posedă structuri și funcții bine determinate. Stabilitatea structurală și funcțională a celulei se numește *homeostazie celulară*. Numeroși stimuli fiziologici și patologici pot induce diverse reacții celulare cu caracter de adaptare, îndreptate spre menținerea viabilității și modularea funcției celulei

Modificările adaptative ale celulelor se fac sub influența stimulilor proveniți din mediul intern al organismului, așa cum modificările adaptative ale organismului se fac sub influența stimulilor proveniți din mediul extern al acestuia.

Adaptarea celulară se realizează prin modificări ale măririi, numărului și caracteristicilor acestora și se poate finaliza cu următoarele fenomene: atrofie, hipertrofie, hiperplazie, metaplazie, displazie sau acumulări intracelulare (Fig.3.1.). Aceste modificări se realizează prin alterarea funcției genetice sub influența a numeroși factori intrinseci sau extrinseci. În general există două categorii de gene: cele care asigură funcționarea normală a celulei (gene menajere, ubicvitare) și cele care conferă caracterelor specifice, diferențiate ale celulelor (gene de lux). În răspunsul adaptativ celular, de multe ori este alterată doar funcția genelor de de lux, astfel încât celula devine capabilă de a-și schimba forma și mărimea fără a-și compromite funcțiile de bază (pentru supraviețuire). După încetarea acțiunii factorului care a indus adaptarea, expresia genelor de lux se reia și celula revine la funcția inițială.

Se consideră răspuns adaptativ normal acel răspuns care este potrivit stimulului și care încetează odată cu încetarea acțiunii stimulului. La procesele de adaptare celulară se referă: atrofia, hipertrofia, hiperplazia, metaplazia, displazia și acumularea intracelulară de diverse substanțe.

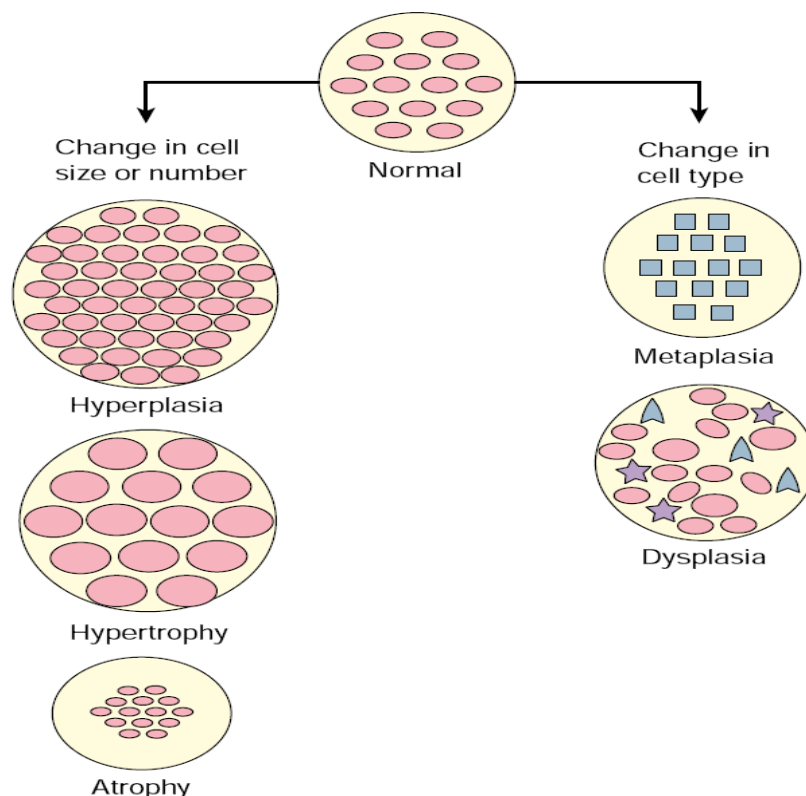


Figura 3.1. Adaptarea celulară. După Cell Injury, Cellular Adaptation & Cell Death Dr. Wahda M.T. Al-Nueimy Professor Department of Pathology University of Mosul C

**Hiperplazia celulară** reprezintă creșterea numărului de celule dintr-un organ sau țesut și este caracteristică țesuturilor cu diviziune mitotică (ex. epiderm, epiteliu intestinal, țesut glandular). Țesuturile nervos și muscular nu pot suferi hiperplazie. Hiperplazia se produce prin activarea genelor responsabile de proliferarea celulară și necesită prezența mesagerilor intracelulari pentru creștere și replicare celulară. Inductorii hiperplaziei pot fi factori fiziologici sau patologici. Fiziologic hiperplazia este indusă de stimularea hormonală (ex. hiperplazia uterului în gestație, datorată estrogenilor), intensificarea funcției (ex. hiperplazia paratiroidelor concomitent insuficienței renale) sau apare ca mecanism de compensare (ex. regenerarea ficatului după hepatectomie parțială), iar patologic este indusă majoritar de excese de stimulare hormonală sau prin exces de factori de creștere tisulari.

**Hipertrofia celulară** reprezintă creșterea celulei și apare atât în condiții fiziologice cât și patologice. Dacă numărul de celule afectate este mare se consideră hipertrofie tisulară sau a organului respectiv. Hipertrofia implică o creștere a organitelor celulare care sunt implicate în asigurarea echilibrului dintre necesitățile și posibilitățile funcționale ale celulei. Hipertrofia patologică poate fi adaptativă (ex. hipertrofia miocardului ca urmare a hipertensiunii sau afecțiunilor valvulare) sau compensatorie (ex. hipertrofia organului pereche).

**Atrofia celulară** reprezintă micșorarea celulei și este o consecință a inactivității acesteia sau a alterării condițiilor de mediu. Dacă numărul de celule implicate este mare se consideră atrofia țesutului sau a organului respectiv. Atrofia celulară se manifestă cu reducerea consumului de oxigen și cu reducerea numărului și mărimii unor organite celulare (ex. mitocondrii, reticul endoplasmatic). Cauzele generale ale atrofiei celulare sunt: inactivitate, denervare, absența stimulării endocrine, denutriție și/sau ischemie.

**Metaplazia celulară** reprezintă o modificare reversibilă prin care o celulă matură (ex. epitelială sau mezenchimală) este înlocuită cu un alt tip de celulă matură. Se presupune că la baza fenomenului de metaplazie stă procesul de reprogramare a celulelor stem nediferențiate. Factorii care induc metaplazia sunt iritațiile cronice sau inflamația, iar celulele nou apărute vor fi mai rezistente la agresiune comparativ cu cele originale, dar nu vor mai îndeplini funcțiile acestora. Astfel, expunerea continuă la factorii declanșatori poate predispuce la transformarea canceroasă a epitelului metaplaziat.

*Displazia celulară* reprezintă o modificare a dezvoltării celulelor dintr-un țesut, care vor avea aspect, formă sau marime diferite. Forme minore de displazie sunt întâlnite în iritațiile sau inflamațiile cronice, care pot degenera în cancer dacă stimulul nu este îndepărtat.

*Acumularea intracelulară* reprezintă depozitarea de substanțe pe care celulele nu le utilizează imediat sau deloc. Substanțele se pot acumula în citoplasma (frecvent în lizozomi) sau nucleu și sunt de mai multe categorii, astfel: substanțe endogene normale prezente în cantități anormale (lipide, proteine, carbohidrați, melanina, bilirubina), substanțe endogene anormale (produși anormali de metabolism) sau substanțe exogene (produși din mediul înconjurător sau pigmenți, care nu pot fi metabolizați de celulă).

## **Leziuni celulare**

*Leziunile celulare* rezultă în cazul expunerii îndelungate a celulelor la factorii stresogeni, ori în cazul acțiunii factorilor cu potențial agresiv crescut. Leziunile pot induce modificări reversibile sau pot culmina cu moartea celulară.

*Clasificarea leziunilor celulare:*

*A. După consecutivitatea apariției:*

- a) leziuni primare apărute la acțiunea nemijlocită a factorului patogen;
- b) leziuni secundare apărute ca efect al factorilor patogenetici primari.

*B. După caracterul leziunilor:*

- a) leziuni specifice, care corespund caracterului factorului nociv;
- b) leziuni nespecifice, proprii mai multor factori nocivi.

*C. După caracterul factorului etiologic:*

- a) leziuni mecanice;
- b) leziuni fizice (termice, congelăție, electrice);
- c) leziuni osmotice;
- d) leziuni prin peroxidarea lipidelor;
- e) leziuni infecțioase;
- f) leziuni imune (alergice);
- g) leziuni toxice;
- h) leziuni enzimatic;
- i) leziuni hipoxice;



- j) leziuni discirculatorii;
- k) leziuni dismetabolice;
- l) leziuni dishomeostatice.

*D. După localizare:*

- a) leziuni membranare;
- b) leziuni mitocondriale;
- c) leziuni lizozomale;
- d) leziuni ale nucleului (inclusiv leziuni mutaționale);
- e) leziuni ale reticulului endoplasmatic și aparatului Golgi.

*E. După gradul leziunii*

- a) leziuni reversibile;
- b) leziuni ireversibile.

*Mecanismele leziunilor celulare*

Acțiunea patogenă a factorului nociv este în majoritatea cazurilor orientată spre membrana celulară. Indiferent de factorul etiologic și de caracterul leziunilor, dezintegrarea membranei declanșează următorii factori patogenetici secundari, care continuă procesul patologic celular (Fig.3.2.).

*Dereglarea permeabilității membranei celulare și a transferului transmembranar de substanțe.*

În urma alterării membranei citoplasmatică, inclusiv a glicocalixului, are loc dereglarea integrității structurale membranare cu abolirea funcției de barieră. În consecință se permite pătrunderea neselectivă a substanțelor transportate în mod normal doar prin mecanisme selective de transport ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), iar ulterior și trecerea intracelulară excesivă a apei prin osmoză, conducând la distrofia hidropică și vacuolizarea, deformarea, tumefierea celulei, distrucția mecanică a citoscheletului. Morfologic aceasta se manifestă prin mărirea volumului celulei, până chiar la ruperea ei. Succesiv deformării graduale celulare este posibilă "descrețirea", anihilarea microvilozităților unor celule cu pierderea funcțiilor respective (de ex., pierderea microvilozităților enterocitelor este asociată cu dezvoltarea sindromului de malabsorbție, deformarea celulelor epitelului renal în caz de nefropatii este însoțită de tulburarea reabsorbției).

*Dereglarea transportului activ transmembranar de substanțe.*

În urma distrucției membranei citoplasmice sunt alterate toate mecanismele de transport activ de substanțe. Consecințele dereglării transportului activ al substanțelor sunt anihilarea gradientelor de concentrație a electroliților (Na,K,Ca,Cl) între interstițiu și citoplasmă și citoplasmă și structurile intracelulare – mitocondrii și reticulul endoplasmatic. Concomitent are loc anihilarea potențialului electric membranar.

*Anihilarea gradientului de potasiu.*

În celula normală raportul concentrației potasiului intracelular și extracelular este de cca 4:1, ceea ce, de rând cu alți electroliți, creează gradientul electric și potențialul de repaus pentru celulele excitabile și, de asemenea, este necesar pentru funcționarea mitocondriilor. Echilibrarea concentrației potasiului intracelular și extracelular anihilează potențialul de repaus al celulei (depolarizare) și face imposibilă excitația celulei (inhibiție depolarizantă). Datorită creșterii concentrației ionilor de potasiu în sectorul extracelular, se micșorează și potențialul transmembranar al celulelor adiacente, măbind excitabilitatea, ce poate servi ca factor de imbold în declanșarea potențialelor de acțiune. Acest fenomen poate fi observat în cadrul infarctului miocardic, în care creșterea concentrației potasiului în focarul de necroză contribuie la apariția fibrilațiilor cardiace.

*Anihilarea gradientului de sodiu.*

În celula normală raportul concentrației sodiului intracelular și extracelular este de cca 1:20, ceea ce, de rând cu gradientul de potasiu și alți electroliți, creează gradientul electric și potențialul electric de repaus și de acțiune pentru celulele excitabile. Anihilarea gradientului de concentrație a sodiului la distrucția membranei este asociată cu pătrunderea intracelulară a acestui element, măbind presiunea osmotică intracelulară, creând un gradient osmo-oncotic, care inițiază pătrunderea apei în interiorul celulei prin osmoză, balonarea celulei, citoliza.

*Anihilarea gradientului de calciu*

În condiții normale concentrația ionilor de  $\text{Ca}^{2+}$  în hialoplasmă este aproximativ de  $10^{-7}$  mmol/l, iar în spațiul extracelular valoarea concentrației acestora constituie  $10^{-3}$  mmol/l, raportul concentrației calciului intracelular și extracelular fiind de cca 1:10.000. Același raport se menține și între hialoplasmă și reticulul endoplasmatic (sarcoplasmatic) și între hialoplasmă și mitocondrii.

La micșorarea generării de ATP în celule se inhibă activitatea  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-azei, se micșorează viteza de expulzare a calciului din citoplasmă, ceea ce contribuie la acumularea

ionilor de calciu în citoplasmă până la concentrația de  $10^{-5}$  mmol/l. În consecință apar modificări în citoscheletul celular, se activează structurile contractile (actina și miozina), se activează sistemele enzimaticice celulare (ATP-aze, fosfolipaze, proteaze, endonucleaze), se alterează membranele intracelulare și se tulbură procesele metabolice la nivel de celulă.

#### *Activarea enzimelor intracelulare*

Efectul general al măririi concentrației de calciu intracelular este activarea enzimelor intracelulare: ATP-azelor, proteazelor, endonucleazelor și fosfolipazelor.

Activarea ATP-azelor celulare conduce la scindarea rezervelor de ATP, ceea ce, de rând cu diminuarea primară a proceselor de energogeneză, aprofundează deficitul de energie.

Activarea proteazelor intracelulare conduce la inițierea proceselor de autoliză celulară – scindarea proteinelor proprii cu dezintegrarea celulei.

Activarea endonucleazelor conduce la scindarea nucleoproteidelor (ADN, ARN) și inițierea procesului de apoptoză.

Activarea fosfolipazelor celulare (fosfolipaza A) conduce la scindarea fosfolipidelor din componența membranei citoplasmatică, la formarea de defecte ireparabile membranare, ceea ce micșorează rezistența mecanică și cea electrică, abolește funcția de barieră, mărește permeabilitatea neselectivă. Or, acest efect este similar cu acțiunea primei cauze – leziunea membranei citoplasmatică provocată de agentul patogen – și astfel se închide cercul vicios. Concomitent cu aceasta scindarea fosfolipidelor din componența membranei citoplasmatică micșorează rezistența electrică și conduce la leziunea electrică a membranei.

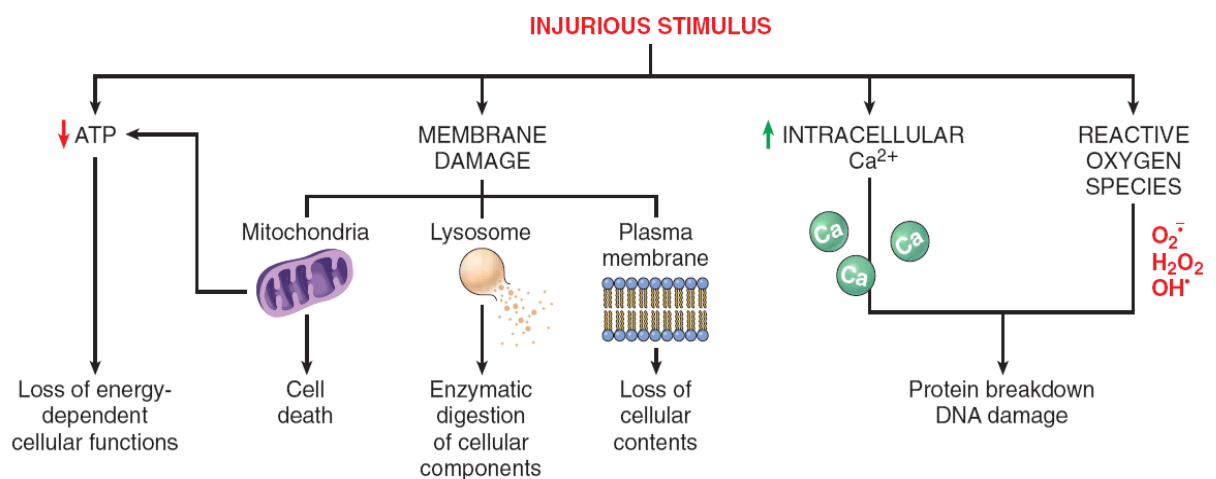


Figura 3.2. Mecanisme generale ale leziunilor celulare.

[https://web.duke.edu/pathology/siteparts/avaps/02.07.4\\_cell\\_injury\\_i\\_final.pdf](https://web.duke.edu/pathology/siteparts/avaps/02.07.4_cell_injury_i_final.pdf)

### **Moartea celulară**

Moartea celulară poate fi realizată prin necroză sau apoptoză. *Necroza* poate fi definită ca moarte accidentală survenită în urma acțiunii factorilor nocivi. Viabilitatea celulelor depinde de capacitatea acestora de ași menține volumul și homeostazia internă. Deoarece membranele celulare sunt permeabile pentru apă, și apa urmează după gradientul osmotic, celulele depund de echilibrul osmotic pentru ași menține volumul. O mare importanță în menținerea echilibrului osmotic este atribuit  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-azei care pompează  $\text{Na}^+$  din celulă în schimbul  $\text{K}^+$ . Homeostazia intracelulară a ionilor de Na poate fi dereglată în cadrul tulburării funcționării  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-azei pe fondalul deficienței de ATP (ischemie, hipoxie, hipoglicemie). În consecință crește concentrația ionilor de Na intracelular și a ionilor de K în spațiul extracelular rezultând edemul celular și depolarizarea membranei. Multiple substanțe endogene (ex. glutamatul) și exogene (oxidanți) cresc nivelul ionilor de Na intracelular prin activarea canalelor specifice.

**Apoptoza**- moartea programată a celulelor îndreptată spre menținerea cantitativă și calitativă a populației celulare. Procesul de apoptoză este determinat de o cascadă de procese: activarea caspazelor- creșterea activității sfigomielinazei- eliberarea ceramidei din sfigomielină. Ceramida eliberată activează proteinele *G Ras* și *Rac*, induce formarea superoxidului și eliberarea citocromului C. Prin activarea tirozin kinazei, ceramida inhibă canalele de  $\text{K}^+$  și activează canalele de  $\text{Cl}^-$  contribuind la acidificarea celulei. Procesul de apoptoză poate fi activat prin intermediul unor gene (ex. *bax*) și inhibat prin intermediul altor gene (ex. *bcl2*). Activarea endonucleazelor contribuie la fragmentarea ADN-ului, celula pierde substanțele osmotice, proteinele sunt degradate și în final celula este dezintegrată în particule mici (corpi apoptotici) care sunt fagocitați. Procesul de apoptoză poate fi declanșat de  $\text{TNF-}\alpha$ , glucocorticoizi, activarea receptorilor CD95. De exemplu, în cadrul ischemiei celulele afectate expresiază receptorii CD95 în rezultat se activează apoptoza. Intensificarea patologică a apoptozei poate avea loc în cadrul creșterii producției locale a mediatorilor proapoptotici ori în cadrul creșterii expresiei receptorilor față de acești mediatori. Astfel de evenimente pot avea loc în cadrul ischemiei, procesului inflamator, acțiunii radiației ionizante. În consecință rezultă moartea inadecvată a celulelor cu instalarea insuficienței organelor. Reducerea patologică a apoptozei crește populația celulelor defecte.

Procesele fiziologice în care este implicată apoptoza sunt: moartea celulară din timpul embriogenezei (ex. trecerea de la cordul uni la cel multicameral), involuția țesuturilor

dependente hormonal (ex. involuția celulelor endometrului în timpul ciclului menstrual), moartea celulelor imune (ex. distrugerea celulelor imune la nivelul timusului), moartea în populațiile celulare în curs de proliferare. Apoptoza poate fi implicată și în cazuri patologice în anumite boli (hepatita B sau C, agresiunile termice, radiații, boli neurodegenerative - Parkinson, Alzheimer) sau generează boli atunci când este inhibată, facilitându-se astfel multiplicarea celulară excesivă (ex. cancer).

#### *Consecințele și manifestările generale ale leziunilor celulare*

Consecințe ale leziunilor celulare ireversibile sunt: procesele patologice tipice celulare (distrofiile celulare, apoptoza, necrobioza, necroza); procesele patologice tipice tisulare și în organe (inflamația, atrofia, sclerozarea); procesele patologice tipice integrale (faza acută a leziunilor, hiperkaliemia, enzimemia, febra), insuficiența funcțională a organelor vitale – insuficiența circulatorie, respiratorie, renală, hepatică, insuficiența secreției glandelor endocrine, anemii).

Procesele patologice celulare au repercusiuni pentru întregul organism. Mecanismele de generalizare a proceselor celulare sunt cele neurogene, hematogene, limfogene. Consecințele generale pentru organism ale distrucției celulare sunt mediate de ingredientii celulari eliberați în mediul intern – electroliți, enzime, proteine și peptide biologic active.

#### **Principiile și metodele de creștere a rezistenței celulelor intacte la acțiunea factorilor patogeni. Stimularea mecanismelor reparative în cadrul leziunilor celulare.**

Măsurile direcționate spre apărarea celulelor intacte de influențe patogene (profilaxia) și stimularea mecanismelor reparative în cadrul leziunilor (tratamentul), pot fi clasificate în două grupuri: medicamentoase și cele nemedicamentoase. Influențele nemedicamentoase sunt folosite cu scop de profilaxie, iar medicamentoase - pentru stimularea mecanismelor reparative în cadrul leziunilor. Ca bază a profilaxiei leziunilor celulare poate servi antrenamentul organismului la diferite influențe patogene: hipoxie moderată, hipotermie, efort fizic, factori stresogeni și a. La baza creșterii rezistenței organismului în acest caz stau mai multe mecanisme, care cresc activitatea sistemelor reglatorii, activează procesele energogenetice și plastice, activează mecanismele compensatorii și reparative celulare. Aceste fenomene sunt rezultatul activării aparatului genetic celular cu sinteza proteinelor specifice care măresc rezistența celulară față de factorii lezanti.

Administrarea preparatelor medicamentoase are ca scop limitarea influențelor patogene asupra celulei și/sau intreruperea lanțurilor patogenetice a leziunilor. Respectiv acțiunea acestora este îndreptată spre:

- reducerea deficitului energetic și restabilirea mecanismelor energogenetice;
- protejarea membranelor celulare și a sistemelor enzimaticice;
- corecția echilibrului ionic și a mecanismelor de transport transmembranar;

Corecția mecanismelor de transport transmembranar și a echilibrului ionic poate fi efectuată prin intermediul preparatelor care reglează transportul transmembranar a ionilor de K și Na (lidocaina, strofantina), inhibă transportul transmembranar a  $Ca^{2+}$  (antagoniști ai calciului) și prin administrarea soluțiilor de bicarbonat, fosfat, soluției hipertionice de glucoză. Deoarece transportul transmembranar și echilibrul ionic depind de starea fizico-chimică a membranei celulare și de metabolismul energetic, corecția dishomeostaziei ionice poate fi obținută prin normalizarea proceselor de sinteză, transport și utilizare a ATP-ului și protecția membranelor celulare și a sistemelor enzimaticice.

#### 4. DEREGLĂRILE CIRCULAȚIEI SANGUINE REGIONALE

Dereglările circulației regionale se traduc prin mărirea sau micșorarea debitului sanguin în organ (hiperperfuzie sau hipoperfuzie). Formele concrete al acestora sunt hiperemia arterială, hiperemia venoasă, ischemia și staza sanguină (staza venoasă, ischemică și capilară).

**Hiperemia arterială** reprezintă umplerea excesivă a unui organ sau porțiuni de țesut cu sânge arterial în rezultatul afluxului sporit de sânge prin arteriolele dilatate concomitent cu mărirea perfuziei (Fig.4.1.).

*Etiologia.* În funcție de origine există factori exogeni și factori endogeni. În funcție de natura lor factorii exogeni se divid în factori mecanici (traumă mecanică, acțiunea locală a hipobariei), fizici (temperatura înaltă), chimici (acizi, baze, alcool), biologici (toxine bacteriale sau parazitare), psihogeni. La factorii endogeni se referă unii mediatori și hormoni (acetilcolina, serotonina, histamina), metaboliții (adenozina, acidul lactic), prostaglandinele, alte substanțe biologic active (kinine).

*Hiperemia arterială* poate fi provocată atât de factori fiziologici, cât și de factori patogeni. Caracterul distinctiv al hiperemiei fiziologice este coerența calitativă și cantitativă a factorului

cauzal și caracterul adaptativ, protectiv sau compensator (de ex., hiperemia la acțiunea temperaturii ridicate, hiperemia în caz de inflamație). Hiperemia patologică este hiperemia neadekvată factorului cauzal și lipsită de caracterele biologice favorabile (de ex., hiperemia neuroparalitică survenită la trauma mecanică a nervilor vasomotori).

*Patogenia.* Factorul patogenetic de bază (veriga principală) al hiperemiei arteriale este dilatarea arteriolelor, care se dezvoltă prin intermediul diferitelor mecanisme patogenetice: neurogene, umorale sau metabolice.

Hiperemia arterială cu mecanism neurogen poate fi de tip neurotonic și neuroparalitic.

*Mecanismul neurotonic* al hiperemiei arteriale constă în predominarea influențelor vasodilatatoare asupra celor vasoconstrictoare, ceea ce rezultă o vasodilatare.

*Mecanismul* hiperemiei neurogene de tip *neuroparalitic* are la bază vasodilatarea produsă prin diminuarea tonusului sistemului vegetativ simpatic și respectiv a nivelului de catecolamine în sinapsele neuro-musculare ale arteriolelor.

*Mecanismul neuromioparalitic* constă în epuizarea rezervelor de catecolamine în veziculele terminațiunilor nervoase simpatice cu micșorarea tonusului fibrelor musculaturii netede ale arteriolelor sau în caz de compresie îndelungată a vaselor (de ex., în ascită)..

*Mecanismul umoral* al hiperemiei arteriale constă în creșterea într-o anumită regiune a concentrației substanțelor biologice active vasodilatatoare (histamina, adenzina, prostaglandine, kinine) sau creșterea reactivității vasculare către aceste substanțe, de exemplu în cazul creșterii concentrației potasiului extracelular.

*Mecanismul metabolic* al hiperemiei arteriale constă în dilatarea arteriolelor în rezultatul acțiunii directe asupra musculaturii netede a vaselor a produșilor metabolismului tisular, care micșorează tonusul vascular, indiferent de influențele nervoase.

*Hiperemia arterială funcțională* reprezintă dilatarea arteriolelor cu creșterea afluxului de sânge arterial spre organele cu funcție intensă (hiperemia pancreasului în timpul digestiei, a mușchilor scheletici în efort fizic, a encefalului în efort psihic, a rinichiului la suprasolicitare funcțională ș.a.).

*Hiperemia arterială reactivă* are la bază mecanisme patogenetice metabolice și umorale și este în legătură directă cu modificările chimice în țesuturile ischemiate. Dilatarea vaselor se datorează acțiunii produșilor metabolismului tisular (CO<sub>2</sub>, acidul lactic, adenzina, ioni).

Semnificația biologică a hiperemiei arteriale reactive constă în recuperarea prejudiciilor metabolice instalate în ischemie: hipoxia, hipercapnia, acidoza, deficitul de energie, reparația structurilor lezate ș.a.

*Manifestările* hiperemiei arteriale constau din modificările hemodinamice, limfodinamice, metabolice paralel cu echivalentele lor externe.

Modificările hemodinamicii și limfodinamicii regionale:

a) dilatarea vaselor arteriale sub acțiunea factorului cauzal, creșterea afluxului și presiunii hidrostatice a sângelui în arteriolele, capilarele și venulele derivate din vasele dilatate;

b) creșterea vitezei lineare și volumetrică a torentului sanguin (cantitatea de sânge ce trece printr-o porțiune a vasului într-o unitate de timp) din cauza lumenului mărit al vaselor; creșterea debitului sanguin prin organ – hiperperfuzie ;

c) creșterea presiunii sângelui în microvase, dilatarea arterelor mici și arteriolelor; pulsarea vaselor arteriale de calibru mic, în care mișcarea torentului sanguin în condiții obișnuite este uniformă;

d) creșterea numărului de vase funcționale și intensificarea rețelei vasculare în regiunea hiperemiată pe fundalul creșterii afluxului de sânge și intensificării microcirculației;

e) creșterea vitezei filtrației transcapilare ca rezultat al măririi presiunii hidrostatice a sângelui în capilare concomitent cu micșorarea resorbției; mărirea volumului lichidului interstițial;

f) intensificarea limfogenezei și limfocirculației.

*Manifestările externe:*

a) eritem difuz ca rezultat al dilatării vaselor arteriale în zonă, a intensificării rețelei vasculare, afluxului sporit de sânge bogat în oxihemoglobină și "arterializării" sângelui venos;

b) creșterea temperaturii locale, ce rezultă atât din afluxul sporit de sânge arterial, cât și din intensificarea metabolismului și proceselor de energogeneză;

c) tumefierea neînsemnată a porțiunii hiperemiate în rezultatul supraumplerii organului cu sânge și intensificării filtrației și limfogenezei;

d) creșterea turgescenței ca rezultat al hidratării optime consecutiv supraumplerii cu sânge și limfă a țesutului.



*Consecințele.* Atât hiperemia arterială fiziologică, cât și cea, care acompaniază diferite procese patologice, poate avea consecințe favorabile și nefavorabile pentru organism. Astfel, consecințele favorabile ale hiperemiei arteriale sunt:

a) asigurarea condițiilor optime pentru intensificarea eventuală a funcției specifice a organului sau țesutului;

b) stimularea funcțiilor nespecifice bazale în țesuturi (multiplicarea celulară, regenerarea, procesele reparative, procesele anabolice plastice, troficitatea, reacțiile protective și rezistența locală, limfogeneza și drenajul țesutului ș.a.);

c) asigurarea plastică și energetică a proceselor de hipertrofie și hiperplazie. Efectele benefice sunt confirmate și prin eficacitatea curativă a hiperemiei arteriale provocate în organele afectate prin diverse procedee curative, de exemplu comprese, sinapisme, proceduri fizioterapeutice, administrarea preparatelor farmacologice vasodilatatoare.

Consecințe nefavorabile pot surveni atât în cazul hiperemiei arteriale fiziologice, cât și celei din cadrul proceselor patologice. Astfel, dilatarea excesivă a vaselor creierului pe fundalul unor afecțiuni vasculare cum ar fi ateroscleroza, se poate complica cu ruperea peretelui vascular și apariția hemoragiei în encefal (ictus hemoragic). Creșterea fluxului de sânge spre musculatura scheletică la efort fizic pronunțat sau spre alte organe în caz de hiperemie arterială funcțională, determină o redistribuire a sângelui în organism cu micșorarea debitului sanguin și tulburări circulatorii la nivelul encefalului, manifestându-se prin lipotimie și sincopă. Hiperemia arterială în focarul inflamator, pe lângă consecințele benefice, poate antrena diseminarea germenului patogen în alte organe.

### **Hiperemia venoasă**

**Hiperemia venoasă** reprezintă umplerea excesivă a unei porțiuni de țesut sau organ cu sânge venos în rezultatul refluxului dificil prin vene concomitent cu micșorarea perfuziei.

*Etiologia.* Una din cauzele hiperemiei venoase este micșorarea lumenului venos prin: *compresie* (cauzată de o tumoră, cicatrice, edem, ligaturare); *obturarea* lumenului venei (tromb); *obliterare* – îngroșarea peretelui paralel cu îngustarea lumenului venei, ceea ce mărește rezistența mecanică opusă returului venos spre inimă.

O altă cauză poate fi *insuficiența constituțională a elasticității* peretelui venos, ce se manifestă mai frecvent în venele membrelor inferioare și duce la dilatarea treptată a venelor, insuficiență

valvulară relativă, reținerea sângelui în vene cu creșterea presiunii hidrostatice în ele. Aceasta împiedică refluxul sângelui din țesuturi și conduce la instalarea hiperemiei venoase.

*Patogenia.* Factorul patogenetic principal (veriga principală) ce stă la baza dezvoltării tuturor modificărilor ulterioare ale hiperemiei venoase este reducerea refluxului venos și hipoperfuzia organului. Aceasta determină toate procesele consecutive și manifestările hiperemiei venoase: dereglările hemodinamicii, limfogenezei și limfodinamicii locale, tulburarea proceselor metabolice, modificările structurii și funcției organului.

*Manifestări.*

a) *diminuarea refluxului sanguin* din organ sub acțiunea directă a factorului etiologic concomitent cu menținerea temporară a afluxului arterial spre organ;

b) *acumularea excesivă a sângelui* în compartimentul venos și capilar al modulului microcirculator, creșterea presiunii intravasculare;

c) *micșorarea afluxului arterial, al vitezei lineare și volumetrice cu reducerea debitului sanguin;* paralel crește și presiunea hidrostatică în capilare și vene;

d) *intensificarea rețelei vasculare* din cauza dilatării vaselor și supraumplerii lor cu sânge;

e) *intensificarea procesului de filtrație transmurală* în capilare și venule ca rezultat al creșterii presiunii efective de filtrație;

f) *diminuarea procesului de rezorbție interstițiu-vas* și acumularea în exces a lichidului interstițial cu creșterea presiunii mecanice în țesut;

g) *hemoconcentrația* în vasele regiunii hiperemiate cu mărirea hematocritului, a vâscozității sângelui, cu agregarea celulelor sanguine și coagularea sângelui;

h) *intensificarea limfogenezei* ca rezultat al tranziției abundente interstițiu – capilar limfatic;

i) *diminuarea refluxului limfei* din organ ca rezultat al comprimării vaselor limfatice de presiunea mecanică mărită;

j) *formarea edemului* ca consecință a creșterii presiunii hidrostatice a sângelui în vase, a hiperpermeabilității vasculare în condiții de hipoxie, acidoză și extinderii mecanice a peretelui vascular, precum și a hiperosmolarității interstițiale în regiunea hiperemiată.

*Manifestări externe:*

a) *înroșirea cu nuanță cianotică* a regiunii hiperemiate datorită supraumplerii vaselor cu sânge venos bogat în hemoglobină redusă și carbohemoglobină;

b) *tumefierea organului sau porțiunii de țesut* din cauza edemului;

c) *micșorarea temperaturii locale* ca consecință a reducerii afluxului sângelui arterial și diminuării metabolismului tisular și energogenezei;

d) *hemoragii* ca rezultat al extinderii excesive a peretelui venos și ruperea acestuia;

*Consecințe.* Consecințele locale ale hiperemiei venoase de orice origine au caracter biologic negativ și sunt condiționate de hipoperfuzie, hipoxie, hiponutriție, hipoenergizarea și dismetabolismul organului. Principalele consecințe ale hiperemiei venoase sunt:

- a) staza venoasă;
- b) leziunile celulare hipoxice, hipoenergetice, dismetabolice;
- c) necroza;
- d) inflamația;
- e) atrofia;
- f) sclerozarea organului.

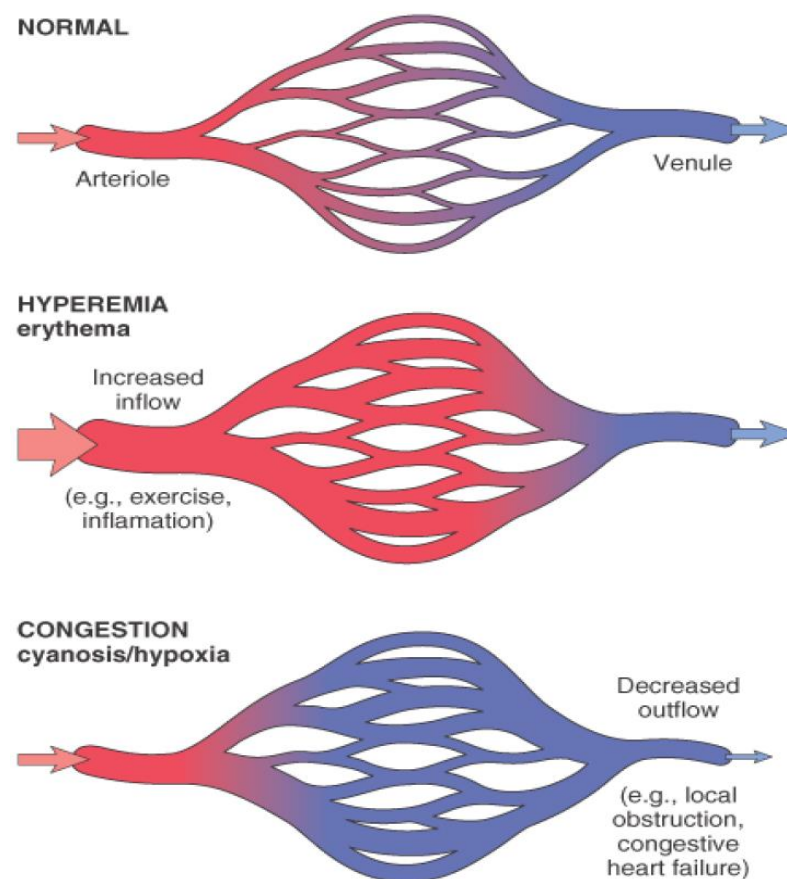


Figura 4.1. Hiperemia arteriala vs hiperemia venoasă.

<http://www.medicinehack.com/2012/02/differences-between-hyperemia-and.html>

## Ischemia

Ischemia reprezintă tulburarea circulației sanguine periferice în rezultatul diminuării sau întreruperii afluxului de sânge concomitent cu hipoperfuzia organului.

*Etiologia.* Efectul general propriu tuturor factorilor etiologici al ischemiei este micșorarea lumenului arterei aferente, diminuarea debitului sanguin, hipoperfuzia organului. Ischemia poate fi provocată de diverși factori patogeni. După originea lor factorii etiologici ai ischemiei se clasifică în *exogeni și endogeni*. După natura lor factorii cauzali ai ischemiei pot fi: *mecanici, fizici* (temperatură scăzută), *chimici* (nicotina, efedrina, mezatonul), substanțe biologice active (catecolamine, angiotenzina II, prostaglandinele F, vasopresina), *biologici* (toxinele microorganismelor ș.a.).

*Patogenia.*

În funcție de factorul etiologic și mecanismele patogenetice ischemia poate fi:

- a) *neurogenă* sau angiospastică, rezultat al spasmului arterial la creșterea tonusului inervației simpatice;
- b) *prin obturare*, când lumenul vascular este redus din cauza unui tromb, embol sau placă ateromatoasă;
- c) *prin compresie*, la comprimarea vaselor arteriale din exterior de către o tumoare, cicatrice, ligatură ș.a.;
- d) *prin redistribuire* a circulației sanguine ca rezultat al creșterii afluxului de sânge spre alte regiuni ale organismului. În funcție de durată ischemia se clasifică în *acută și cronică*.

*Manifestările:*

- a) *îngustarea lumenului* arterei provocată de acțiunea directă a factorului patogen cu diminuarea debitului sanguin – *hipoperfuzie* ;
- b) *micșorarea vitezei volumetrice a circulației sanguine*, micșorarea umplerii vaselor organului cu sânge;
- c) *micșorarea presiunii hidrostatice a sângelui* în regiunea vasculară situată distal de obstacol;
- d) *micșorarea rețelei vasculare* ca rezultat al depleției de sânge în urma opririi afluxului sanguin și transformării capilarelor sanguine în capilare plasmaticice;
- e) *micșorarea procesului de filtrație* transcapilară concomitent cu intensificarea resorbției lichidului interstițial;

f) *diminuarea limfogenezei;*

*Manifestări exterioare:*

a) *paloarea țesutului ischemiat, ca rezultat al micșorării afluxului de sânge;*

b) *micșorarea temperaturii locale din cauza afluxului redus de sânge, diminuării metabolismului și energogenezei;*

c) *micșorarea în volum a organului sau țesutului din cauza micșorării umplerii cu sânge, a volumului lichidului interstițial și a limfei, deshidratării celulelor;*

d) *diminuarea turgescenței cutanate ca consecință a umplerii reduse cu sânge a țesutului;*

e) *durere locală și parestezii ca rezultat al hipoxiei și excitării terminațiilor nervoase.*

*Consecințe.* Consecințe directe locale ale ischemiei sunt: a) staza ischemică; b) leziuni celulare; c) distrofii celulare; d) necroza; e) inflamația; f) sclerozarea.

## **Embolia**

**Embolia** este prezența și vehicularea prin vasele sanguine a particulelor străine endogene sau exogene, care obturează lumenul vascular și dereglează circulația sanguină.

*Etiologia.* După originea embolului embolia poate fi *exogenă și endogenă*. Embolii exogeni pătrund în curentul sanguin din mediul ambiant. Din acest grup face parte embolia *aeriană, gazoasă, microbială, parazită și cu corpi străini*. În cazul emboliei endogene embolul se formează în interiorul organismului din substanțe proprii ale organismului. Se deosebesc următoarele tipuri de embolie endogenă: *embolia cu tromb, tisulară, lipidică, celulară, cu lichid amniotic și ateromatoasă*.

În funcție de localizarea embolului se evidențiază *embolia circulației mari, embolia circulației mici și embolia venei portă*.

Embolia se mai clasifică după direcția vehiculării embolului în *ortogradă, retrogradă și paradoxală*.

*Patogenia.* Mecanismul formării și evoluției diferitelor forme de embolie este diferit și depinde de originea și proprietățile embolului, vasul obturat, calea de vehiculare a embolului.

*Embolia aeriană* reprezintă obturarea lumenului vascular cu aer atmosferic. Pătrunderea aerului în circulația sanguină devine posibilă în cazul traumatizării venelor mari magistrale (jugulară, subclaviculară), a sinusurilor venoase ale craniului (Fig.4.1.).

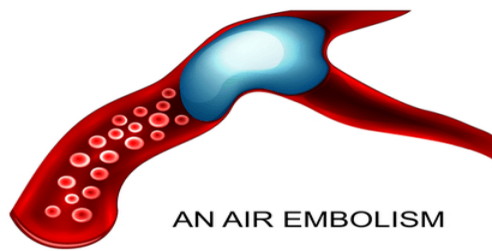


Figura 4.2. Embolia aeriană

[https://www.123rf.com/photo\\_77661657\\_stock-vector-vector-illustration-of-air-embolism-blood-vessel.html](https://www.123rf.com/photo_77661657_stock-vector-vector-illustration-of-air-embolism-blood-vessel.html)

Embolia aeriană foarte rar poate avea origine iatrogenă, la intrarea accidentală de aer într-un vas în cursul unei intervenții chirurgicale (chirurgie cardiacă, pulmonară), în timpul unor intervenții implicând circuitul sanguin (transfuzie masivă sub pompă, circulație extracorporală) sau în decursul unor acte diagnostice sau terapeutice (angiografie, celioscopie, laparoscopie).

*Embolia microbiană* este consecință a pătrunderii din focarul inflamator septic în circulație a microorganismelor, care obturează lumenul vascular și determină apariția focarelor infecțioase metastatice în diferite organe.

*Embolia parazitară* survine în cazul când diverși paraziți (helminți) străbat peretele vascular și nimeresc în circulația sanguină, ceea ce poate determina obturarea unui vas, dar și generalizarea invaziei parazitare cu dezvoltarea altor paraziți în diferite organe.

*Embolia cu corpi străini* este o formă ce se întâlnește mai rar și doar în cazurile de traume cu arme de foc, când glonte, schija sau alte obiecte străine nimeresc în interiorul vasului și-l obturează.

*Embolia gazoasă* reprezintă obturarea lumenului vaselor cu bule de gaze (oxigen, azot), care se formează în sânge la micșorarea solubilității gazelor și este factorul patogenetic de bază al bolii de cheson sau decompresiei la înălțime – la trecerea de la hiperbarie la presiune atmosferică mai mică (decompresie) sau la trecerea bruscă de la presiunea atmosferică normală la presiune scăzută (deermetizarea la înălțime a aparatelor de zbor).

*Embolia cu tromb* este una din cele mai des întâlnite forme de embolie și reprezintă obturarea lumenului vascular de către un tromb ce s-a rupt de la locul său de formare.

*Embolia tisulară* este rezultatul vehiculării de către torentul sanguin a fragmentelor de țesuturi traumatate mecanic (de ex., mușchi, encefal, ficat). Acești emboli obturează vasele circulației mici.

*Embolia lipidică* reprezintă pătrunderea în circulație a picăturilor de lipide provenite din măduva galbenă a oaselor tubulare, țesutul adipos subcutanat în cazul traumelor masive ale acestora.

*Embolia cu lichid amniotic* este pătrunderea lichidului amniotic în vasele lezate ale uterului în timpul nașterii după detașarea placentei sau la detașarea precoce.

*Embolia circulației mici.* De cele mai dese ori embolia afectează circulația mică și se caracterizează prin creșterea bruscă a presiunii sanguine în artera pulmonară proximal de embol și scăderea bruscă a presiunii arteriale în circulația mare.

*Embolia circulației mari.* La originea emboliei circulației mari stau procese patologice cu intensificarea trombogenezei în compartimentul stâng al inimii (tromboendocardită) sau în vasele circulației mari cu apariția ulterioară a tromboemboliei. Mai frecvent sunt obturate de embol arterele coronariene, carotide interne, renale, lienală, iar pătrunderea embolului în diferite vase este în funcție de diametrul embolului și al vasului, de unghiul de ramificare a vasului, de gradul vascularizării.

*Embolia venei portă* se caracterizează prin triada de semne principale: ascită, dilatarea venelor superficiale ale peretelui abdominal și splenomegalie.

*Embolia ortogradă* este vehicularea embolului în direcția curentului sanguin. La această formă se referă majoritatea emboliilor descrise mai sus.

*Embolia retrogradă* se deosebește de cea ortogradă prin mișcarea embolului sub acțiunea forței de gravitație în sens opus curentului sanguin.

*Embolia paradoxală* reprezintă obturarea arterelor circulației mari cu un embol format în venele circulației mari în cazul viciilor cardiace cu defecte ale septului interatrial sau interventricular.

*Consecințele* emboliei sunt de ordin local – ischemia, hiperemia venoasă, metastazarea procesului infecțios și tumoral și de ordin general – dereglări funcționale în conformitate cu importanța vitală a organului afectat.

## **Staza sanguină**

*Staza* reprezintă încetinirea sau sistarea circulației sanguine la nivel microcirculator într-un organ sau porțiune de țesut.

*Etiologia:*

a) *factorii ischemici*, care încetinesc sau opresc afluxul sângelui arterial spre organ provocând ischemie și sistarea microcirculației; astfel de stază se numește *ischemică*;

b) factori care îngreuează sau stopează *refluxul venos* de la organ provocând hiperemie venoasă și sistarea microcirculației; astfel de stază se numește *venoasă*;

c) factori care măresc rezistența circulației prin însăși capilarele sanguine până la oprirea circulației însă nu modifică afluxul arterial nici refluxul venos, astfel de stază se numește *capilară sau stază propriu-zisă*;

d) factori, care afectează stratul de endoteliu și micșorează lumenul capilar;

e) factori cu acțiune generală – boala hipertensivă, ateroscleroză, șocul, colapsul, insuficiența circulației sanguine, inflamații acute, crizele angioneurotice, afecțiuni virale (gripă, rujeolă).

*Manifestările.* Manifestările stazei secundare (venoase și ischemice) se suprapun și amplifică manifestările dereglărilor primare ale circulației sanguine periferice. Manifestările proprii ale stazei se evidențiază cert doar în cazul, când staza apare primar, și sunt următoarele:

a) micșorarea temperaturii locale, ca rezultat al diminuării sau stopării afluxului de sânge și aportului de oxigen cu tulburări grave ale metabolismului și energogenezei;

b) tumefierea porțiunii cu stază, din cauza edemului local pe fundal de hiperpermeabilitate;

c) cianoza din cauza diminuării vitezei de circulație a sângelui și acumulării în vase a carbohemoglobinei;

d) microhemoragii ca rezultat al creșterii presiunii hidrostatice a sângelui la nivelul microvaselor și hiperpermeabilității vaselor cu diapedeza eritrocitelor;

*Consecințele.* În porțiunea de țesut sau în organul cu stază sanguină hipoperfuzia și hipoxia pronunțată provoacă tulburări grave ale metabolismului, însoțite de leziuni celulare, distrofii celulare, necrobioză, necroză, inflamație, atrofie, sclerozare. Din consecințele generale fac parte intoxicația resorbțivă, coagulopatii.

**Tromboza**



**Tromboza** reprezintă un proces caracterizat prin formarea în timpul vieții pe pereții vaselor sanguine și/sau ai cordului a unui conglomerat solid din elementele figurate ale sângelui și din fibrina stabilă.

Trombozele reprezintă dezechilibre localizate ale procesului coagolitic, cu predominanța fibrinogenezei și/sau insuficiența fibrinolizei. Ele sunt facilitate de staza și/sau leziuni endoteliale de diferite cauze și se manifesta prin producerea unui cheag, care obturează zone vasculare limitate. Tromboza, ca fenomen patologic, este foarte răspândită în organism, reprezentând manifestarea anarhica a mecanismelor hemostazei fiziologice, și se poate produce în condițiile unei multitudini de entitati patologice.

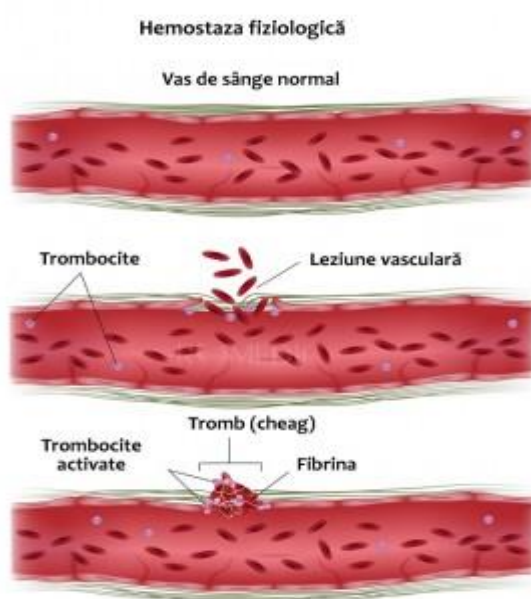


Figura 4.3. Hemostaza fiziologică. <https://anatomie.romedic.ro/sangele>

#### *Etiologia și patogenia.*

1) *Leziunea endoteliului vascular.* Se produce sub acțiunea agenților fizici, chimici și biologici.

2) *Încetinirea curentului sanguin* este un factor secundar al trombogenezii, care favorizează procesul de coagulare.

3) *Activarea factorilor procoagulanți sanguini plasmatici și celulari*, care, prin creșterea concentrației lor în sânge, pot determina hipercoagularea.

În funcție de structura și aspectul unui trombus, se disting - tromb alb, roșu și mixt.

*Trombusul alb parietal* este format în urma procesului de adeziune și agregare a trombocitelor și leucocitelor, mai frecvent întâlnit în artere, conține o cantitate minimă de fibrină și nu conține eritrocite.

*Trombusul roșu* este constituit din eritrocite cuprinse în filamentele de fibrină, formată în cantități mai mari în faza hemostazei secundare, se formează mai rapid și mai frecvent în vene.

*Trombusul mixt* include trombocite, fibrină, globule roșii, celule albe din sânge și se găsește în orice parte a fluxului sanguin și în cavitățile inimii, anevrisme. În acest trombus există un cap mic care este strâns legat de peretele vascular (trombul alb în structura sa), corpul (trombul mixt) și o coadă strâns atașată de intima (trombul roșu).

*Consecințele trombozei.*

Obturarea arterelor cu trombus va conduce la apariția *ischemiei* cu toate consecințele ei. Obturarea venelor va conduce la instalarea *stazei venoase*.

*Rezoluția trombusului.* Trombusul se poate solda cu următoarele transformări:

1. *Organizarea trombusului*, caracterizată prin substituirea trombusului cu țesut conjunctiv și trainic fixat de vas.

2. *Transformarea trombusului în embol*; trombusul desprins de vas este transportat cu curentul sanguin în alte vase și produce tulburări locale ale circulației sanguine.

3. *Canalizarea trombusului*. În cazul în care trombusul e poros, iar presiunea sângelui în vas e mare, sângele poate forma canal în trombus cu restabilirea parțială a circulației sanguine.

4. *Resorbția trombusului* conduce la restabilirea circulației sanguine.

### ***Tratamentul antitrombotic***

Medicamentele antitrombotice pot acționa prin inhibarea coagulării, scăderea funcțiilor plachetare și prin stimularea lizei trombului.

La anticoagulante se referă heparina, care se cuplează cu antitrombina III. Complexul heparină- antitrombina III inactivează o serie de factori procoagulanți: trombina și factorii activați IX, X, XI, XII.

Tromboza arterială este inițiată de lezarea endoteliului vascular. Plachetele aderă la colagenul denudat și la alte glucoproteine. Plachetele aderate eliberează acid arahidonic din care se formează tromboxan A<sub>2</sub>. Prin intervenția tromboxanului se produce expresia unor receptori membranari plachetari specifici, de care se fixează fibrinogenul legând plachetele între ele, ceea ce explică procesul de agregare.

O serie de medicamente inhibă diferite funcții plachetare și împiedică formarea trombusului plachetar. Ele sunt cunoscute ca inhibitoare ale funcțiilor plachetare-antiagregante plachetare sau antiplachetare. Ca remediu antiagregant poate fi utilizat acidul acetilsalicilic, care împiedică formarea tromboxanului prin inhibarea ciclooxygenazei. Antiagregantele plachetare sunt folosite pentru profilaxia trombozelor arteriale.

Fibrinoliticele sunt medicamente capabile să dizolve fibrina. Ele acționează prin activarea plasminogenului în plasmină, enzimă fibrinolitică fiziologică. Medicamentele fibrinolitice administrate se leagă de plasminogenul fixat și degradează fibrina, lizând cheagul. Aceasta are deseori drept consecință recanalizarea vasului obturat prin trombus, cu restabilirea circulației locale.

### **Dereglaarea schimbului capilaro- interstițial. Edemele**

*Edemele* sunt acumulări lichidiene excedentare în spațiul interstițial, din țesuturi sau organe, precum și în cavitățile organismului. Exemple de edeme la nivel de organ sunt edemul pulmonar, edemul cerebral, edemul laringian, edemul glotic. Exemple de edeme la nivelul cavităților (poartă numele de hidrops sau revărsat): în cavitatea pericardică - hidropericardul, în cavitatea peritoneală - ascita, în cavitățile pleurale - hidrotoraxul, în cavitățile articulare - hidrartroza, hidropsul sau revărsatul articular.

După cantitatea de proteine conținute (implicit după mecanismul de producere), edemele având orice localizare pot conține un:

- transudat – când edemul conține proteine mai puțin de 3g/dl (deci mai puțin decât jumătate decât serul)
- exsudat – când edemul conține proteine mai mult de 3g/dl.

*Etiologia.* Edemul poate fi provocat de diferiți factori, care influențează parametrii schimbului capilaro-interstițial, al limfogenezei și limfodinamicii. Factorii etiologici ce provoacă edemul pot fi divizați în următoarele grupe:

a) factorii ce măresc presiunea hidrostatică a sângelui în capilare – hiperemia venoasă și staza, insuficiența circulatorie sistemică;

b) factorii ce induc micșorarea concentrației proteinelor și scăderea presiunii oncotice a plasmei sanguine – hipoproteinemia și hipoonchia (inaniția totală sau proteică, proteinuria, scăderea funcției de sinteză proteică a ficatului);

c) factorii ce induc creșterea permeabilității peretelui capilar pentru proteine – inflamația, reacțiile alergice, intoxicațiile;

d) factorii ce induc creșterea concentrației de proteine și electroliți și respectiv a presiunii oncotice și osmotice a lichidului interstițial (intensificarea filtrării proteinelor plasmatic, scindarea proteinelor tisulare până la polipeptide, activarea sistemului renină – angiotenzină – aldosteron, retenția sodiului);

e) Afectarea morfo-funcțională a circulației limfatice determină apariția edemului limfatic – compresia, concreșterea, obturarea, inflamația vaselor limfatice, coagularea limfei.

*Patogenia.* Mecanismul de dezvoltare a edemelor este specific pentru fiecare factor etiologic. În patogenia edemelor predominant locale rolul principal aparține dereglărilor locale ale schimbului capilaro-interstițial, limfogenezei și refluxului limfatic.

*Clasificarea edemelor conform patogeniei lor:*

1. *Formele simple* de edeme:

- congestive (de stază);
- hipooncotice;
- hiperosmotice;
- membranogene;
- limfatice.

2. *Variante combinate* de edeme (combinația diferiților factori patogenetici):

- renale (nefritice și nefrotice);
- cașectice;
- hepatice;
- inflamatorii;
- alergice ;
- toxice.

3. *Variante particulare* de edeme:

- edemul laringelui;
- edemul cerebral;
- edemul pulmonar;
- hidrotorax (acumularea de lichid în cavitatea pleurală);
- hidropericard (acumularea de lichid în cavitatea pericardului);

- ascită (acumularea de lichid în cavitatea abdominală);
- anasarcă (edemul masiv al țesutului adipos și al organelor interne, inclusiv și al cavităților)

*Consecințele edemelor.* Edemele cronice grave conduc la creșterea presiunii mecanice în organe, tulburarea schimbului capilaro-interstițial și al transportului activ transmembranal al substanțelor, hipoxie tisulară, hipotrofie, distrofie, leziuni celulare, necroză, atrofie și fibroză. Totodată are loc dereglarea funcției specifice a organelor, scade rezistența și crește susceptibilitatea organului față de infecții. Edemul unor organe prezintă pericol direct pentru viață. Astfel, edemul cerebral, edemul pulmonar sau acumularea lichidului în cavitățile pericardice și pleurale poate provoca dereglarea activității cardiace și pulmonare.

## **5. REACȚIA INFLAMATORIE**

*Inflamația* reprezintă o reacție complexă cu caracter de apărare a organismului la acțiunea factorilor lezanți. Răspunsul inflamator este format din doi componenți majori: reacții vasculare și fenomene celulare.

### ***Etiologia:***

- a. Factori nespecifici:
  - fizici (radiații ionizante, temperaturi extreme, energia electrică, și mecanici (incizii, traumatisme) și
  - chimici (substanțe caustice, cristale endogene)
  - biologici (microorganisme patogene: bacterii, virusuri, paraziți)
- b. Factori specifici (imunologici):
  - reacțiile de hipersensibilitate (HS), induc reacția inflamatorie prin:
    - degranulare mastocitară (HS de tip I),
    - activarea complementului (HS de tip II și III)
    - eliberarea de limfokine de către limfocitele T activate (HS de tip IV)
  - bolile autoimune

### *Dupa evoluție deosebit:*

- a) Inflamație acută
- b) Inflamație cronică

### **Inflamația acută**

Caracteristici: și

- rol: apărarea organismului (eliminarea agentului cauzal și prevenirea extinderii leziunilor la țesuturile vecine sănătoase prin izolarea ariei lezate) realizată prin:
  - distrugerea microorganismelor patogene și/sau inhibiția multiplicării lor
  - neutralizarea și eliminarea substanțelor toxice
  - înlăturarea celulelor moarte și a detritusurilor celulare
  - crearea condițiilor pentru începerea proceselor reparatorii
- durata = zile (sub 2 săptămâni) Ț
- predomina modificările vasculare, se formează un exudat inflamator abundent
- infiltratul celular inflamator este bogat în polimorfonucleare neutrofile.

Semnele clinice ale inflamației:

a) Semnele cardinale locale:

- CALOR (căldură), RUBOR (roșeață), TUMOR (tumefacție), DOLOR (durere), FUNCTIO LAESA (lezarea funcției).

b) Semne sistemice:

- stare generala alterată
- reacția de fază acută:
  - febra (determinată de eliberarea pirogenilor endogeni de către micro/macrofage)
  - leucocitoza cu neutrofilie
  - disproteinemia din reacția de fază acută (scăderea nivelului de albumine, și creșterea nivelului de  $\alpha_1$  și  $\alpha_2$  globulinelor)
  - creșterea VSH

Procesul inflamator este mediat de factori chimici care derivă din proteinele plasmatiche sau celule și sunt produși ca răspuns la acțiunea factorilor flogogeni.

Caracteristicile de bază ale inflamației acute sunt exudarea și emigrarea leucocitelor. Inflamația cronică decurge mai îndelungat și histologic este asociată cu prezența limfocitelor și macrofagilor, proliferarea vaselor sanguine, fibroză și necroză tisulară.

*Reacțiile vasculare*

- Vasodilatația- uneori se dezvoltă după vasoconstricția tranzitorie. Vasodilatația se dezvoltă în arteriole, ca rezultat al acestui proces are loc deschiderea de noi capilare în acea arie. Creșterea fluxului sanguin este cauza eritemului și hipertermiei în focarul

inflamator. Vasodilatarea este indusă de unii mediatori, rol deosebit este atribuit histaminei și monoxidului de azot.

- Creșterea permeabilității vasculare în mai multe faze cu formarea edemului inflamator. *Faza imediată* – implică în principal venulele și se realizează prin endoteliocnstricția exercitată de histamină. *Faza imediată susținută* – creșterea permeabilității se datorește lezării directe a endoteliului; durează de la producerea leziunii până când vasele lezate sunt trombate sau reparate. *Faza tardivă prelungită* – începe la 2- 12 ore după acțiunea factorului flogogen și durează ore sau chiar zile. În această etapă sunt implicate venulele și capilarele și se datorează efectului mediatorilor chimici ai inflamației .
- Pierderea lichidului din patul vascular rezultă prin creșterea concentrației eritrocitelor cu mărirea vîscozității sîngelui și dezvoltarea stazei sanguine (Fig.5.1.).

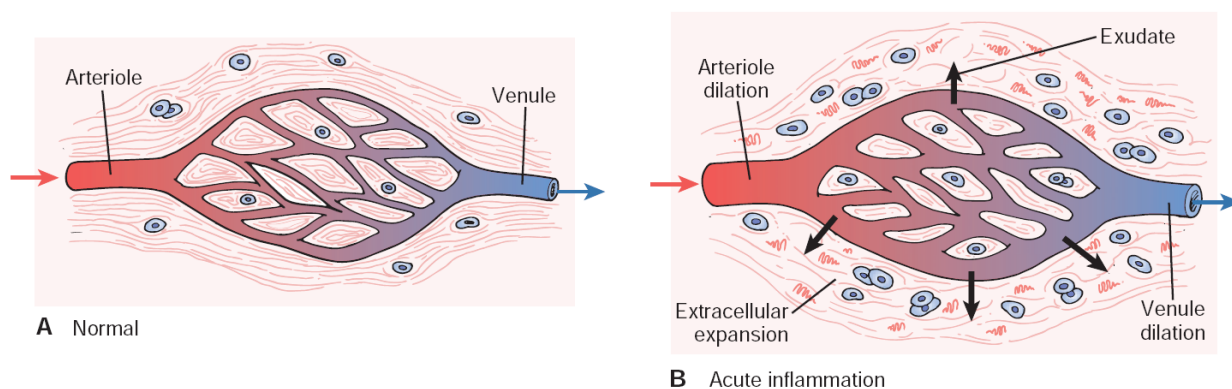


Figura 5.1. Reacții vasculare în focarul inflamator [https://www.researchgate.net/figure/1-The-major-local-manifestations-of-acute-inflammation-compared-to-normal-1-Vascular\\_fig1\\_273205017](https://www.researchgate.net/figure/1-The-major-local-manifestations-of-acute-inflammation-compared-to-normal-1-Vascular_fig1_273205017)

Trecerea leucocitelor din patul vascular în interstițiu se numește extravazare și parcurge următoarele etape:

1. Marginația, rostogolirea și adeziunea la endoteliu. În etapa de stază sanguină leucocitele se așează la periferia vasului de-a lungul suprafeței endoteliului (marginație). În sfârșit leucocitele aderă la endoteliu și îl tapetează. Aderarea leucocitelor la endoteliu se realizează prin legarea moleculelor de adeziune complementare de pe leucocite și suprafețele endoteliale. Expresia și afinitatea moleculelor de adeziune este modulată de

mediatorii chimici ai inflamației. Cei mai importanți receptori de adeziune implicați în inflamație sunt: selectinele, integrinele, imunoglobulinele. Selectinele sunt de tip E (sintetizate în endoteliu), P (sintetizate în endoteliu și plachete) și L (sintetizate de leucocite). Imunoglobulinele sunt sintetizate de celulele endoteliale activate, cele mai importante fiind ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) și PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule). Integrinele sunt sintetizate de leucocite și permit cuplarea cu imunoglobulinele endoteliale: integrinele  $\beta 1$  se leagă de moleculele de adeziune endoteliale VCAM-1, iar integrinele  $\beta 2$  se leagă de moleculele de adeziune endoteliale ICAM-1.

2. Transmigrarea prin endoteliu (diapedeza). Selectina P din granulele citoplasmice Weibel-Palade este redistribuită la suprafața celulelor endoteliale, sub acțiunea mediatorilor chimici, cum ar fi histamina, trombina și factorul activator al plachetelor (PAF). Acest proces durează câteva minute și constituie baza fenomenului de rostogolire. Citokinele (IL-1 și TNF- $\alpha$ ) induc sinteza și exprimarea la suprafață a moleculelor de adeziune. Selectina E care normal nu este prezentă în endoteliu, apare după 4-6 ore, și permite legarea neutrofilelor prin receptorul sialilat Lewis X. De asemenea citokinele cresc expresia ICAM-1 și VCAM-1. Leucodiapedeza se produce predominant în venule. Leucocitele emit pseudopodii și trec de-a lungul joncțiunilor endoteliale. Membrana bazală este străbătută prin producerea de colagenaze.

3. Migrația în interstițiul tisular spre factorii chemotactici. Direcționarea leucocitelor spre focarul inflamator se realizează printr-un gradient chimic. Chemotaxine pot fi atât substanțe exogene cât și substanțe endogene



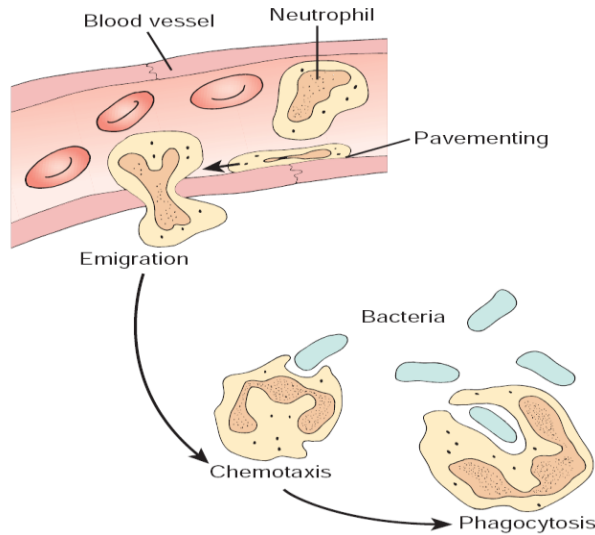


Figura 5.2. Fenomene celulare în inflamația acută

<https://simplemed.co.uk/subjects/pathology/acute-inflammation>

**Fagocitoza**- ultima etapă a fenomenilor celulare, proces responsabil de eliminarea agenților patogeni, constituind două din beneficiile care decurg din migrarea și acumularea leucocitelor în focarul inflamator. Fagocitoza este realizată atât de neutrofile cât și de monocite, și implică 3 etape distincte, interconectate: recunoașterea și atașarea leucocitelor de particula care urmează a fi ingerată; emiterea de pseudopode și ingestia particulei cu formarea vacuolei fagocitare; distrugerea particulelor ingerate, urmată de eliminarea resturilor digerate (Fig.5.3.).

1. Recunoașterea și atașarea. Tipic fagocitoza microbilor și celulelor moarte este inițiată prin recunoașterea particulelor de către receptorii expesați pe suprafața leucocitară. Cei mai importanți doi receptori sunt: receptorii *scavenger* și receptorii de manoză. Receptorii de manoză sunt reprezentați de lectina macrofagilor care leagă reziduri de manoză și fucoză din glicoproteine și glicolipide. Fucoza și manoză sunt părți componente a pereților microbieni.

2. Emiterea de pseudopodii și ingestia. Leucocitele emit pseudopodii care înconjoară complet particula realizând un fagozom creat din membrana celulară. Fagozomul fuzionează cu granulele lizomale formând fagolizozomul.

3. Degradarea. Ultima etapă a fagocitozei include degradarea factorilor infecțioși și a celulelor necrotizate de către neutrofile și macrofagi. Procesul de degradarea microbială în mare măsură este realizat prin mecanisme oxigen-dependente. Fagocitoza stimulează

consumul de oxigen, glucogenoliza, oxidarea glucozei și sinteza hexozomonofosfat și producerea de specii reactive de oxigen. Generarea speciilor reactive de oxigen este datorată activării NADPH oxidazei care oxidează NADPH-ul cu reducerea oxigenului la anionul superoxid ( $O_2^{\bullet-}$ ). Anionul superoxid ulterior este convertit în peroxid de hidrogen ( $H_2O_2$ ). Peroxidul de hidrogen poate fi redus până la radicalul hidroxil ( $OH^{\bullet}$ ) care este mult mai agresiv.  $H_2O_2$  generat de NADPH oxidaza nu este capabil de a distruge de sine stătător microbii. În granulele azurofile a neutrofilelor se conține mieloperoxidaza care în prezența ionilor de halogen  $Cl^-$  catalizează conversia  $H_2O_2$  la hipoclorit ( $HOCl$ ) care posedă efect antimicrobian. Degradarea microbilor poate fi realizată și prin mecanisme oxigen-independente:

- Proteina bazică majoră (MBP)- proteină cationică prezentă în eozinofile.
- Proteinele cationice- proteina BPI (*bacterial permeability increasing protein*) activează fosfolipazele scindând fosfolipidele membranelor bacteriene.
- Lactoferina – leagă fierul, prevenind procesul de creștere a microorganismelor ingerate.

După fagocitoză, în neutrofile se inițiază procesul de apoptoză și ulterior sunt ingerate de macrofage.

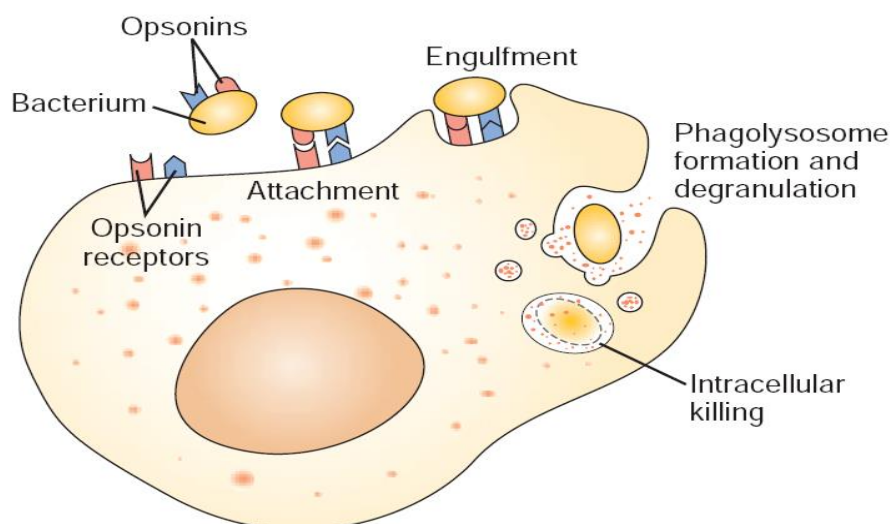


Figura 5.3. Fagocitoza

<https://www.istockphoto.com/es/fotos/fagocitosis>

Mediatorii inflamației -sunt de origine plasmatică și celulară.

- Mediatorii plasmatici (fracțiile complementului, kininele) sunt prezenți în plasmă în formă inactivă. Mediatorii celulari sunt sechestrați în granulele intracelulare și sunt secretați (histamina) sau sunt *sintetizați de novo* (prostoglandine, citokine) ca răspuns la stimularea celulară (Fig.5.4).

- Majoritatea mediatorilor își manifestă activitatea biologică prin legarea cu receptorii specifici de pe celulele țintă, alții (enzimele lizozomale) posedă acțiune enzimatică directă.

- Un mediator poate stimula eliberarea altor mediatori din celulele țintă. Mediatorii secundari posedă efecte similare sau antagoniste efetelor mediatorilor primari.

- Mediatorii pot avea una sau mai multe celule țintă și respectiv diferite efecte asupra acestor celule.

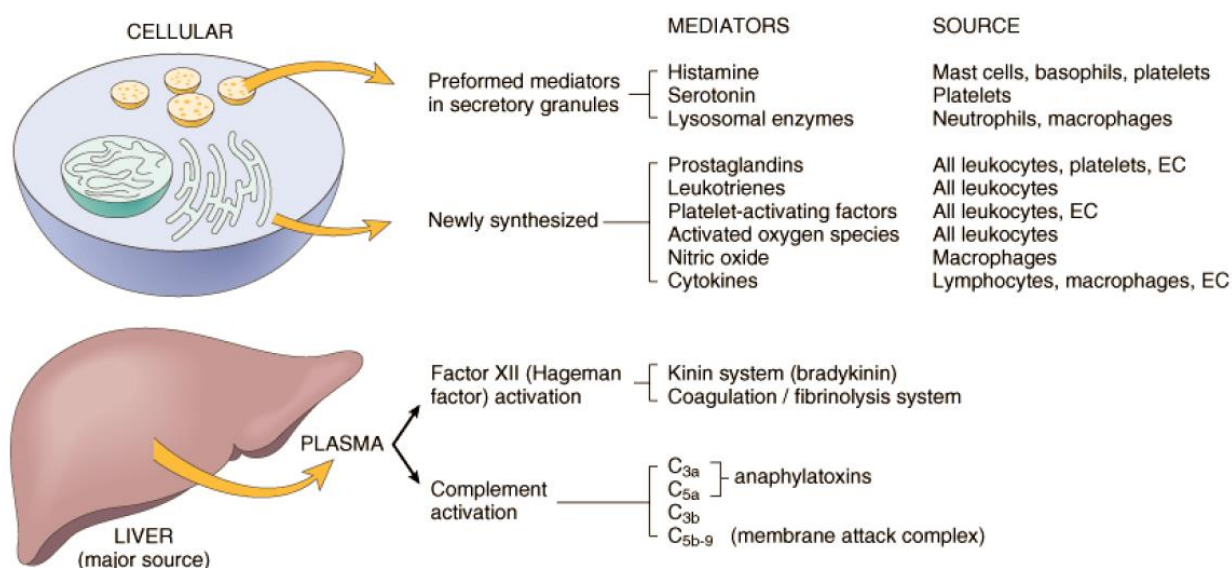


Figura 5.4. Mediatorii inflamației

<https://quizlet.com/368841497/chemical-mediators-of-inflammation-diagram/>

Aminele vasoactive Ț

➤ **Histamina**

- se formeaza prin decarboxilarea enzimatică a histidinei

- stocată în granulele mastocitelor și bazofilelor
- se eliberează prin degranularea (autolimitată prin mecanism feedback negativ) indusă de mecanisme:
  - specifice imunologice (r. Ag-Ac în HS tip I)
  - nespecifice (anafilatoxine, citokine, factori fizici)
    - **acțiuni:** *f*
- vasodilatație *f*
- creșterea permeabilității capilare
- contracția musculaturii netede bronșolare și intestinale
- este inactivată rapid de histaminaza eliberată din eozinofile

➤ **Ț Serotonina**

- se formează prin decarboxilarea 5-hidroxitriptofanului
- stocată în granulele dense ale trombocitelor (10%) și celulele specifice ale tractului gastrointestinal și SNC (90%)
- se eliberează prin degranularea determinată de aderarea trombocitelor la colagenul subendotelial și agregarea trombocitelor (indusă de trombină și ADP)
  - **acțiuni:** *f*
- vasoconstricție *f*
- crește permeabilitatea capilară
- factor algogen *f*
- amină pirogenă (intervine în patogenia reacției febrile)

*Sistemul complement*

Proteinele complementului sunt prezente în plasmă în formă inactivă. Unele din aceste proteine fiind activate inițiază o cascadă de reacții enzimatiche care contribuie la activarea altor proteine ale complementului. Pasul crucial în activarea complementului îl constituie activarea fracției C3. Activarea fracției C3 poate avea loc prin trei căi: calea clasică- se realizează prin complexe antigen-anticorp (IgG sau IgM); calea lectinică- prin carbohidrații microbieni; calea alternativă- prin activarea componentei C<sub>3</sub> de către endotoxinele microbiene, veninul de sarpe și alte substanțe în absența anticorpilor.

Efectele biologice:

- *Fenomene vasculare.* C3<sub>a</sub> și C5<sub>a</sub> determină degranularea mastocitelor cu eliberarea de histamină și creșterea ulterioară a permeabilității vasculare.
- *Citoliza.* Componenta C8 a complexului de atac membranar C5-C9 este responsabilă de citoliză. Acțiunea acestui factor s-ar realiza prin activarea unei fosfolipaze sau prin producerea unui defect membranar ca urmare a inserției proteinelor complexului în membrană.
- *Chemotaxie.* C3<sub>a</sub> și C5<sub>a</sub> au efect chemotactic asupra polimorfonuclearelor neutrofile, eozinofile și monocitelor.
- *Aderență imună.* Moleculele C3<sub>b</sub> opsonizează bacteriile permițând aderarea polimorfonuclearelor și macrofagilor. Această aderență imună permite distrugerea celulelor acoperite cu molecule C3<sub>b</sub> prin eliberarea de enzime citotoxice din interiorul fagolizozomului.

#### *Sistemul kininic*

Sistemul kininic este compus din polipeptide și este prezent în plasmă ca precursori inactivi, numiți kininogene. Activarea sistemului kininic este realizată prin enzime prezente atât în plasmă cât și în țesuturi. Principala enzimă plasmatică care activează sistemul kininic este kalikreina, care este generată prin acțiunea fie a factorului XII activat, fie a plasminei asupra prekalikreinei. Cel mai important factor al sistemului kininic este bradikinina, care posedă următoarele acțiuni:

- crește permeabilitatea vasculară;
- vasodilatație arteriolară;
- vasoconstricție venulară;
- durere.

#### *Sistemul de hemostază și fibrinoliză*

Sistemul de hemostază și fibrinoliză și inflamația sunt procese cu conexiune intimă. Factorul XII activat induce o cascadă de reacții ce au ca rezultat transformarea fibrinogenului în fibrină. În acest proces rezultă fibrinopeptide care au rol de creștere a permeabilității vasculare și rol chemotactic pentru leucocite. *Trombina* care rezultă din protrombină (factorul II) de asemenea posedă efecte proinflamatorii care includ:

- mobilizarea P- selectinelor;
- producerea de chemokine și expresia moleculelor de adeziune endoteliale;

- activarea ciclooxygenazei- 2 cu producerea de prostaglandine.

Principalul mediator al sistemului fibrinolitik implicat în inflamație este *plasmina*. Formarea plasminei din plasminogen este realizată de factorul XII<sub>a</sub> sau de kalikreină. Plasmina intervine în reacția inflamatorie prin:

- degradarea fibrinei și producerea compușilor de degradare a fibrinei care cresc permeabilitatea vasculară și au rol chemotactic;
- activează C3;
- transformă kininogenele în kinine;
- transformă prekalikreina în kalikreină.

Activarea sistemului de coagulare (activarea factorului Hageman), promovează și generarea de activator al plasminogenului, care este implicat în fibrinoliză. Factorul Hageman poate iniția, de asemenea și formarea de kalikreină, ceea ce duce la formarea de kinine. Kininele acționează direct asupra complementului determinând clivarea peptide C3. Scindarea fibrinogenului de către plasmină conduce la formarea unor fibrinopeptide care potențează acțiunea bradikininei.

#### *Metaboliții acidului arahidonic*

Acidul arahidonic este principalul constituent al fosfolipidelor membranelor celulare și este eliberat prin acțiunea enzimei fosfolipaza A<sub>2</sub>. Fosfolipaza A<sub>2</sub> poate fi activată de stimuli mecanici, fizici, chimici (ex. C5<sub>a</sub>). Metabolizarea acidului arahidonic se realizează pe două căi:

- pe calea ciclooxygenazei rezultă prostaglandine;
- pe calea lipooxygenazei rezultă leucotriene și lipoxine.

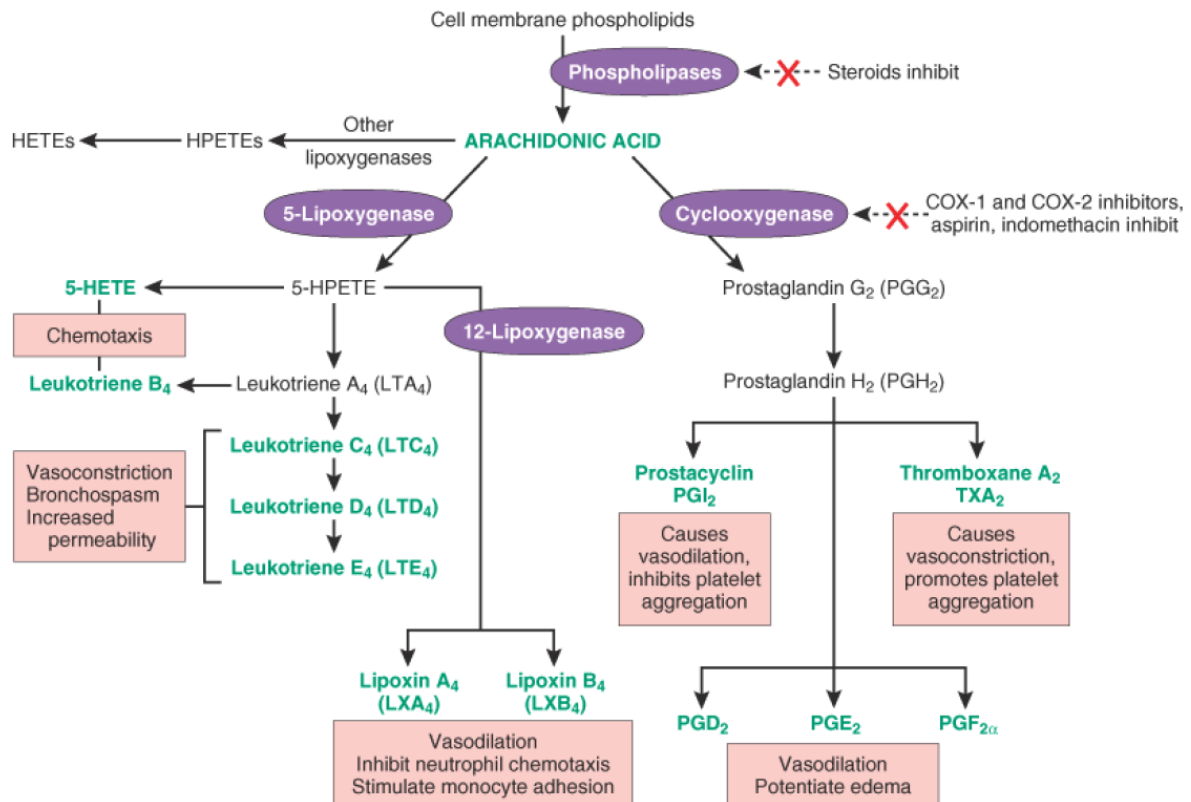


Figura 5.5. Formarea eicosanoidelor și acțiunea inhibitorie a glucocorticoizilor și a antiinflamatorilor nesteroidici

<https://quizlet.com/368841497/chemical-mediators-of-inflammation-diagram/>

### Citokinele și chemokinele

Citokinele sunt proteine produse de unele celule (limfocitele și macrofații activați, endoteliu, epiteliu) care modulează funcțiile altor celule. Cele mai importante citokine implicate în procesul inflamator sunt: IL-1; TNF (factorul necrozei tumorale), IL-6 și IL-8. Efectele IL-1 și TNF se reflectă prin inducerea reacției fazei acute, efecte endoteliale, efecte asupra fibroblaștilor.

*Chemokinele* reprezintă o clasă de proteine mici care acționează ca chemoattractanți pentru anumite tipuri de leucocite. Unul din reprezentanții chemokinelor este IL-8, care este secretată de macrofații activați și celulele endoteliale inducând chemotaxisul neutrofilelor.

*Oxidul nitric (NO)* este un gaz solubil care este produs de celulele endoteliale, macrofați și neuroni din creier. NO este sintetizat din L-arginină de către enzima nitric oxid sintetaza (NOS). Există trei tipuri de NOS: NOS endotelială (NOS<sub>e</sub>), NOS neuronală (NOS<sub>n</sub>)

și NOS inducibilă (NOSi). În celulele neuronale și endoteliale, NOS este prezentă constituțional și poate fi activată rapid prin creșterea nivelului de calciu în citoplasmă. În macrofagi NOS este indusă prin activarea acestora de către citokine (TNF, interferon  $\gamma$ ). NO are efecte importante asupra răspunsului vascular și celular în cadrul procesului inflamator. Pe lângă relaxarea mușchilor netizi vasculari, NO reduce agregarea și adeziunea plachetelor. NO produs de macrofagi acționând ca un radical liber, este citotoxic pentru anumiți microbi.

#### *Modificările generale din organism în inflamație*

Inflamația este un proces patologic predominant local, asociat de modificări generale. Modificările generale în organism în cazul inflamației apar prin mecanismele tipice de generalizare: neuro-reflex, limfo- și hematogen, prin continuitate și prin pierderea funcției organului inflammat.

Complexul de reacții generale declanșate de procesul inflamator întrunește *reacția fazei acute*. De rând cu aceasta procesul inflamator provoacă modificări în sistemul imun, declanșând reacții imune de tip umoral și celular, hipersensibilitate de tip imediat sau întârziat, procese autoimune.

Durerea, care acompaniază permanent inflamația, provoacă stres psiho-emoțional cu întreg spectrul de reacții neuro-vegetative, endocrine, metabolice.

Microorganismele și produsele activității vitale a acestora, substanțele din componența microorganismelor (pirogenele primare exogene), produsele alterației celulare (pirogenele primare endogene) provoacă *febra*.

Mediatorii inflamației provoacă leucocitoza (sau leucopenia), modificări ale spectrului proteic plasmatic (disproteinemie cu predominarea fracțiilor globulinice, în special a fracției de gama-globuline), diseminarea microorganismelor cu septicemie, focare inflamatoare secundare metastatice în organele distanțate de focarul primar, dereglări ale coagulabilității sângelui (coagularea intravasculară diseminată), șoc endotoxinic etc.

Dereglarea funcțiilor organului inflammat (*functio laesa*) antrenează dereglări homeostatice, care declanșează diferite reacții compensatorii din partea altor organe și sisteme neafectate. Deși, reacțiile generale ale organismului sunt sinergiste cu procesul inflamator local și destinate unui scop unic – anihilarea factorului patogen și restabilirea homeostaziei, uneori acestea au și consecințe patologice (reacții alergice și autoimune, socul endotoxinic, coagularea intravasculară diseminată).



Sarcina medicinei practice vis-a-vis de procesul inflamator neadecvat este ajustarea acestuia până la forma adecvată (normoergică) prin stimularea procesului inflamator în caz de hipoergie și atenuarea acestuia în caz de hiperergie. În aceste scopuri au fost elaborate remedii atât proinflamatoare, cât și antiinflamatoare apte de a modula în mod artificial reacția inflamatoare, de a o ajusta la caracterul și volumul leziunilor și de a-i conferi un caracter adecvat. Aceste remedii sunt atât naturale, cât și de sinteză.

Din antiinflamatoare fac parte: antienzimele (antitripsina ș.a.), antimediatorii (colinoblocatorii, antihistaminicele, antiserotoninicele), vasoconstrictorii, stabilizatorii mastocitelor (cromoglicat), imunosupresivele, glucocorticoizii, antiinflamatoarele nesteroidice inhibitori ai ciclooxigenazei (aspirina), blocatorii receptorilor leucotrienelor (zafirlucastul) ș.a. Pentru corecția patogenetică a inflamației este utilizat efectul mediatorilor inflamatori intrinseci. Astfel aspirina și antiinflamatoarele nesteroidice inhibă calea ciclooxigenazică și sinteza prostaglandinelor și în așa mod atenuază procesele inflamatorii, calmează durerea, micșorează temperatura corpului crescută în febră, inhibă agregarea plachetelor, împiedică formarea  $TxA_2$ . Efectul antiinflamator al glucocorticoizilor se explică prin inhibiția fosfolipazei  $A_2$  și încetinirea sintezei globale de eucosanoide. Astfel, deja peste 4 ore după aplicarea experimentală a agentului flogogen (caragenina) în exsudatele inflamatorii au fost decelate  $PGE_2$ ,  $PGF_1$ ,  $PGF_2$ -alfa.

De menționat că remediile antiinflamatoare irită mucoasa gastrică, chiar cu efect ulcerogen. Aceasta se explică prin faptul că în organism există două enzime, care participă la sinteza prostaglandinelor – prostaglandinsintaza-1, care sintetizează prostaglandine ce protejează mucoasa gastrică de acțiunea agresivă a acidului clorhidric și prostaglandinsintaza-2, care sintetizează prostaglandine cu efecte flogogen, pirogen și algic. Aspirina de rând cu inhibiția sintezei prostaglandinelor proinflamatoare inhibă și sinteza prostaglandinelor cu efect protectiv.

Acțiune proinflamatoare posedă stimularea cu antigeni specifici, imunostimulatoarele, pirogenele (provoacă ridicarea temperaturii corpului – febra artificială).

## 6. REACȚIA FEBRILĂ

Concomitent cu inflamația organului lezat și reacția fazei acute, leziunile celulare apărute în organism la acțiunea factorului patogen provoacă și febra.

*Febra* ( lat. *febris*, gr. *pyrexia*) este un proces patologic integral tipic ce apare la om și la animalele homeoterme ca răspuns la leziunile celulare și la inflamație și se caracterizează prin restructurarea termoreglării și deplasarea punctului de reglare a temperaturii («set point») la un nivel mai înalt. Febra se manifestă prin ridicarea temporară a temperaturii corpului indiferent de temperatura mediului ambiant, fiind însoțită de obicei de modificări caracteristice ale metabolismului și funcțiilor sistemelor și organelor. În context biologic larg febra reprezintă reacția generală a organismului la factorii biologici eventual nocivi sau la leziunile celulare și este orientată spre eliminarea factorului patogen din organism și spre restabilirea integrității lezate a organismului. Prin urmare, acțiunea factorului nociv, leziunile celulare, inflamația și febra sunt procese asociate inseparabil, care evoluează concomitent și vizează un obiectiv strategic general – restabilirea homeostaziei organismului.

### *Etiologia.*

Febra este cauzată în mod exclusiv de substanțe specifice – pirogeni (de la gr. *pyr* – foc, *gerație*). În funcție de originea lor, pirogenii se clasifică în:

#### I. Pirogenii primari:

- 1) pirogeni exogeni – pirogeni exogeni infecțioși  
– pirogeni exogeni neinfecțioși;
- 2) pirogeni endogeni.

#### II. Pirogeni secundari.

*Pirogenii primari.* O particularitate distinctivă a pirogenilor primari constă în faptul că ei nu provoacă nemijlocit febra, ci contribuie la elaborarea pirogenilor secundari (leucocitari).

Pirogenii exogeni se divizează în pirogeni infecțioși și pirogeni neinfecțioși. Din pirogenii exogeni infecțioși fac parte produsele activității vitale (endo- și exotoxine) sau produsele descompunerii microorganismelor, virusurilor, paraziților (de exemplu, micobacteria tuberculozei, strepto- și stafilococii, gonococii, virusurile hepatice, mononucleozei infecțioase etc.). Din punctul de vedere al componenței chimice pirogenii infecțioși reprezintă lipopolizaharide, proteine (de exemplu, pirogenii agenților patogeni ai dizenteriei,

tuberculozei). Membranele bacteriilor gram-pozitive și ale celor gram-negative conțin o substanță foarte activă – acidul muramic, component al peptidoglicanilor membranari și stimulator puternic al sintezei pirogenilor secundari. De menționat că proprietățile toxice ale pirogenilor exogeni nu reflectă caracterul lor pirogen: dozele toxice depășesc de câteva mii de ori dozele pirogene. În cazul administrării repetate în organism a lipopolizaharidelor bacteriene (de exemplu sub forma preparatelor pirogene purificate, cum ar fi pirogenalul), acțiunea lor pirogenă slăbește, instalându-se starea de toleranță.

Pirogenii exogeni neinfecțioși reprezintă seruri imune, imunoglobuline umane, substituenți de sânge sau plasmă și fracțiuni proteice plasmatice obținute din sânge, care se administrează cu scop de tratament sau profilaxie.

Substanțe endogene cu proprietăți pirogene se conțin în celulele organismului, dar fiind eliberate pot provoca febra (de ex., în cazul leziunii mecanice a țesuturilor, necrozei, infarctului miocardic, inflamațiilor aseptice, hemolizei etc.).

În unele cazuri pot avea loc reacții febroide cunoscute sub denumirea de *hipertermii endogene*. Spre deosebire de febră acestea nu sunt condiționate de acțiunea pirogenilor, ci apar ca rezultat al stimulării sistemului nervos simpatic (de exemplu, în stres) sau a acțiunii directe asupra celulelor organelor și țesuturilor cu decuplarea oxidării de fosforilare (de exemplu în cazul excesului de hormoni tiroidieni).

Hipertermiile endogene se clasifică în *neurogene* (centrogene – apar în cazul traumatizării creierului, psihogene – nevroze, supraîncordarea emoțională și intelectuală, sugestie hipnotică, reflexe – în cazul urolitiazii, litiazii biliare, iritației peritoneale însoțite de sindromul algic); *endocrine* – hipertireoză, feocromocitom; *medicamentoase* – pirogene, proteine, polipeptide, cafeina, efedrina, antibiotice, sulfamide; *metabolice* – febra ereditară de familie, boala lui Fabri (lipomatoza distopică).

*Pirogenii secundari* reprezintă polipeptide sau proteine cu masa moleculară cuprinsă între 155 și 4000 daltoni și sunt desemnați ca *pirogene leucocitare (PL)*. Pirogenele leucocitare includ 2 polipeptide mai active care, conform propunerii lui J.Oppenheimer (1979), sunt determinate în prezent ca interleukina-1 (IL-1). IL-1 este considerată drept unul din mediatorii-cheie în patogenia febrei și a formei acute a inflamației. IL-1 stimulează secreția prostaglandinelor și proteinelor fazei acute – amiloizilor A și P, C-proteinei reactive, haptoglobinei, antitripsinei și ceruloplasminei. Sub acțiunea IL-1 se inițiază producția de T-limfocite, a interleukinei-2 (IL-

2) și se intensifică expresia receptorilor celulari. În afară de aceasta, are loc amplificarea proliferării B-limfocitelor, stimularea sintezei anticorpilor și expresia receptorilor membranari pentru imunoglobuline. În condiții normale IL-1 nu pătrunde prin bariera hematoencefalică, însă în cazul dereglării permeabilității acesteia (de ex., în inflamație) IL-1 parvine spre regiunea preoptică a hipotalamusului și interacționează cu receptorii neuronilor centrului de termoreglare. Formarea pirogenilor endogeni constituie veriga principală a patogeniei febrei, independent de cauzele care o provoacă.

#### *Patogenia.*

Pătrunderea în organism a substanțelor pirogene exogene sau formarea în organism a substanțelor pirogene endogene conduc la sinteza de către celulele competente a pirogenilor secundari (pirogenilor leucocitari, PL). Din momentul contactului pirogenilor primari cu macrofagele are loc inițierea sintezei pirogenilor secundari. Mecanismul ce condiționează sinteza și eliminarea pirogenilor endogeni este studiat insuficient. La ora actuală există următorul concept referitor la sinteza PL. Pentru inducerea reacției febrile este insuficientă acțiunea numai a unui pirogen; este necesară prezența unui complex de factori stimulanți (de obicei prezența unui focar inflamator). Sinteza și eliminarea pirogenilor secundari necesită o perioadă latentă, pe parcursul căreia are loc leucopenia, cauzată de aderența leucocitelor la peretele vascular, de diapedeza ulterioară și sechestrarea acestora în țesuturi.

Pirogenii secundari secretați în umorile organismului sunt vehiculați în sistemul nervos central (SNC) unde acționează asupra neuronilor centrului de termoreglare din hipotalamus. S-a constatat că neuronii zonei date a hipotalamusului au membrane dotate cu receptori specifici, care interacționând cu PL activează sistemul adenilatciclazei. Ca rezultat în celule crește cantitatea de adozinmonofosfat ciclic (AMPc). În plus, sub influența pirogenilor secundari are loc activarea ciclooxigenazei cu intensificarea sintezei prostaglandinelor din grupa E1, care măresc concentrația AMPc din hipotalamus pe seama inhibării enzimei fosfodiesteraza. AMP-c modifică nemijlocit sensibilitatea neuronilor centrului de termoreglare la temperatura sângelui și la semnalele de la receptorii termosensibili de pe piele. Se presupune că sub acțiunea PL punctul de reglare a centrului termoreglator se comutează la un nivel mai înalt al temperaturii decât norma și ca rezultat centrul termoreglator percepe temperatura normală a corpului ca fiind scăzută. În consecință, se emit impulsuri spre centrele sistemului nervos vegetativ (SNV), iar prin aceștia – și asupra glandelor endocrine

(suprarenale, tiroida). Efectul constă în excitarea sistemului simpatic cu inhibiția reciprocă a sistemului parasimpatic.

Excitația sistemului nervos simpatic conduce la spasmul vaselor periferice, reducerea secreției sudorale, intensificarea secreției adrenalinei și noradrenalinei, a hormonilor tiro-  
idieni, ceea ce, pe de o parte, limitează cedarea căldurii (termoliza), iar pe de altă parte, intensifică termogeneza în organism.

Intensificarea termogenezei se realizează pe seama amplificării proceselor catabolice și termogenezei miogene prin contracțiile involuntare ale mușchilor scheletului – tremor muscular. Reducerea termolizei se realizează prin spasmul vaselor pielii și a țesutului adipos subcutanat, micșorarea producției și eliminării sudorii și diminuarea respirației externe. În așa mod homeostazia termică se instalează la un nivel mai înalt, caracterizat prin termogeneza intensificată, termoliza redusă și activitatea centrului termoreglator orientată spre menținerea activă a temperaturii corpului la un nivel mai ridicat.

Așadar, restructurarea termoreglării în febră este însoțită de retenția activă a căldurii în organism indiferent de temperatura mediului înconjurător. În aceasta și constă deosebirea esențială a febrei de supraîncălzire la acțiunea temperaturii înalte a mediului ambiant, hipertermia fiind o dovadă a dereglării activității centrului termoreglator.

#### *Stadiile febrei*

În dezvoltarea reacției febrile se disting trei stadii:

- 1) stadiul creșterii temperaturii corpului (*stadium incrementi*);
- 2) stadiul menținerii temperaturii la un nivel înalt (*stadium fastigii*);
- 3) stadiul scăderii temperaturii corpului (*stadium decrementi*).

*Stadiul creșterii temperaturii* se caracterizează prin predominarea termogenezei asupra termolizei predominant pe seama diminuării pierderii de căldură. S-a constatat că în această perioadă termogeneza poate să crească maxim doar cu 50% față de nivelul inițial, ceea ce nu este suficient pentru ridicarea temperaturii corpului. Aceasta indică că aportul maxim în ridicarea temperaturii corpului îl are limitarea termolizei. Amplificarea termogenezei este condiționată în mare măsură de intensificarea proceselor de oxidare în organele interne (mai ales în mușchi și ficat – termogeneza necontractilă). Termogeneza în mușchi se realizează prin contracții involuntare – tremor, apariția frisoanelor.

Reducerea termolizei în această perioadă de dezvoltare a febrei se obține de asemenea pe seama reacției elaborate pe parcursul evoluției – contracția mm. erectores pilorum, care rezultă efect dublu – zbârlirea părului (la animale) și spasmul mușchilor circulari a ducturilor glandelor sudoripare, ceea ce stopează eliminarea sudorii și cedarea de căldură prin evaporare (această reacție la om se exteriorizează prin «piele de găină»).

Creșterea temperaturii corpului continuă până când va fi atins un nou nivel spre care «se deplasează» punctul de termoreglare. Creșterea maximă a temperaturii aproape niciodată nu depășește 42,2°C (în rect) și rareori trece de 41,1°C. Se presupune că există un mecanism protector special ce împiedică creșterea excesivă a temperaturii corpului în caz de febră (În hipertermia provocată de temperatura ridicată a mediului acest mecanism nu funcționează și temperatura corpului poate să depășească 42,2°C.).

În funcție de valoarea maximă a temperaturii corpului febra se divizează în:

- 1) subfebrilă – până la 38°C;
- 2) moderată sau febrilă – de la 38 până la 39°C;
- 3) înaltă – 39,1 până la 40°C;
- 4) hiperpiretică – peste 40°C.

Nivelul maxim al temperaturii corpului în febră depinde atât de proprietățile pirogene ale factorului biologic, care a provocat boala, cât și de particularitățile organismului – vârsta, sexul, constituția, starea funcțională a SNC, endocrin și altor sisteme. La bolnavii astenici și istoviți bolile infecțioase pot decurge fără febră, ceea ce constituie un simptom nefavorabil și agravează evoluția bolii. Pe fundalul administrării substanțelor narcotizante în organism febra de asemenea nu se manifestă.

Deși semnificația biologică a febrei constă în protecția organismului de factorii patogeni biologici, febra hiperpiretică devine ea singură nocivă, provocând leziuni celulare și tulburări grave ale SNC, convulsii (mai ales la copiii în vârstă de până la 3 ani), comă. Aceste stări însoțesc adeseori infecțiile virale, toxicozele grave. Hiperpirexia prezintă un mare pericol de asemenea pentru persoanele de vârstă înaintată.

*Stadiul menținerii temperaturii înalte.* Acest stadiu se caracterizează prin echilibrarea proceselor de termogeneză și termoliză, ce decurg la un nivel mai înalt decât cel normal. Termogeneza rămâne la nivel înalt în timp ce termoliza se amplifică prin dilatarea vaselor periferice, accelerarea respirației, intensificarea moderată a secreției sudorale. Temperatura

înalță se menține atâta timp, cât persistă în organism factorii pirogeni. Febra prezintă un indiciu al evoluției bolii și al eficacității tratamentului antiinfecțios.

În funcție de variațiile nictemerale ale temperaturii (diferența dintre valorile de dimineață și seară) în cel de al doilea stadiu al febrei, ea se divizează în următoarele tipuri:

1) *febra continuă (febris continua)* – oscilațiile nictemerale ale temperaturii nu depășesc 1°C (de ex., în pneumonie virală, pneumonie francolobară, pseudotuberculoză, febră tifoidă);

2) *febra remitentă (febris remittens)* – variațiile nictemerale constituie nu mai puțin de 1°C, însă temperatura minimă a corpului niciodată nu scade până la valori normale;

3) *febra intermitentă (febris intermittens)* – se caracterizează prin variații nictemerale considerabile ale temperaturii corpului, cu scăderea temperaturii dimineața până la valori normale (de ex., în bruceloză, iersinioză, mononucleoza infecțioasă, pleurezia exsudativă, tuberculoză);

4) *febra hectică (febris hectica)* – uneori se consemnează ca febra septică; se manifestă prin alternarea ascensiunilor de temperatură (peste 40°C) cu scăderea bruscă a acestora, variațiile nictemerale ale temperaturii constituind 3–5°C (de ex., în legioneloză, septicemie, toxoplasmoză generalizată etc);

5) *febra atipică (febris atypica)* se caracterizează prin dereglarea totală a ritmurilor circadiene de temperatură – dimineața temperatura poate fi mai mare decât seara (de exemplu, în septicemie gravă, tuberculoză);

6) *febra recurentă (febris recurrens)* se distinge prin reinstalarea febrei după o perioadă afebrilă (de exemplu, în febra tifoidă, limfogranulomatoză, malarie);

7) *febra recidivantă* ca variantă a febrei recurente în maladiile cronice (de exemplu, în osteomielite nevindecată);

8) *febra ondulantă* se distinge prin ascensiuni și scăderi ritmice ale temperaturii corpului și prin perioade cu valori normale (de ex., în bruceloză, leishmanioză, limfogranulomatoză, ornitoză etc.).

Ascensiunea temporară, în episoade de scurtă durată (câteva ore), a temperaturii corpului până la cel mult 37,5–38°C (*febris ephemera*) se înregistrează uneori în diverse dereglări neuroendocrine (de exemplu, în timpul menopauzei), în unele infecții cronice.

*Stadiul scăderii temperaturii.* O dată cu eliminarea din organism a pirogenului primar și cu sistarea sintezei de pirogeni secundari încetează și acțiunea acestora asupra neuronilor centrului termoreglator cu revenirea punctului de referință la valoarea normală – cca 36,6°C. După această comutare a punctului de referință temperatura corpului în febră este percepută ca ridicată, sistemul simpatic se inhibă, iar cel parasimpatic se activează. Aceasta rezultă intensificarea termolizei și diminuarea termogenezei. Termoliza crește în urma dilatării vaselor sanguine ale pielii, intensificării secreției sudorale și intensificării respirației externe. Concomitent se micșorează termogeneza și temperatura corpului începe să scadă.

Scăderea temperaturii poate fi rapidă (*criză*) sau lentă (*lisis*). Criza conduce adesea la dezvoltarea insuficienței circulatorii acute (colaps) și poate avea sfârșit letal. Scăderea temperaturii prin lisis este suportată mult mai ușor de către bolnavi și de obicei nu provoacă complicații.

Adesea după suportarea febrei funcția normală a centrului de termoreglare se restabilește treptat, ceea ce se manifestă prin caracterul instabil al temperaturii pe parcursul unei perioade oarecare.

#### *Starea funcțională a organelor și sistemelor în febră*

Febra este însoțită de modificarea funcțiilor tuturor sistemelor organismului, însă acestea poartă caracter diferit în funcție de stadiul febrei.

*Sistemul nervos central.* Febra conduce la dereglări ale funcțiilor scoarței cerebrale. La oameni se constată o excitabilitate crescută (mai ales în primul stadiu al febrei). Un simptom clinic frecvent al febrei este cefaleea. Febrele cu temperaturi înalte sunt însoțite adesea de delir, halucinații, este posibilă pierderea cunoștinței. La copii pot apărea convulsii.

*Sistemul endocrin.* Se activează sistemul hipotalamo-hipofizar, se constată simptome de stres. Excitarea sistemului nervos simpatic în primul și al doilea stadiu de febră este însoțită de secreția intensă a adrenalinei. Se activează funcția tiroidei, ceea ce contribuie la intensificarea metabolismului bazal.

*Sistemul cardiovascular.* Febra se caracterizează prin modificări esențiale ale funcțiilor cordului și vaselor sanguine. Conform regulii Libermeister, ridicarea temperaturii corpului cu 1°C este însoțită de accelerarea contracțiilor cardiace cu 8–10 pe minut. Aceasta are loc din cauza încălzirii locale a nodului sinuzal. În afară de aceasta, are importanță ridicarea tonusului sistemului nervos simpatic. În consecință crește volumul sistolic și debitul cardiac.



În primul stadiu al febrei tensiunea arterială poate să crească ca rezultat al spasmului vaselor periferice și redistribuirii sângelui spre organele interne («centralizarea circulației sanguine»). În stadiul al treilea scăderea critică a temperaturii poate să conducă la dezvoltarea colapsului, cauzat de scăderea bruscă a tonusului vaselor arteriale. Urmează să menționăm că unele boli infecțioase grave decurg fără să fie însoțite de tahicardii pronunțate, de exemplu febra tifoidă, febra recurentă. Intoxicația puternică ce apare în aceste cazuri frânează activitatea funcțională a nodului sinuzal – se dezvoltă bradicardia. În cazul febrei înalte la unii bolnavi apar aritmii cardiace.

*Aparatul respirator.* În primul stadiu al febrei frecvența respirației scade, ceea ce contribuie la reducerea inițială a termolizei, ulterior frecvența respirației crește.

*Aparatul digestiv și ficatul.* Febra este însoțită de modificări pronunțate ale digestiei, condiționate de hiposecreția tuturor glandelor digestive (glandele salivare, gastrice, pancreasul, ficatul, glandele intestinale), hipotonie și hipokinezie totală, stagnarea bolului fecal. Din cauza diminuării secreției salivare apare uscăciunea mucoasei cavității bucale (xerostomia), limba saburată. Se constată scăderea poftei de mâncare, hiposecreție cu hipoaciditate gastrică. Se tulbură funcția endocrină a tractului digestiv (secreția gastrinei, secretinei, a peptidei intestinale vasoactive etc.), ceea ce agravează și mai mult dereglările existente. Dereglările digestiei cavitare și parietale provoacă disbacterioză, meteorism, autointoxicație intestinală. În cele din urmă poate să se dezvolte maldigestia și malabsorbția. În febră se modifică și funcțiile ficatului. Se intensifică funcția de dezintoxicare și cea de barieră. Febra moderată stimulează activitatea fagocitară a celulelor Kupffer din ficat.

*Rinichii și metabolismul hidro-electrolitic.* În primul stadiu al febrei diureza sporește ca rezultat al spasmului vaselor eferente și sporirii presiunii de filtrare. Concomitent se intensifică eliminarea apei și a clorizilor. În stadiul al doilea diureza scade, apa, sodiul și clorizii se rețin în organism, ceea ce este cauzat de intensificarea secreției aldosteronului. În stadiul scăderii temperaturii corpului eliminarea apei și a clorizilor crește (mai ales în cazul secreției sudorale intense), crește diureza. Aceasta poate avea ca urmare deshidratarea organismului.

*Modificările metabolismului.* Febra este însoțită de modificări ale tuturor tipurilor de metabolism, acestea fiind în mare parte nespecifice, caracteristice și pentru alte tipuri de procese patologice (de exemplu, hipoxia, stresul). Drept trăsătură specifică a febrei este

considerată *intensificarea proceselor de oxidare și creșterea metabolismului bazal*. S-a constatat că o dată cu ridicarea temperaturii cu 1°C metabolismul bazal se mărește cu 10–12%. Concomitent sporește necesitatea în oxigen. Conținutul de CO<sub>2</sub> în sângele arterial scade din cauza hiperventilației alveolare. O consecință a hipocapniei este spasmul vaselor cerebrale, scăderea afluxului de sânge și oxigen spre creier.

Modificările *metabolismului glucidic* în febră sunt condiționate de excitarea sistemului nervos simpatic, ceea ce se manifestă prin dezintegrarea intensă a glicogenului în ficat, depleția hepatocitelor în glicogen, ridicarea nivelului de glucoză în sânge (hiperglicemie). Aceste modificări condiționează (în îmbinare cu dereglările metabolismului lipidic) acumularea corpurilor cetonici în organism, dezvoltarea cetoacidozei.

Febra este însoțită de asemenea de dereglarea *metabolismului lipidic*. Se intensifică mobilizarea grăsimilor din depozite (lipoliza în țesutul adipos), ceea ce constituie sursa principală de energie. În urma epuizării rezervelor de glicogen se dereglează oxidarea acizilor alifatici superiori, se intensifică sinteza corpurilor cetonici. La bolnavi se constată hiperce-tonemie și hiperce-tonurie.

*Metabolismul proteic* de asemenea se modifică considerabil: echilibrul azotului devine negativ, fapt cauzat atât de dezintegrarea intensă a proteinelor, cât și de aportul insuficient de proteine în organism, condiționat de anorexie și dereglările digestiei. Pe acest fundal se pot intensifica fenomenele de carență proteică.

Dereglările *metabolismului hidrosalin* în cazul febrei pot conduce la instalarea deshidratării izotonice grave însoțite de tulburări ale funcțiilor SNC. La copii se dezvoltă rapid tulburări ale termoreglării, hipertermia, adesea apar convulsii. Dereglările metabolismului hidrosalin în cazul febrei corelează deseori cu dereglări ale echilibrului acido-bazic – febra moderată este însoțită frecvent de alcaloză gazoasă, iar febra înaltă și hiperpiretică – de acidoză negazoasă. Febra conduce la scăderea conținutului de fier liber în serul sanguin; totodată crește conținutul de feritină. În cazul febrei îndelungate este posibil să se dezvolte carența de fier – apare anemia hipocromă. Scăderea activității fermenților ce conțin fier conduce la dereglări ale proceselor respirației tisulare, mai ales în creier.

#### *Importanța biologică a febrei*

Febra ca proces patologic tipic apărut pe parcursul evoluției are o mare importanță și determină în mare măsură rezoluția benefică a bolilor. Febra moderată are o serie de

proprietăți protective: 1) stimulează elaborarea anticorpilor, activitatea citokinelor (de exemplu, a interferonului); 2) stimulează imunitatea celulară; 3) stimulează fagocitoza; 4) frânează dezvoltarea reacțiilor alergice; 5) inhibă multiplicarea microbilor și virusurilor și exercită o acțiune bactericidă (de exemplu, s-a constatat că gonococii și treponemele pier la o temperatură de 40–41° C); 6) micșorează rezistența microbilor la antibiotice.

Importanța protectivă a febrei și-a găsit aplicare în elaborarea preparatelor pentru așa-numita *piroterapie* – metodă de tratament al infecțiilor cronice cu evoluție torpidă (de exemplu, al sifilisului) prin febra indusă artificial.

Impactul negativ al febrei asupra organismului constă în faptul că febra înaltă poate altera în mod direct celulele SNC (delir, stupor), impune suprasolicitarea funcțională a aparatului cardiovascular, dereglează procesele digestive, intensifică metabolismul. Febra este suportată deosebit de greu de către persoanele de vârstă înaintată, precum și de copii de vârstă fragedă (convulsii febrile). Febra îndelungată (de exemplu, în cazul tuberculozei, proceselor septice cronice) poate extenua bolnavul.

Tactica medicului vis-a-vis de bolnavul cu febră necesită atitudine individuală luând în considerare specificul și gravitatea bolii, caracterul febrei, modul cum pacientul suportă febra, contraindicațiile posibile pentru terapia antipiretică.

### ***Modularea reacției febrile***

Terapia antipiretică este îndreptată spre micșorarea temperaturii corpului în cadrul febrei, în cazul în care temperatura înaltă influențează negativ funcțiile organelor și sistemelor organismului. Reducerea febrei poate fi obținută prin intermediul preparatelor medicamentoase care influențează centrul termoreglator din hipotalamus și procesele de termoliză și termogeneză. În calitate de substanțe antipiretice sunt folosite pe larg antiinflamatoarele nesteroidice (ex. *acidul acetilsalicilic*). Unul din mecanismele de acțiune a acestor preparate constă în inhibarea sintezei de prostaglandine E care sunt mediatori ai reacției febrile. Micșorarea temperaturii corporale poate fi obținută prin inhibiția proceselor de termogeneză. Prin intermediul acestui mecanism acționează alcaloizii unor plante (*Chininele*) care au acțiune inhibitoare asupra proceselor oxidative.

### ***Piroterapia***

Metoda de tratament prin intermediul creșterii temperaturii corpului este cunoscută de mult timp. Piroterapia este inducerea artificială a febrei cu ajutorul substanțelor pirogene.

În acest scop se folosesc preparatele biogene, ca exemplu pirogenalul care prezintă un complex de lipopolizaharide extrase din membranele celulare a bacteriilor gramnegative. Provochând febra, aceste preparate măresc rezistența specifică și nespecifică a organismului. Piroterapia se folosește în scopul accelerării proceselor reparative în cadrul traumelor, proceselor inflamatorii cronice. Ca factor nespecific piroterapia este eficientă în tratamentul unor boli venerice (gonoree cronică și sifilis visceral). În ultimul timp se studiază posibilitățile folosirii piroterapiei în cadrul tumorilor maligne, deoarece o dată cu creșterea temperaturii corpului, crește și sensibilitatea tumorilor față de tratamentul chimioterapic.

## 7. REACȚIILE DE HIPERSENSIBILITATE

**Alergia (hipersensibilitatea)**- reprezintă sensibilitatea și reactivitatea exagerată și calitativ modificată a organismului la substanțele de natură antigenică și haptenică, care au la bază reacții imunologice asociate de leziuni celulare, inflamație, necroză. Astfel, reacțiile alergice, deși au la bază mecanisme imunologice fiziologice, reprezintă procese patologice cu manifestări și consecințe nefaste pentru organism.

Reacțiile alergice conțin în patogenia lor două tipuri de procese imunologice – umorale și celulare. Reacțiile alergice, care au la bază reacții imune umorale fac parte din *hipersensibilitatea de tip imediat*; reacțiile alergice, care au la bază reacții imune celulare, fac parte din *hipersensibilitatea de tip întârziat*.

### *Etiologia alergiei. Caracteristica alergenilor*

Substanțele de natură antigenică și haptenică, care declanșează reacții alergice, se numesc alergeni. Alergenii prezintă aceleași antigene, care, însă, provoacă nu reacții fiziologice imune, ci reacții patologice alergice. În acest context toate caracteristicile antigenelor se referă în mare măsură și la alergeni.

### *Clasificarea alergenilor*

În funcție de origine: a) alergeni exogeni – rezidă în mediul ambiant, de unde pătrund în organism; b) alergeni endogeni – substanțe din compoziția organismului; alergenii endogene se mai numesc autoalergeni.

Alergenii exogene se clasifică în:

- 1) alergeni de menaj;
- 2) alergeni industriali;

- 3) alergeni medicamentoase;      4) alergeni vegetali;
- 5) alergeni infecțioși;              6) alergeni parazitari.

Alergenii endogenii se clasifică în:

1) alergeni naturali nativi – componenți normali ai organismului, față de care organismul nu a elaborat toleranța imunologică în ontogeneză;

2) alergeni achiziționați – neinfecțioși (componentele modificate ale organismului sub acțiunea factorilor fizici, chimici sau conjugați cu alte substanțe exogene);

3) alergeni infecțioși – antigenele naturale proprii organismului în asociație cu microorganisme, toxine microbiene ș.a.

În funcție de compoziția chimică alergenii pot fi: a) proteine simple; b) nucleoproteide; c) polizaharide; d) lipopolizaharide; f) substanțe organice simple; g) substanțe anorganice; h) elemente chimice.

Din alergenii enumerate unele sunt complete, care pot provoca reacții alergice de sine stătător, în timp ce altele sunt incomplete (haptene), care provoacă reacții alergice doar fiind asociate cu proteinele organismului, formând antigene conjugate, complexe.

În funcție de porțile de pătrundere în organism:

a) alergeni inhalatorii, respiratorii (aerosoluri solide, prafuri ș.a.) – pătrund pe cale aerogenă și provoacă, în special, boli alergice ale aparatului respirator (rinita, astmul bronșic ș.a.);

b) alergeni alimentari – componenți ai alimentelor, pătrund pe cale perorală (enterală), provoacă în primul rând reacții alergice în aparatul digestiv, însă, străbătând barierile naturale, pătrund în mediul intern și pot afecta și alte organe;

c) alergeni de contact – pătrund în tegumente – piele și mucoase, unde provoacă reacții alergice locale;

d) alergeni injectabili, parenterale, iatrogene – substanțele administrate direct în mediul intern pe cale subcutană, intramusculară, intravenoasă cu scop terapeutic sau profilactic.

#### *Patogenia reacțiilor alergice*

Coomb's și Gell au definit 4 tipuri de reacții de hipersensibilitate imunologică, în funcție de elementele sistemului imunitar implicate în producerea lor:

#### ***Tipul I – reacții anafilactice***

Tipul I – *reacții anafilactice* – (schema: alergen liber + anticorpi fixați) – anticorpii de clasă IgE (parțial IgG4) fixați pe membrana bazofililor și mastocitelor interacționează cu antigenul în liberă circulație, în umorile organismului (sânge, limfă, lichid interstițial); interacțiunea are loc pe membrana mastocitului cu degranularea acestuia, iar fenomenele patologice sunt condiționate de substanțele biologice active eliberate de mastocite. Manifestarea acută, cu caracter sistemic a reacției alergice tip I este șocul anafilactic. Acesta poate fi declanșat prin administrarea antigenului pe cale parenterală, deși este posibil pentru orice altă cale de administrare. Medicamentele cu riscul cel mai mare sunt penicilinele. Simptomele se dezvoltă în câteva minute și constau în dispnee, hipotensiune arterială până la colaps. Alte manifestări ale reacțiilor alergice tip I mai puțin grave și mai frecvente sunt urticaria, rinita seroasă, astmul bronșic, semnalate mai ales pentru peniciline și aspirină.

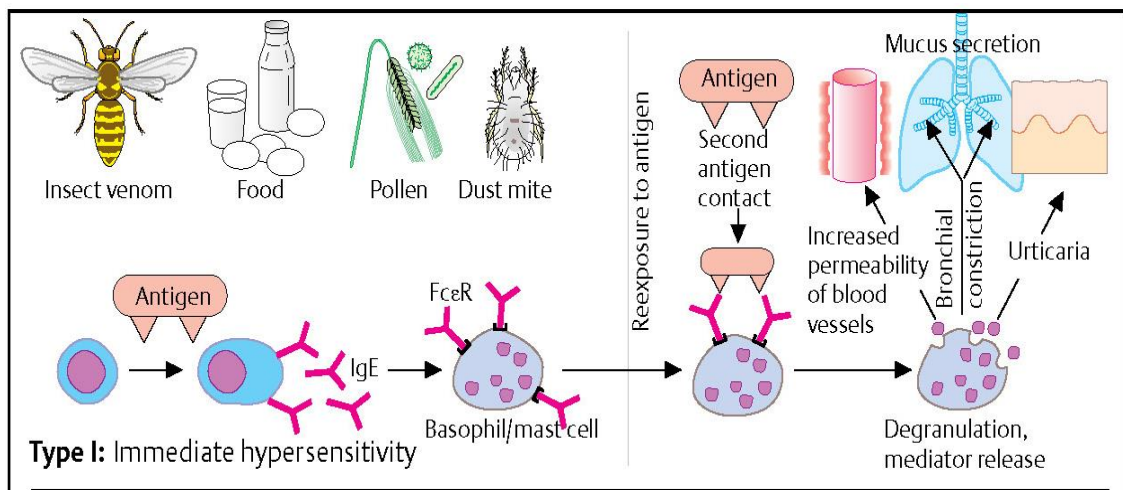


Figura 7.1. Tipul I- reacții anafilactice

<https://microbenotes.com/hypersensitivity-introduction-causes-mechanism-and-types/>

### Tipul II – *reacții citotoxice (citolitice)*

Tipul II – *reacții citotoxice (citolitice)* (schema: alergen fixat + anticorpi liberi) – antigenul este parte componentă a membranei celulare (de ex., izoantigenele eritrocitare) sau reprezintă substanțe medicamentoase asociate de membrana eritrocitului, leucocitului, trombocitului, iar anticorpii (IgG sau IgM) circulă liber în umorile organismului; interacțiunea are loc pe suprafața membranei celulelor proprii purtătoare de antigen, iar efectul patologic constă în distrucția celulelor proprii. Așa se explică unele citopenii sanguine- anemii hemolitice imune, trombocitopenii- produse de exemplu de chinină, sulfamide, sau granulocitopenia produsă de aminofenazonă, antitirodine, sulfamide.

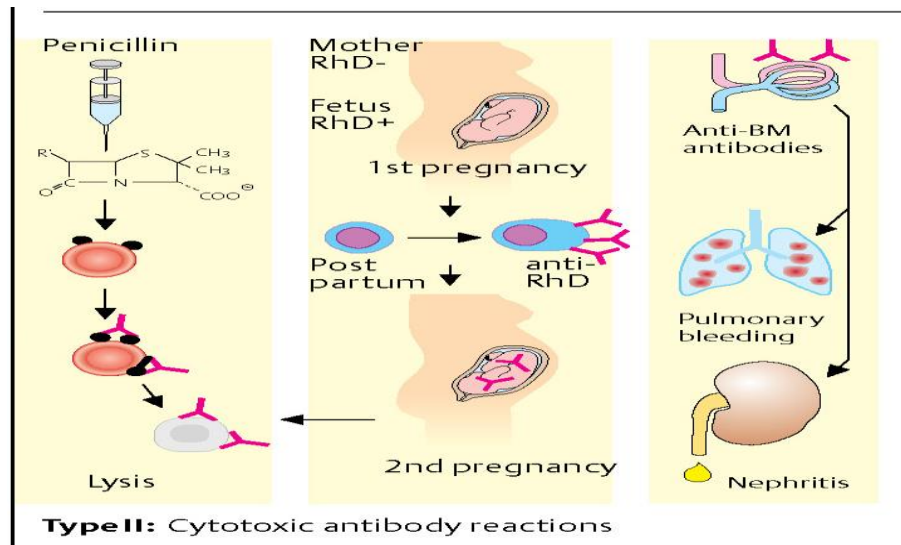


Figura 7.2. Tipul II – reacții citotoxice (citolitice) <https://microbenotes.com/hypersensitivity-introduction-causes-mechanism-and-types/>

### Tipul III – reacții de tipul Arthus

Tipul III – reacții de tipul Arthus (imunocomplecși circulanți) – (schema: alergen liber + anticorpi liberi) – atât antigenul, cât și anticorpii (IgG și IgM) se află suspendați în umorile organismului; interacțiunea are loc în umori cu formarea de complexe imune, care de asemenea circulă liber, îmbibând și alterând endoteliul și membrana bazală a microvaselor din diferite organe. Dintre manifestările clinice sunt mai frecvente boala serului, urticaria și edemul Quinke. Penicilinele, sulfamidele pot provoca unul sau altul din aceste sindroame.

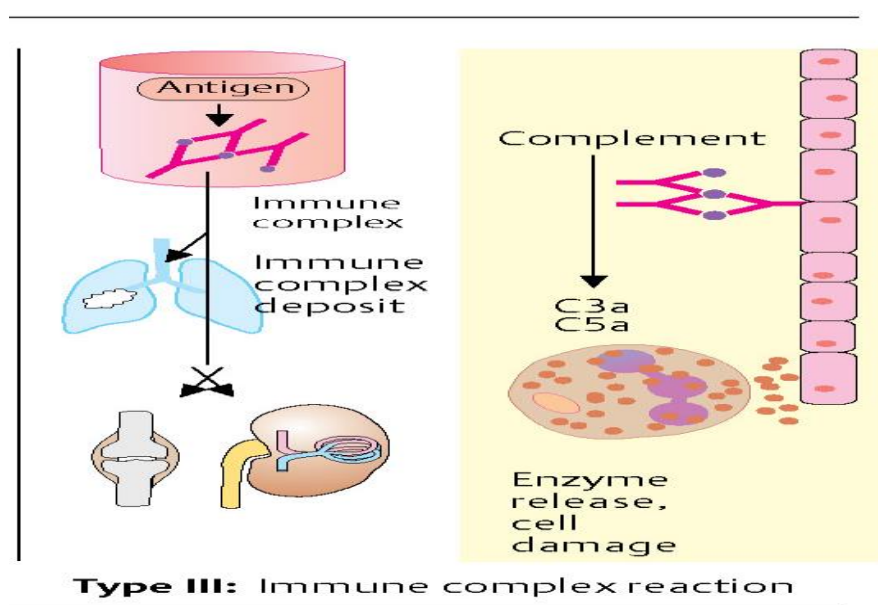


Figura 7.3. Tipul III – reacții de tipul Arthus (imunocomplecși circulanți)

<https://microbenotes.com/hypersensitivity-introduction-causes-mechanism-and-types/>

### Tipul IV – reacții alergice de tip întârziat

Tipul IV – reacții alergice de tip întârziat (schema: alergen + limfocite T sensibilizate) – de tipul reacției tuberculinice, rejetului transplantului de organ; la baza patogeniei este reacția imunologică de tip celular – interacțiunea directă dintre limfocitele T sensibilizate de alergenii din componența micobacteriei sau a transplantului; eliminarea alergenului se efectuează nemijlocit de limfocitele T efectoare. Manifestările sunt de obicei cutanate, cea mai caracteristică fiind dermatita de contact, provocată de anumite antibiotice de uz local-neomicina, gentamicina.

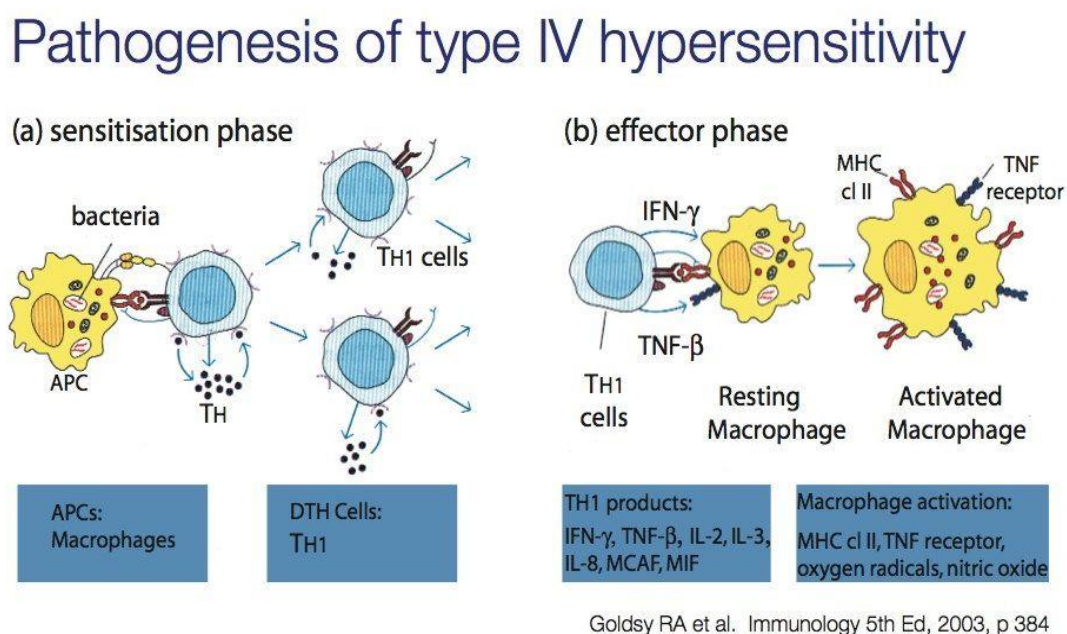


Figura 7.4. Tipul IV – reacții alergice de tip întârziat

La cele patru tipuri de reacții alergice s-a mai adăugat al cincilea – tipul V – reacție de tip stimulator – (schema: receptori celulari + anticorpi liberi) – autosensibilizarea condiționată de anticorpi; antigenii sunt receptorii membranari ai celulelor proprii (de ex., receptorii pentru tireotropină de pe membrana tireocitelor), iar anticorpii față de acești receptori circulă liber în lichidele organismului; interacțiunea are loc pe membrana celulelor purtătoare de receptori, iar efectul patologic constă în activarea receptorilor și, ulterior, prin sistemul de mesageri secunzi intracelulari, în activarea funcției specifice a celulei (de ex., secreția hormonilor tiroidieni).



## ***Patogenia generală a reacțiilor alergice de tip imediat.***

În conformitate cu mecanismele patogenetice principale reacțiile alergice parcurg în evoluția lor câteva stadii (A.Д. Адо, 1970): stadiul imunologic (sau sensibilizarea), stadiul patochimic (formarea mediatorilor alergiei) și stadiul fiziopatologic (manifestările clinice). În unele reacții alergice (de ex., anafilactice este posibilă desensibilizarea (hiposensibilizarea) de scurtă durată, după care urmează reinstalarea hipersensibilității.

### ***I. Stadiul imunologic***

Sensibilizarea survine la administrarea alergenului se numește *sensibilizare activă*. Sensibilizarea obținută prin transferul de imunoglobuline de la animalul sensibilizat activ animalului nesensibilizat (care nu a contactat cu alergenul în cauză) se numește *sensibilizare pasivă*. Sensibilizarea pasivă diferă de cea activă: survine deja peste 2–4 ore după transferul Ig (timpul necesar pentru fixarea acestora pe mastocite), se menține maxim 2–4 luni (timpul catabolizării IgE transferate), nu reapare (lipsa celulelor memoriei imunologice).

După instalarea stării de hipersensibilizare (sinteza de imunoglobuline) stadiul imunologic al reacțiilor hipersensibilității imediate va fi reluat doar la administrarea repetată a aceluiași antigen; până atunci va dura starea de latență. De menționat că dacă în decursul vieții contactul repetat al organismului cu antigenul specific nu va avea loc, nici reacțiile alergice nu se vor manifesta clinic.

La această etapă se încheie stadiul imunologic al reacțiilor alergice imediate.

II. *Stadiul patochimic* – eliberarea, activarea sau sinteza de mediatori chimici din celulele alterate sau excitate în urma interacțiunii antigen + anticorp.

III. *Stadiul fiziopatologic* sau stadiul manifestărilor clinice –efecte fiziopatologice declanșate de acțiunea mediatorilor formați în stadiul patochimic asupra structurilor specifice reactive.

### ***Principiile terapiei patogenetice a reacțiilor alergice anafilactice include:***

1) evitarea contactului repetat cu alergenul sensibilizant, ceea ce menține reacția alergică în faza latentă;

2) hiposensibilizarea specifică prin administrarea abundentă a alergenului specific, ceea ce stimulează sinteza de imunoglobuline G (anticorpi blocanți), care fixează antigenul din circulație, îl blochează încă până la contactul acestuia cu imunoglobulinele fixate pe celule, preîntâmpinând astfel interacțiunea cu IgE;

3) inhibiția sintezei de IgE prin imunosupresie (de ex., terapia cu glucocorticoizi);

4) stabilizarea mastocitelor prin blocarea receptorilor membranari, ceea ce preîntâmpină activația și degranularea acestora (de ex., cu cromoglicat de potasiu);

5) inhibiția sintezei de mediatori chimici ai anafilaxiei (de ex., prin administrarea antiinflamatoarelor nesteroidice, care inhibă calea ciclooxygenazică de sinteză a prostaglandinelor);

6) blocada structurilor reactive sensibile la acțiunea mediatorilor anafilaxiei (antihistaminice, antiserotoninice, antagoniști ai leucotrienelor);

7) micșorarea tonusului structurilor reactive la acțiunea mediatorilor anafilaxiei (colinoblocante, adrenomimetice);

8) tratament simptomatic – menținerea presiunii arteriale, stabilizarea permeabilității vaselor, lichidarea hipoxiei.

După cum se vede toate măsurile terapeutice (în afară de p.1 și 2) pot fi calificate ca hiposensibilizare nespecifică, care diminuează hipersensibilitatea față de toți alergenii.

#### ***Hipersensibilitate nespecifică***

Reacțiile de hipersensibilitate nespecifică sau *pseudoalergice* sunt aparent asemănătoare cu cele alergice adevărate, însă nu au specificitate de alergen, fiind provocate de mai mulți factori patogeni. Astfel, spre deosebire de cele adevărate, care decurg după patogenia descrisă mai sus (cu stadiile imunologic, patochimic, fiziopatologic), în reacțiile pseudoalergice lipsește stadiul imunopatologic – imediat după alterația provocată de factorul etiologic urmează stadiul patochimic și dereglările funcționale provocate de mediatorii eliberați. Reacțiile pseudoalergice se împart în trei grupe.

Prima grupă include reacțiile, a căror patogenie are la bază eliberarea de mediatori alergici (predominant histamina) din mastocite sub acțiunea nespecifică a temperaturii înalte, razelor ultraviolete, razelor ionizante, antibioticelor, polizaharidelor, enzimelor, proteinelor cationice, uneori substanțelor toxice de proveniență intestinală, substanțelor chimice exogene ș.a. Efectele fiziopatologice sunt mediate de acțiunea histaminei asupra structurilor sensibile cu efecte specifice – urticaria pe piele, bronhospasmul, vasodilatația, hiperpermeabilitatea vasculară ș.a.

A doua grupă de reacții include activarea complementului pe cale alternativă nespecifică sau defecte ale complementului, care conduc la activarea spontană, nesancționată (de ex., insuficiența inhibitorului factorului C<sub>1</sub>). Deficitul inhibitorului factorului C<sub>1</sub> conduce la activarea

nesanționată a complementului pe cale clasică și toate efectele succesive – formarea de fragmente active C<sub>3a</sub>, C<sub>4a</sub>, C5a cu acțiune anafilatoxină.

A treia grupă de reacții este condiționată de dezechilibrul a celor două căi ale metabolismului acidului arahidonic (calea ciclooxygenazică și calea lipooxygenazică) cu predominarea căii lipooxygenazice și formarea excesivă de leucotriene, ceea ce se manifestă prin urticarii pe piele, hiperpermeabilitate vasculară cu edem, bronhospasm, șoc anafilactoid. Reacțiile pseudoalergice de acest tip pot fi suscitade de salicilați, analgetice din grupul pirazolonului, antiinflamatoare nesteroidice. După un atare scenariu decurge așa-numitul astm bronșic aspirinic.

## 8. CARENȚA VITAMINICĂ

Vitaminele sunt compuși organici proveniți din alimente (sau sintetizați de flora intestinală), care sunt indispensabili pentru procesele metabolice. Deficitul vitaminic provoacă stări patologice caracteristice (hipo- și avitaminoze), care pot fi corectate specific prin administrarea vitaminei corespunzătoare. Vitaminele se clasifică în hidrosolubile-vitaminele din grupul B, vitamina C și vitamine liposolubile- vitaminele A, D, E, K. Necesarul de vitamine depinde de vârstă, activitatea fizică, nivelul metabolismului. Necesitatea vitaminică este crescută la copii, femeile gravide și cele care alăptează. Deficitul vitaminic se datorește aportului insuficient, tulburărilor de absorbție intestinală (prin insuficiență secretorie biliară, diaree, gastrită atrofică), tratamentul îndelungat cu antibiotice pe cale orală (ceea ce provoacă disbacterioza intestinală), necesităților metabolice crescute (hipertiroidism, febră).

### *Vitaminele hidrosolubile*

*Tiamina sau vitamina B<sub>1</sub>* este sintetizată de vegetale, multe specii de bacterii și unele ciuperci. Vitamina se găsește în cantități mari în carnea de porc, ficat, rinichi și în făinurile de cereale. Tiamina se absoarbe în intestinul subțire prin transport activ, în mucoasa intestinală este transformată enzimatic în tiamin pirofosfat. Tiamin pirofosfatul sau cocarboxilaza, forma activă a vitaminei B<sub>1</sub>, are funcție de coenzimă intervenind în numeroase reacții biochimice importante pentru metabolismul glucidic: decarboxilarea oxidativă a piruvatului și alfacetoglutaratului, folosirea pentozei în ciclul pentozofosfaților. Deficitul vitaminei poate apărea la un aport scăzut asociat cu un consum crescut de glucide. Sindroamele clinice caracteristice bolii (*Beri- Beri*), apar datorită consumului în cantități mari de orez decortecat. Deficitul de tiamină se manifestă clinic prin polinevrite periferice degenerative și atrofie

musculară (beri- beri uscat), edeme și cardiomegalie (beri- beri umed), fenomene de encefalopatie. Semnele biochimice ale hipovitaminozei B<sub>1</sub> constau în scăderea cantității de tiamină urinară, creșterea concentrației de piruvat și alfacetoglutarat în sânge.

*Riboflavina (vitamina B<sub>2</sub>)* este sintetizată de bacterii, ciuperci și unele plante. Se găsește în cantități mari în lapte, brânză, ficat, rinichi, legumele verzi. În organism este transformată în riboflavinofosfat apoi în flavin adenin dinucleotid (FAD)- forme active cu funcție de coenzime ale flavoproteinelor importante pentru reacțiile celulare de oxidoreducere. Deficitul vitaminic survine la o alimentare săracă în riboflavină sau în alcoolism cronic. Simptomele principale sunt: stomatita, cheilita, dermatita seboreică, vascularizație corneeană, anemie. Administrarea terapeutică a vitaminei corectează tulburările carentiale în câteva zile.

*Piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>)* cuprinde 3 compuși: piridoxina care se găsește în plante, piridoxamina și piridoxalul care se găsește în alimentele de origine animală. Vitaminele B<sub>6</sub> în organism se transformă în piridoxal fosfat. Piridoxal fosfatul intervine în metabolismul aminoacizilor și la formarea unor metaboliți importanți: acidul gama- aminobutiric (GABA), histamina, serotonina, dopamina. Deficitul vitaminic se întâlnește rar în forme manifeste clinic, dar relativ frecvent ca sindrom biochimic. Principalele simptome ale hipovitaminozei B<sub>6</sub> sunt: dermatita seboreică, convulsii (sunt atribuite carenței de GABA), anemie. Contraceptivele hormonale orale pot provoca fenomene de hipovitaminoză B<sub>6</sub>.

#### *Acidul nicotinic și nicotinamida (vitamina PP)*

Acidul nicotinic se conține în cantități mari în carne, legume și cereale. Formele biologice active sunt nicotinamidinucleotid (NAD) și nicotinamidinucleotid fosfat (NADP), care au funcție de coenzime pentru dehidrogenaze- enzime esențiale ale lanțului respirator. Stările de deficit de vitamina PP, manifestate prin pelagră, se datoresc fie carenței alimentare de acid nicotinic și triptofan, fie consumului exagerat (în hipertiroidism) sau pierderilor urinare excesive. Pelagra se manifestă printr-o erupție cutanată pe pielea expusă la lumină (devine de culoare închisă, uscată, atrofică și fisurată), inflamația cronică a mucoasei tractului digestiv (stomatită, glosită, enterită), cu diaree apoasă și tulburări ale sistemului nervos central (insomnie, confuzie, halucinații).

*Acidul ascorbic (vitamina C)* se conține în alimente sub formă de acid ascorbic și acid dehidroascorbic. Sursele alimentare importante de vitamina C sunt citricele și roșiile, dar cantități relativ mari se găsesc în vegetalele verzi, cartofi și ficat. Acidul ascorbic și acidul

dehidroascorbic formează un sistem redox, intervenind într-o serie de reacții de oxidare. Lipsa legumelor proaspete și a fructelor în dietă determină în 4-5 luni apariția unei boli carentiale-scorbutul. Boala se manifestă prin gingivită cu edeme și hemoragii, hematoame cutanate, musculare, subperiostale și articulare, osteoporoză, anemie. Concentrația vitaminei în plasmă scade progresiv. Se consideră că tulburarea metabolică esențială în scorbut constă în diminuarea și modificarea sintezei colagenului. Anemia este atribuită scăderii absorbției fierului sau tulburării metabolismului folaților.

### *Vitaminele liposolubile*

Această grupă cuprinde vitaminele A, D, E și K. Caracteristica cinetică a acestora constă în reținerea lor în organism timp îndelungat cu formarea de depozite însemnate, îndeosebi în ficat. Aceasta explică apariția tardivă și rară a simtoamelor de deficit vitaminic. Administrarea în doze mari timp îndelungat, determină acumularea de cantități excesive cu fenomene toxice consecutive. Hipervitaminozele A și D pot fi periculoase mai ales pentru copii.

*Vitamina A* parvine în organism prin alimente sub formă de retinol palminat și de beta-caroten. Ficatul, laptele, untul și brânza sunt bogate în retinol, fructele și legumele, îndeosebi morcovii și roșiile sunt bogate în beta-caroten. Retinolul și esterii săi se absorb din intestin. Absorbția vitaminei A este micșorată în caz de tulburări ale digestiei și absorbției grăsimilor.

Vitamina A este necesară pentru formarea pigmentilor fotosensibili din retină, pentru diferențierea epitelilor, creșterea oaselor, reproducție și dezvoltarea embrionară și menținerea permeabilității fiziologice a membranelor. Hipovitaminoza A se întâlnește rar, mai frecvent în țările sărace, afectând copiii alimentați insuficient. Pe lângă carența alimentară, deficitul vitaminic se poate datora unor tulburări de absorbție. Ciroza hepatică tulbură procesul de depozitare a vitaminelor în ficat.

Simptomele de bază ale hipovitaminozei A sunt: tulburarea adaptării la întuneric, xeroftalmie, ulceratii corneene. Tratamentul cu preparate ce conțin vitamina A înlătură tulburările sus numite timp 1-2 zile.

### *Vitamina D și compușii înrudiți*

Denumirea de vitamina D cuprinde câțiva derivați steroidieni cu funcții importante în metabolismul calciului: ergocalciferolul, colecalciferol, calcifediol, calcitriol și alfacalcidol.

Majoritatea cantității vitaminei D se formează în pielea expusă la soare. În mod obișnuit organismul folosește predominant vitamina endogenă. În perioada de creștere, în timpul sarcinii și alăptării este necesar și un aport exogen. Calciferolii se absorb în intestin cu condiția prezenței bilei. Absorbția vitaminei D este scăzută la bolnavii hepatici, în caz de obstrucție biliară și la bolnavii cu steatoză. Depozitarea se face în țesutul adipos și în ficat pentru un timp îndelungat.

Vitamina D este esențială în menținerea homeostaziei calciului și a fosfaților, asigurând menținerea concentrațiilor fiziologice ale acestora prin absorbția intestinală, reabsorbția tubulară la nivelul rinichilor, inhibarea eliminării renale și prin mobilizarea din oase. Vitamina D este în interrelație cu parathormonul, față de care are efect permisiv. Vitaminele D acționează asupra unor receptori nucleari, aparținând familiei receptorilor pentru steroizi și hormoni tiroidieni. Complexul vitamină- receptor se fixează de ADN și modulează transcripția genică. Vitaminele D cresc absorbția intestinală a calciului și fosfatului, măresc reabsorbția calciului din tubii renali. Cantități fiziologice de vitamina D sunt necesare pentru mineralizarea normală a oaselor și pentru răspunsul calcemic fiziologic al parathormonului. Hipovitaminoza D se manifestă prin rahitism la copii și osteomalacie la adulți. Clinic rahitismul se traduce prin dureri în membrele inferioare, deformarea oaselor tubulare, deformarea osului frontal. Biochimic se observă o ușoară scădere a calciemiei, scădere marcată a fosfatemiei și reducerea calciuriei. Tratamentul stărilor de hipovitaminoză se face folosind ergocalciferol, colecalciferol, calcitriol sau alfa- calcidiol.

#### *Vitamina E*

Vitamina E face parte din grupul tocoferolilor. Tocoferolii se găsesc în cantități mari în uleiurile vegetale, unt, ouă și ficat. Funcțiile biochimice ale tocoferolilor sunt determinate de proprietățile lor antioxidante. Acțiunea antioxidantă se traduce prin protejarea componentelor celulare de acțiunea radicalilor de oxigen. La om nu au fost depistate stări de deficit de vitamina E, iar la animale deficitul vitaminic provocat experimental se manifestă prin tulburarea procesului de reproducere, distrofie musculară, leziuni ale miocardului, leziuni hepatice, renale și anemie.

*Vitaminele K* sunt compuși naturali sau analogi de sinteză indispensabile pentru sinteza în ficat a unor factori ai coagulării. Vitaminele K naturale se găsesc în plante sau sunt sintetizate de unele bacterii gram- pozitive. Absorbția vitaminelor K este dependentă de

prezența sărurilor acizilor biliari. Vitaminele se concentrează în ficat unde formează un depozit suficient doar pentru câteva săptămâni. La nivelul ficatului vitaminele K sunt metabolizate în glicoproteine- factori de coagulare: protrombina, proconvertina, factorul Christmas, factorul Stuart- Prower.

Deficitul vitaminic se manifestă prin sângerări datorite unei coagulabilități reduse a sângelui. Sângerările se manifestă prin echimoze, epistaxis, hemoragii digestive, sângerări postoperatorii. În sânge scade nivelul protrombinei, proconvertinei, factorului Christmas, factorului Stuart- Prower.

Deficitul vitaminic presupune administrarea preparatelor medicamentoase menite să moduleze procesul coagulării, respectiv să oprească și să evite hemoragiile.

## 9. DISMETABOLIILE GLUCIDICE

Glucoza sângelui este esențială pentru organele, care utilizează pentru energogeneză doar glucoza – creier, medula suprarenalelor, stratul medular al rinichilor, eritrocite.

Normoglicemia – concentrația normală de glucoză în sânge, este menținută în limitele intervalului 4,0–5,9 mmol/L. *Hipoglicemia* este micșorarea concentrației de glucoză în sânge mai jos de 4,0 mmol/L).

Hipoglicemia poate fi rezultatul aportului insuficient sau al catabolismului intensiv de glucide. Cauzele de bază ale hipoglicemiei sunt aportul insuficient de glucide sau inaniția, epuizarea rezervelor endogene de glicogen în afecțiuni hepatice, renale, sepsis, hipoadrenalism, panhipopituitarism, prevalarea glicogenogenezei asupra glicogenolizei la administrarea insulinei exogene. O cauză importantă a hipoglicemiei este hipersecreția insulinei de celulele beta pancreatice (de ex., în tumorile aparatului insular – insulinoma), ceea ce provoacă înmagazinarea glucozei în formă de glicogen, împiedicând mobilizarea acestuia chiar și în condiții de hipoglicemie. Causă frecventă a metabolizării excesive a glucozei este hiperfuncția organelor, în special efortul muscular (mușchii scheletului au masa totală de 1/2 din masa corporală).

Hipoglicemia sub nivelul critic conduce la procese patologice celulare – leziuni celulare, distrofii celulare, necroză.

*Hiperglicemia* este creșterea concentrației de glucoză „à jeun” în sânge mai sus de 6,0 mmol/L.

Creșterea concentrației de glucoză în sânge se efectuează din mai multe surse. Aportul excesiv alimentar induce *hiperglicemia alimentară*. Mobilizarea intensă a glucozei din rezervele de glicogen induce *hiperglicemia de transport*; aceasta poate surveni la excitația sistemului vegetativ simpatic (stresul psiho-emoțional, durere ș.a.), hipersecreția catecolaminelor de medulosuprarenale (feocromocitom), hipersecreția glucagonului. Hipersecreția glucocorticoizilor (hipercorticismul primar sau secundar) conduce la hiperglicemie prin catabolizarea proteinelor și *intensificarea neogluconezei*. Suplimentar glucocorticoizii, stimulează gluconeogeneza și astfel provoacă hiperglicemie. Hiperglicemia poate fi și consecință a imposibilității glicogenogenezei și utilizării glucozei în lipsa insulinei – diabetul zaharat. De menționat că intensificarea glicogenolizei și a gluconeogenezei poate fi reacție compensatorie în hipoglicemie, dar și cauză a hiperglicemiei.

Efectele hiperglicemiei persistente sunt: hipersecreția insulinei, intensificarea glicogenogenezei cu înmagazinarea glucozei în formă de glicogen, lipogeneza cu depozitarea abundentă de grăsimi – obezitate, infiltrația grasă a organelor.

**Diabetul zaharat (DZ)** - este un sindrom complex și eterogen, indus de tulburarea genetică sau dobândită a secreției de insulină și/sau de rezistența celulelor periferice la acțiunea insulinei, fapt, care induce modificări profunde în metabolismul proteic, glucidic, lipidic, ionic și mineral. Dereglările menționate stau la baza apariției unui spectru larg de complicații cronice, care afectează mai mult sau mai puțin toate țesuturile organismului. DZ este o boală definită printr-un nivel ridicat de glucoză în sânge. Clasificarea DZ se bazează pe recomandările Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) și a Asociației Americane de Diabet (ADA). Hemoglobina glicată A1c (HbA1c) a fost recomandată ca test diagnostic pentru DZ dar există în continuare suspiciuni legate de sensibilitatea ei în predicția DZ iar valori ale HbA1c  $\leq 6,5\%$  nu exclud DZ.

**Diabetul zaharat tip 1** este considerat la ora actuală ca o afecțiune autoimună cu etiologie multifactorială, produsă de o interacțiune complexă a mai multor factori genetici și de mediu, a căror consecință este distrucția progresivă a celulelor beta-pancreatice (cele care sintetizează insulina) și în final, deficitul absolut de insulină endogenă. De obicei, DZT1 apare la indivizi slabi, tineri care se prezintă cu poliurie, sete și pierderea în greutate, cu tendință la dezvoltarea cetoză. Cu toate acestea, DZT1 poate apărea la orice vârstă, uneori cu evoluție lentă.



*Diabetul zaharat de tip 2* este caracterizat printr-o combinație de rezistență la insulină și insuficiență beta celulară, în asociere cu obezitatea (de obicei cu o distribuție abdominală) și stilul de viață sedentar - factori de risc majori pentru DZT2. Stadiul incipient al DZT2 este caracterizat de rezistență la insulină și afectarea primei faze de secreție a insulinei ce determină hiperglicemie postprandială. Aceasta este urmată de o deteriorare a celei de a doua faze a răspunsului la insulină și hiperglicemie persistentă. DZT2 se dezvoltă de obicei după vârsta mijlocie și apare la peste 90% din adulții cu DZ. Cu toate acestea, există o tendință de scădere a vârstei de debut o dată cu creșterea obezității la tineri și la populațiile non-europene.

*Diabetul gestațional* apare în timpul sarcinii. După naștere, cele mai multe femei revin la un status euglicemic dar rămân la Risc crescut de dezvoltare ulterioară a DZT2. O meta-analiză a raportat că progresia ulterioară la DZ este considerabil crescută după diabetul gestațional. Un studiu canadian de mari dimensiuni a constatat că probabilitatea de a dezvolta DZ după diabetul gestațional a fost de 4% la 9 luni și 19% la 9 ani de la naștere.

*Alte tipuri specifice de DZ* includ: mutații genetice unice care conduc la forme rare de DZ precum MODY (maturity onset diabetes of the young); DZ secundar altor condiții patologice sau boli (pancreatite, traume sau intervenții chirurgicale ale pancreasului) și DZ indus chimic sau de medicamente.

## 10. DISMETABOLIILE LIPIDICE

*Normolipidemia* reprezintă menținerea constantă a conținutului total de lipide și a spectrului de substanțe lipidice în sânge. Din punct de vedere biochimic substanțele lipidice din sânge sunt reprezentate prin trigliceride, acizi grași neesterificați, acizi grași cu lanț scurt, fosfolipide, colesterol. Toate substanțele lipidice din sânge sunt compuși asociați cu proteinele – lipoproteine.

În funcție de forma de transport substanțele lipidice din sânge se divizează în chilomicroni, alfa-lipoproteine, pre-beta-lipoproteine, beta-lipoproteine și albumine. În funcție de substanțele lipidice din componența lor (trigliceride, fosfolipide, colesterol, acizi grași) lipoproteinele au diferită densitate și după acest criteriu se împart în lipoproteine cu densitate foarte mică, mică, și mare (Fig.10.1.).

**Trigliceridele (TG)** exogene încorporate în **chilomicroni**, sunt hidrolizate la nivelul capilarelor din țesutul adipos și muscular de către lipoproteinlipază (LPL) în acizi grași liberi

(AGL) și glicerol. Resturile de chilomicroni rezultate, sărăcite în TG, sunt transportate la ficat și captate de către acesta prin legarea de receptori specifici via apoE. Particulele sunt endocitate, furnizând TG, colesterol și esteri de colesterol. *Chilomicronii* reprezintă forma de transport al lipidelor exogene de la tractul digestiv spre alte organe și constă din trigliceridele absorbite direct din intestin și cele resintetizate în epiteliocele intestinale (88%), fosfolipide (8%), colesterol (4%) și proteine (1%).

*Lipoproteinele cu densitate foarte mică (VLDL (Very Low Density Lipoprotein))* constau din trigliceride (50%), colesterol (25%), fosfolipide (25%). Lipoproteinele cu densitate foarte mică prezintă forma de transport a trigliceridelor endogene sintetizate în ficat spre alte organe consumatoare – țesutul adipos, mușchi ș.a. Eliberate în circulație pierd trigliceride prin hidroliza acestora de către lipoproteinlipază la nivelul celulei musculare și adipocitului cu formare de IDL.

**IDL (Intermediate Density Lipoprotein)** conțin- colesterol (38 %), trigliceride (23 %) și proteine (19 %). La nivel hepatic pierd proteine, trigliceride prin hidroliză de către lipaza hepatică cu formare de LDL.

*Lipoproteinele de densitate mică (LDL (Low-Density Lipoprotein))* se formează în sânge în urma desprinderii trigliceridelor din componența lipoproteinelor de densitate foarte mică sub acțiunea lipoproteinlipazei și prezintă forma de transport al colesterolului spre organe.

Există posibilitatea transferului de esteri de colesterol de pe LDL pe VLDL și chilomicroni, particulele de LDL îmbogățindu-se în schimb cu TG și transformându-se în așa-numite **LDL mici și dense, intens aterogene** (Small Dense LDL=sdLDL). sdLDL au o afinitate scăzută pentru receptorii LDL și penetrează mai ușor peretele arterial.

*Lipoproteinele de densitate mare (HDL (High-Density Lipoprotein))* au în compoziția lor predominant fosfolipidele (50%), colesterolul (35%) și trigliceridele (15%). Rolul este de esterifica colesterolul liber și de a-l transporta de la celulele periferice spre ficat opunându-se procesului de ateroscleroză.

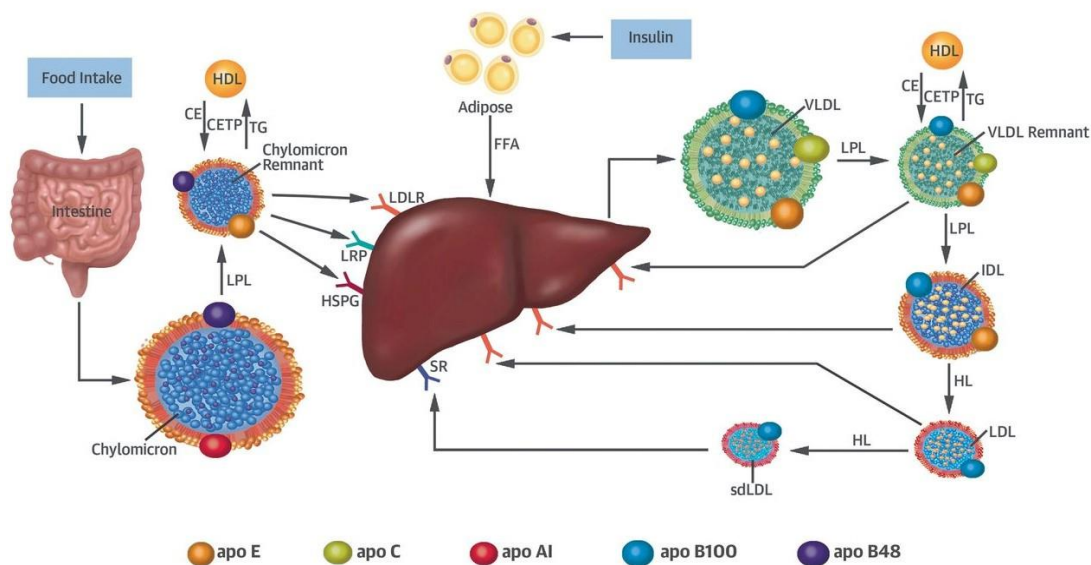


Figura 10.1. Metabolismul lipoproteinelor

<https://www.phoschol.com/lipoprotein-metabolism.html>

**Hiperlipoproteinemia (HLP)**- reprezintă creșterea conținutului de substanțe lipidice în sânge.

Clasificare:

**A. Hiperlipoproteinemiile primare:**

**1. HIPERCOLESTEROLEMII**

- 1.1. Hipercolesterolemia familială
- 1.2. Defectul familial al APO B100
- 1.3. Hipercolesterolemia poligenică

**2. HIPERTRIGLICERIDEMII**

- 2.1. Hipertrigliceridemia familială
- 2.2. Deficiența familială de lipoproteinlipază
- 2.3. Deficiența familială de apoproteină CII

**3. HIPERLIPOPROTEINEMII MIXTE (COMBINATE)**

- 3.1. Hiperlipidemia familială combinată
- 3.2. Disbetalipoproteinemia familială

**B. HLP secundare**

- 1. HLP din diabetul zaharat
- 2. HLP din hipotiroidism
- 3. HLP din alcoolismul cronic

4. HLP din tratamentul cu anticoncepționale estrogenice
5. HLP din bolile hepatice
6. HLP din bolile renal.

*Hiperlipidemia alimentară* apare peste 2–3 ore după ingerarea lipidelor, atingând maximumul peste 4–6 ore cu revenirea la normal în timp de 9 ore.

Hiperlipidemia poate fi rezultatul ingerării excesive nu numai de lipide, ci și de glucide, a căror cantitate depășește capacitățile anabolice ale ficatului și mușchilor, iar glucidele nesolizitate sunt supuse lipogenezei. Alcoolul, fiind un substrat pentru sinteza de acizi grași, de asemenea provoacă hiperlipidemie.

*Hiperlipidemia de transport* reprezintă mobilizarea rezervelor de lipide depozitate în țesutul adipos și transportul acestora spre organele consumatoare.

*Hiperlipidemia de retenție* reprezintă persistența îndelungată în sânge a lipidelor atunci, când este diminuată capacitatea organelor de a le metaboliza.

*Hiperlipidemiile congenitale* reprezintă defecte genetice ale enzimelor participante la metabolismul lipidelor.

### **Ateroscleroza**

Arterioscleroza - grup mai mare de boli caracterizat prin îngrosarea și indurarea pereților arteriali, cu îngustarea lumenului și apariția unor tablouri clinice ischemice în diferite teritorii.

Ateroscleroza (ATS) - cea mai răspândită din grupul arteriosclerozelor, interesează arterele mari și medii de tip elastic și muscular și se caracterizează prin depunerea focală/diseminată în pereții arterelor a lipidelor, hidrocarburilor, componentelor sanguine (inclusiv celule), țesut fibros, ca rezultat are loc îngrosarea peretelui, micșorarea lumenului și pierderea elasticității vaselor sanguine.

### **Factorii de risc ai ATS**

#### *A. Neinfluențabili:*

1. Vârsta (>45 la bărbați și > 55 la femei )
2. Sexul (B> F, premenopauză)
3. Ereditatea (antecedente familiale de b. coronariană)
4. Afecțiunile genetice ale metabolismului lipidic

#### *B. Influențabili:*

1. Fumatul
2. Obezitatea
3. Hiperlipidemia/dislipidemia
4. Hipertensiunea arterială
5. Diabetul zaharat
6. Sedentarismul
7. Stress-ul psihic

#### Patogenia

Există o interacțiune încă incomplet studiată între elementele celulare ale leziunii aterosclerotice. Aceste elemente celulare sunt: **celulele endoteliale, celulele musculare netede, plachetele și leucocitele**. Funcția vasomotorie, trombocitatea peretelui vascular, activarea cascadei coagulării, sistemul fibrinolitic, migrarea celulelor musculare netede cu proliferarea lor și inflamația celulară sunt procese biologice complexe care contribuie la aterogeneză.

Lezarea endotelială cauzează inflamație vasculară și un răspuns fibroproliferativ. Cauza probabilă a lezării endoteliului sunt: LDL-oxidat, agenții infecțioși, toxinele, producții fumului de țigară, hiperglicemia și hiperhomocistinemia. Monocitele circulante se infiltrează în intima pereților vasculari și acționează precum celulele scavenger, înglobând LDL-colesterol și formând celulele spumoase ale aterosclerozei precoce. Aceste macrofage activate vor produce numeroși factori care vor leza endoteliul.

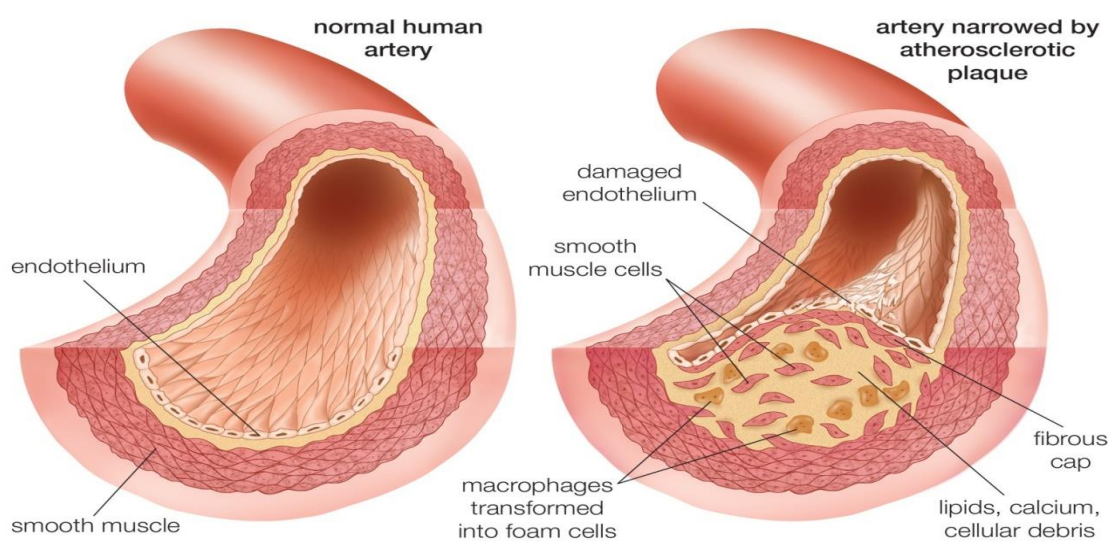


Figura 10.2. Ateroscleroza (stanga-arteră normal; dreapta-arteră cu placă aterosclerotică)

<https://www.verywellhealth.com/what-is-atherosclerosis-1745908>

### *Complicații*

Cea mai importantă este **tromboza arteriala** - considerată de unii complicație, iar de alții ca boală asociată. Deși apare mai frecvent în stadiul leziunilor scleroase, clinic manifeste, tromboza poate apărea însă și în stadiile relativ incipiente ale bolii, chiar în stadiul preclinic. Multe decese subite au la bază o tromboză coronariană sau cerebrală survenită pe fondul unei ateroscleroze clinic latente.

### *Prevenția și principii de tratament*

Se consideră a fi obiectivul major al politicilor de sănătate publică, dată fiind amploarea fenomenului și implicațiile sale. Atenția se îndreaptă asupra factorilor de risc influențabili. În primul rând, combaterea hipercolesterolemiei - elementul trigger (declansator) al aterosclerozei. Se au în vedere: controlul periodic al spectrului lipidic - colesterol total, LDL și HDL colesterol, trigliceride, pentru decelarea precoce a dislipidemiei și tratamentul ei corespunzător, incluzând mijloace dietetice, medicamentoase și nonmedicamentoase (exerciții fizice regulate), în special la persoanele cu antecedente familiale de ateroscleroză.

Combaterea fumatului, este obligatoriu și binevenit la orice vârstă; oprirea fumatului scade semnificativ riscul accidentelor vasculare, crește durata de viață și calitatea vieții.

Controlul optim al valorilor tensiunii arteriale (menținerea tensiunii arteriale sub 139/89 mm Hg) este un obiectiv major, deoarece valorile tensionale mari cresc stressul parietal vascular, accelerând evoluția leziunilor de ateroscleroză și determinând accidente vasculare. Măsurile de bază includ - reducerea aportului alimentar de sare și tratamentul specific antihipertensiv.

Depistarea diabetului zaharat care accelerează aterogeneza, prin controlul periodic al glicemiei și adoptarea unui tratament adecvat.

Combaterea sedentarității și a obezitității sunt alte obiective importante, date fiind interrelația lor cu procesul aterosclerotic. Controlul aportului caloric adaptat activității curente, evitarea exceselor alimentare, exercițiul fizic regulat sunt măsurile necesare menținerii greutății corporale optime.

Ceilalți factori de risc neinfluențabili (vârsta, sexul, predispoziția genetică) sunt importanți de cunoscut și de luat în calcul, deoarece cumulul factorilor de risc accelerează procesul aterosclerotic și apariția complicațiilor.

Tratamentul cu **statine** reprezintă o componentă esențială a managementului pacienților cu risc cardiovascular ridicat și, mai ales, deja victime ale unor evenimente cardio-și cerebrovasculare acute. Statinele, pe lângă efectul lor hipocolesterolemiant au și efect direct asupra plăcilor de aterom pe care le stabilizează. **Chelatorii de acizi biliari** blochează circulația enterohepatică a acizilor biliari și cresc pierderea fecală de colesterol, cu scăderea nivelurilor hepatice ale colesterolului (ex. Colestiramina). **Antioxidanții** incluzând vitamina E, A, C și beta-carotenul reduc mortalitatea prin evenimente cardiovasculare. Aceștia reduc LDL-oxidat, inhibă acumularea lipidelor în pereții vasculari și îmbunătățesc funcția endotelială. **Derivații de acid nicotinic** (vitamina B3) inhibă secreția hepatică a VLDL-colesterol. Niacina este eficientă în majoritatea categoriilor de hiperlipidemie. S-a demonstrat că scade nivelul de LDL-colesterol și trigliceride și crește pe cel de HDL-colesterol.

## 11. DISMETABOLIILE PROTEICE

Conținutul total de proteine în serul sanguin constituie cca 75 g/l. Proteinele serice sunt reprezentate de albumine, globulinele alfa 1 și alfa 2, beta și gama, proteinele sistemului hemocoagulant (protrombina, fibrinogenul ș.a.), proteinele rezistenței nespecifice (sistemul complementului, properdina ș.a), a sistemului antioxidant (ceruloplasmina), proteinele în componența lipoproteinelor, aminoacizii.

*Hipoproteinemia* reprezintă micșorarea conținutului total de proteine în sânge sub 70 g/l.

Cauzele hipoproteinemiei sunt aportul insuficient de proteine exogene, dereglarea procesului de sinteză a proteinelor proprii, intensificarea catabolismului proteic, pierderea excesivă a proteinelor proprii.

Micșorarea sintezei proteinelor proprii în condițiile aportului suficient și digestiei și absorbției adecvate poate fi cauzată de dereglarea funcției proteinsintetice a ficatului. Ficatul sintetizează aproape toate proteinele serice (cu excepția imunoglobulinelor, care sunt sintetizate de celulele plasmatiche derivate din limfocitele B). La diminuarea funcției proteinsintetice are loc micșorarea preponderentă în serul sanguin al albuminelor (hipoalbuminemia) concomitent cu creșterea relativă a globulinelor, ceea ce se manifestă prin micșorarea coeficientului albumine/globuline sub valori normale – mai mic de 1,5. Deficitul proteinelor din componența sistemului coagulant (protrombinei, fibrinogenului) antrenează sindromul hemoragic.

Pierderea excesivă a proteinelor serice este posibilă în combustii asociate cu plasmoragie, diaree persistentă, însă cea mai frecventă este hipoproteinemia în sindromul nefrotic. Sindromul nefrotic se caracterizează prin degenerescența tubilor renali și incapacitatea acestora de a reabsorbi în sânge proteinele din urina primitivă (filtratul glomerular). Deoarece fiziologic prin capilarele glomerulare se filtrează preponderent albuminele cu masa moleculară mică, predominant se pierd anume aceste proteine serice, iar consecința este *hipoalbuminemia*. Din cauza masei moleculare mici (și respectiv concentrației mari de particule proteice) anume albuminele exercită în cea mai mare măsură presiunea oncotică a plasmei sanguine. Din această cauză *hipoalbuminemia* antrenează *hipoonchia*, *poliuria*, *extravazarea lichidului în spațiul interstițial* (edeme) și în cavitățile seroase (*hidropizie*).

Hipoproteinemia de orice origine are manifestări clinice comune. Astfel *hipoalbuminemia* conduce la *hipoonchie*, *poliurie*, *deshidratare*, *edeme*, *hidropizie*. Deficitul proteinelor cu funcție specifică – a proteinelor sistemului coagulant, a ceruloplasminei, complementului, condiționează respectiv *hipocoagularea sângelui*, *reducerea capacității antioxidante*, *diminuarea imunității nespecifice*.

*Hiperaminoacidemia*. Diminuarea funcției ficatului de transaminare face imposibilă sinteza aminoacizilor neesențiali, din care cauză chiar și acizii neesențiali devin de neînlocuit, ceea ce stopează sinteza proteinelor. Aminoacizii nesolicitați pentru sinteza proteinelor se acumulează în exces în sânge (*hiperaminoacidemia*), se elimină cu urina (*aminoaciduria*) și, în final, se instalează bilanțul negativ de azot.

*Hiperamoniemia*. Diminuarea funcției ficatului de detoxicare a amoniacului prin sinteza de uree conduce la *hiperamoniemie* – component patogenetic în coma hepatică. În coma hepatică se instalează tendința de alcalinizare a sângelui – *alcaloza metabolică*. Paralel, *amoniemia* suscită centrul respirator, provocând dispnee tip Kussmaul, *hiperventilație pulmonară*, eliminarea în exces a dioxidului de carbon și prin consecință *alcaloza respiratorie*. De menționat, că acumularea de corpi cetonici, de asemenea proprie insuficienței hepatice, condiționează tendința spre *acidoză metabolică*.

Diminuarea funcției de detoxicare a ficatului induce *autointoxicația gastrointestinală* cu produsele metabolice toxice sintetizate de microflora intestinală în procesele de putrefacție.



*Consecințele* dereglărilor metabolismului proteic sunt procesele patologice celulare – distrofiile celulare, necroza, hiporegenerarea, sclerozarea și procese patologice integrale – hipocoagularea sângelui, imunodeficiențele, hiporeactivitatea.

## 12. FIZIOPATOLOGIA METABOLISMULUI HIDRIC

Apa totală din organism variază în funcție de vârstă, sex și tip constituțional, ea reprezentând 75% din greutatea corporală la nou-născuți, 60% la bărbați, 50% la femei și 55% la obezi.

### **Sectoarele hidrice ale organismului:**

- Apa totală liberă reprezintă în medie 60% din greutatea corporală și este repartizată în două sectoare:
  - intracelular - 40% din G (30 l apă)
  - extracelular - 20% din G (15 l apă)
- Apa extracelulară este împărțită de membrana capilară în două compartimente:
  - interstițial 15% din G (10 l apă)
  - intravascular 5% din G (3 l apă)
- Bilanțul apei reprezintă echilibrul dintre aportul și eliminarea de apă.

Aportul de apă:

- exogen: apa ingerată (depinde de senzația de sete)
- endogen: apa metabolică

Eliminarea de apă:

- pe cale renală (diureza normală de 1-1,5 l/zi sub acțiunea hormonului antidiuretic)
- cutanată: perspirație insensibilă (aproximativ 800 ml/zi)
- gastrointestinală: materii fecale (aproximativ 100 ml/zi).

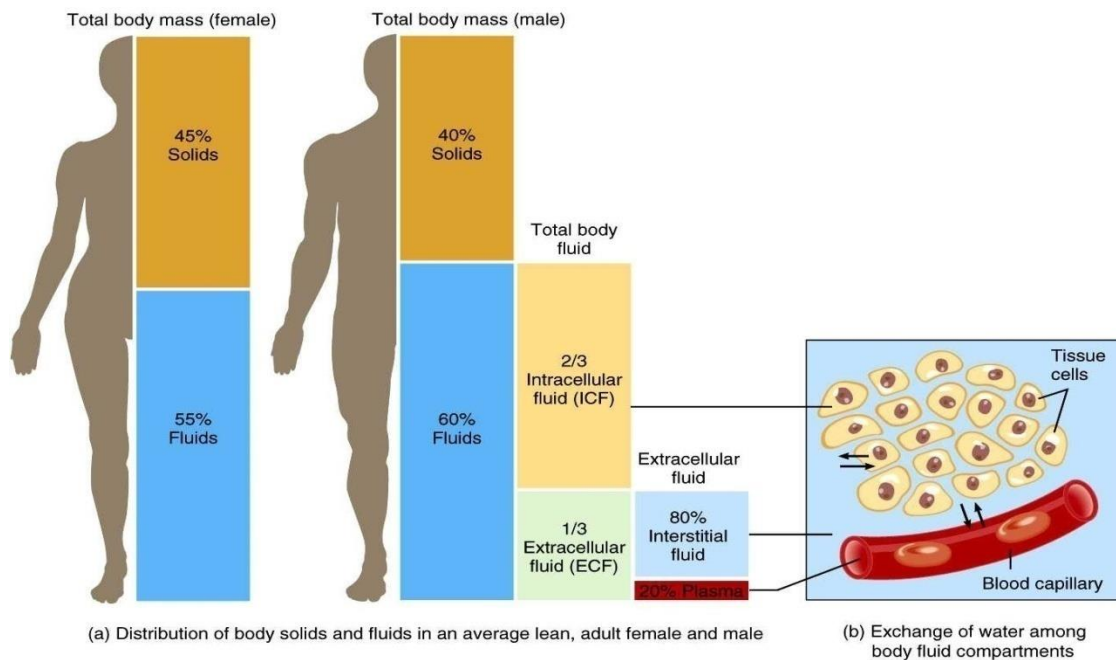


Figura 12.1. Distribuția apei în organism . Dharmendra-Chaudhary Compartmentalization of fluids and solids in human females and males. Reprinted with permission of John Wiley & Sons, Inc.

Reglarea homeostaziei hidrice depinde de osmolaritatea lichidului extracelular:

- creșterea osmolarității stimulează centrul setei din hipotalamus ceea ce va duce la creșterea aportului de apă;
- creșterea osmolarității stimulează smoreceptorii hipotalamici cu eliberarea de ADH ceea ce va duce la creșterea reabsorbției de apă;
- scăderea volemiei stimulează senzația de sete, eliberarea de ADH și creșterea reabsorbției de apă.

Tulburările de volum se clasifică în: depleție de volum (deshidratare) și exces de volum (hiperhidratare). În funcție de concentrația electroliților în lichidele organismului (și respectiv osmolaritatea acestora) atât hiperhidratarea, cât și deshidratarea au următoarele variante patologice:

- 1) cu păstrarea osmolarității normale a lichidelor în organism (hiperhidratare și deshidratare izotonă sau izoosmotică);
- 2) cu micșorarea osmolarității lichidelor (hiperhidratare și deshidratare hipotonă sau hipoosmotică);

3) cu creșterea osmolarității lichidelor (hiperhidratare și deshidratare hipertona sau hiperosmotică).

### **Hiperhidratarea**

*Hiperhidratarea* poate fi de ordin local (edemele) sau general. În cele ce urmează vor fi expuse doar formele de hiperhidratare generală.

*Hiperhidratare izosmotică. Cauzele* generale ale majorării conținutului de lichid pe fundalul păstrării presiunii osmotice sunt aportul crescut sau eliminarea redusă din organism a lichidelor izosmolare (ex. administrarea excesivă de soluții izotonice, retenția lichidelor în patologia sistemului cardiac și renal).

*Hiperhidratarea hipoosmotică* reprezintă o acumulare excesivă de apă fără retenția proporțională a electroliților (ex. intensificarea reabsorbției tubulare renale cu retenția apei în organism, clisme sau irigații intestinale abundente cu apă, afecțiuni renale cu oligo sau anurie).

*Hiperhidratarea hiperosmotică* reprezintă o hiperhidratare cu creșterea osmolarității lichidelor (ex. infuzia unor cantități excesive de soluții ionice hiperosmolare, retenția ionilor de Na în organism în caz de hiperaldosteronism, consumul apei de mare impus de situații extreme)).

### **Deshidratarea**

Reducerea volumului sumar de apă în organism se definește ca hipohidratare (sau deshidratare).

În funcție de etiologie și patogenie distingem următoarele varietăți de deshidratare:

*Deshidratarea izosmotică* se caracterizează prin pierderi echivalente de apă și săruri și se întâlnește mai frecvent în deperdițiile acute și fulgurante ale sucurilor izosmolare ale tractului gastrointestinal (diaree).

*Deshidratarea hipoosmotică* reprezintă deshidratarea cu micșorarea osmolarității lichidelor și se instalează în cazurile, în care deperdițiile din organism ale electroliților depășesc pierderile de apă sau la tratamentul incorect al deshidratărilor izosmolare, când recuperarea lichidului se face fără de recuperarea sărurilor. Deshidratarea hipoosmolară se instalează în cadru insuficienței corticosuprarenalelor, după administrarea diureticelor osmotice.

*Deshidratarea hiperosmotică* este varianta ce apare în cazul unor deperdiții masive de lichid hipotonic (saliva, sudoarea) sau de reducere drastică a aportului de apă în organism ("inaniția hidrică" sau desecarea). În consecință, pierderile de apă le depășesc pe cele ale electroliților

(ex. hiperventilația pulmonară, poliuria îndelungată în hiposensibilitatea congenitală a epiteliului canaliculilor distal și tubilor renali colectori față de ADH (diabet insipid nefrogen, nefrita și pielonefrita cronică), diabet insipid neurogen, diabet zaharat, alcoolism.

### 13. FIZIOPATOLOGIA ECHILIBRUL ACIDO-BAZIC (EAB)

Organismul uman pentru a putea funcționa în bune condiții trebuie să mențină în permanență un echilibru acido-bazic perfect. Noțiunea de echilibru acido-bazic presupune raportul dintre masele ionilor de hidrogen și hidroxil. Acest echilibru este controlat de către plămâni, rinichi și sistemele tampon ca răspuns la modificările fiziologice. Aceste sisteme au rolul de a menține pH-ul seric în limite normale, între 7.36 și 7.44.

Menținerea echilibrului acido-bazic este asigurată de echilibrul dinamic dintre formarea și aportul exogen al ionilor de  $H^+$ , precum și eliminarea din organism al acestora. Sursele de ioni de  $H^+$  sunt: disocierea  $H_2CO_3$ ; formarea acizilor nevolatili în urma metabolismului; predominarea relativă a ionilor de  $H^+$  din cauza pierderii bicarbonaților de la nivel intestinal sau renal. Eliminarea acestor ioni se face ca urmare a recuplării cu  $HCO_3^-$  și formarea de  $H_2CO_3$ , care se descompune rapid în  $H_2O$  și  $CO_2$ . Ionii de  $H^+$  se mai pierd digestiv și renal. Surplusul de acizi și baze este neutralizat prin conversie metabolică: acidul lactic în cantitate mare se oxidează până la  $CO_2$  și  $H_2O$  sau se utilizează în procesul glicogenogenezei.

*Tulburările EAB se clasifică în acidoze și alcaloze.*

#### **Acidoza**

*Acidoza* este definită ca dereglare a EAB caracterizată prin excesul absolut sau relativ de acizi în organism cu mărirea concentrației ionilor de  $H^+$  (pH sub 7,36). Acidoza se clasifică în: gazoasă și negazoasă. Cauzele acidozei gazoase pot fi:

- 1) dereglarea respirației externe asociate cu hipoventilație, ce contribuie la acumularea excesivă în sânge a  $CO_2$  (atelectazie, pneumonie, asfixie, paralizia centrului respirator etc.);
- 2) concentrația mărită de  $CO_2$  în mediul înconjurător (încăperi închise, mine etc.);
- 3) ventilația artificială neadecvată a plămânilor;
- 4) maladii asociate cu dereglări de difuzie a gazelor în plămâni (edem pulmonar, pneumoscleroză, pneumoconioză etc.).

Cauzele acidozei negazoase pot fi:

- 1) tulburări metabolice asociate cu cetogeneză mărită și hipercetonemie (diabet zaharat, inaniție, dereglări funcționale ale ficatului etc.) – *acidoză metabolică*;

2) intensificarea formării sau diminuarea oxidării acidului lactic (hipoxie, infecții, dereglări funcționale ale ficatului) – *acidoza lactică*;

3) inflamații, arsuri vaste, traumatisme etc.;

4) reținerea în organism a acizilor în legătură cu insuficiența renală (glomerulonefrită difuză, uremie), pierderile excesive ale bazelor prin rinichi (acidoză tubulară renală, nefrită cu pierderi abundente de săruri) și prin tractul gastrointestinal (diaree, hipersalivație) – *acidoză excretorie*;

5) consumul excesiv de acizi cu alimentele, administrarea unor preparate medicamentoase (acidul ascorbic) – *acidoză exogenă*.

### ***Alcaloza***

*Alcaloza* este definită ca dereglare a EAB ce se caracterizează prin creșterea cantității absolute sau relative a bazelor în organism cu micșorarea concentrației ionilor de H<sup>+</sup> (pH peste 7,44). Trebuie de menționat că în cazul acidozelor și alcalozelor nu are loc predominarea ca atare a cationilor asupra anionilor (sau invers), ci doar se modifică concentrația ionilor de H<sup>+</sup> cu păstrarea statutului electroneutral al soluției (echilibrului cationilor și anionilor).

Cauzele alcalozei:

1) eliminarea excesivă a CO<sub>2</sub> în dereglările respirației externe manifestate prin hiperventilație de origine centrală (voluntară, psihogenă, accidente vasculare cerebrale, traume cerebrale), indusă de unele preparate farmacologice (toxicitate dată de salicilați, cafeină sau nicotină, progesteron, medicamentele presoare: epinefrina, tiroxina), encefalopatie hepatică, hiperventilația mecanică – *alcaloză gazoasă*;

2) acumularea bazelor în sânge în legătură cu reabsorbția intensă a lor în rinichi (de exemplu, în hiperaldosteronism), pierderea acizilor în vomă, ocluzie intestinală, hiperaciditate gastrică, terapie îndelungată cu diuretice (hipotiazidul etc.) – *alcaloză excretorie negazoasă*;

3) consumul produselor alimentare și apei minerale alcaline, administrarea bicarbonatului de sodiu etc.) – *alcaloză exogenă*.

## **14. HIPOXIA GENERALĂ**

*Hipoxia* este un proces patologic tipic integral, caracterizat prin micșorarea conținutului de oxigen în celule, ca rezultat al dezechilibrului dintre procesele de aprovizionare și utilizare

a acestuia. Conținutul de O<sub>2</sub> în celule este rezultatul raportului a doi factori: a) aportul de O<sub>2</sub> spre celule într-o unitate de timp; și b) consumul de oxigen, care depinde de intensitatea metabolismului aerob celular. Din aceasta urmează că hipoxia se poate instala atât în urma tulburării procesului de aprovizionare a celulelor cu O<sub>2</sub> (hipoxie absolută), cât și în urma creșterii vitezei de utilizare a oxigenului de către celule (hipoxia relativă).

Hipoxia este unul din procesele patologice fundamentale și un component patogenetic de bază în multiplele afecțiuni ale SNC și endocrin, sistemelor respirator, cardiovascular, sanguin. Hipoxia în cele mai frecvente cazuri se dezvoltă secundar, însă instalarea ei agravează decurgerea patologiei primare (de ex: *insuficiența cardiacă* ⇒ *scăderea volumului sistolic* ⇒ *scăderea debitului cardiac* ⇒ *scăderea presiunii arteriale* ⇒ *tulburări microcirculatorii* ⇒ *hipoxia* ⇒ *diminuarea energogenezei* ⇒ *scăderea funcției contractile a miocardului* ⇒ *insuficiență cardiacă*).

### **Clasificarea hipoxiei.**

După etiologie și mecanismele de dezvoltare:

1. *Hipoxia exogenă (hipoxia hipoxică, atmosferică)* – provocată de micșorarea conținutului de oxigen în aerul atmosferic și în funcție de presiunea atmosferică se divide în:

- a) normobarică;
- b) hipobarică.

2. *Hipoxia respiratorie* – rezultatul afecțiunilor aparatului respirator și al transportului convecțional și difuzional al oxigenului:

- a) hipoventilatorie (tip restrictiv, obstructiv);
- b) hipodifuzională;
- c) prin dereglarea corelației difuzie-perfuzie.

3. *Hipoxia circulatorie* – rezultatul insuficienței aportului convecțional al oxigenului pe cale hemocirculatorie:

- a) cardiogenă;
- b) hipovolemică;
- c) hipermetabolică.

4. *Hipoxia hemică* – rezultatul afecțiunilor sistemului sanguin:

- a) anemică;
- b) hemoglobinotoxică.

5. *Hipoxia periferică* – rezultatul dereglării transportului difuzional al oxigenului în țesuturi:

- a) interstițială;
- b) intracelulară.

6. *Hipoxia histotoxică* – rezultatul dereglării proceselor de utilizare intracelulară a oxigenului.

7. *Hipoxia mixtă*.

După localizare hipoxia se clasifică în locală și generalizată, iar după debut – în acută și cronică.

### ***Reacții compensatorii.***

Instalarea hipoxiei induce declanșarea unui complex de reacții adaptiv și compensatorii, care vizează restabilirea aprovizionării adecvate a țesuturilor cu oxigen. Aceste reacții în multe cazuri preîntâmpină dezvoltarea unei hipoxii pronunțate și a leziunilor celulare. Toate reacțiile compensatorii în hipoxie se împart în urgente și tardive (durabile).

Reacții compensatorii urgente în hipoxia acută sunt reacțiile cardiovasculare, respiratorii, metabolice.

Din reacțiile cardiovasculare face parte mărirea debitului cardiac pe seama tahicardiei și creșterii volumului sistolic, creșterea presiunii arteriale și a vitezei circulației sângelui, micșorarea timpului de circulație a sângelui în ambele circulații. Reacții compensatorii respiratorii urgente sunt hiperventilația pulmonară (respirația accelerată și profundă) cu includerea în actul respirator a alveolelor anterior nefuncționale. De asemenea se ameliorează și circulația pulmonară.

*Mecanismele compensatorii de lungă durată* se includ în hipoxia cronică (boli ale sistemului cardiovascular, respirator, tumori, reședința în localitățile montane). În aceste condiții se intensifică secreția eritropoietinei de către celulele aparatului juxtaglomerular al rinichilor, ceea ce stimulează eritropoieza cu creșterea concentrației de eritrocite și cantității de hemoglobină în sânge mărind capacitatea oxigenică a sângelui. Suprafată difuzională a plămânilor crește, se hipertrofiază musculatura respiratorie și cardiomiocitele. În celule crește numărul de mitocondrii și activitatea enzimelor lanțului respirator. În condițiile hipoxiei cronice în organele de importanță vitală (de ex., creierul) crește atât capacitatea arterelor și capilarelor cerebrale, cât și vascularizarea țesuturilor în urma angiogenezei.

### ***Acțiunea patogenă a hipoxiei.***

În hipoxii pronunțate mecanismele adaptivve și compensatorii devin insuficiente, astfel dezvoltându-se hipoxia decompensată, caracterizată prin tulburări biochimice, funcționale și structurale. Rezultatul final al acestor dereglări sunt leziunile celulare în organele supuse hipoxiei. Aceste leziuni celulare sunt de origine hipoxică, hiponutrițională, hipoenergetică, acidotică. Leziunile celulare în hipoxie reprezintă procese patologice tipice celulare cu anumite particularități în diferite organe.

La baza tuturor leziunilor hipoxice celulare stă insuficiența de macroergi fosfați, fapt ce limitează capacitatea celulelor de a-și menține homeostazia celulară. Glicoliza compensează nesemnificativ energogeneza, acest lucru fiind important doar pentru celulele creierului și cordului. Mecanismul leziunilor celulare în condițiile deficitului de macroergi constă în tulburarea transportului selectiv al ionilor prin membrana celulară, proces energodependent. Ca rezultat intracelular se acumulează ionii de Na, iar extracelular ionii de potasiu, ceea ce conduce la scăderea potențialului membranar și la tulburarea excitabilității celulelor nervoase și musculare. Împreună cu ionii de Na în celule pătrunde un exces de apă, contribuind la tumefierea celulelor și citoliza osmotică. Intracelular se mai acumulează și ionii de Ca, care activează fosfolipaza A<sub>2</sub> a mitocondriilor, degradând complexe fosfolipidice membranare, tulburând și mai profund funcția pompelor ionice și funcțiile mitocondriilor. ATP-azele activate scindează compușii macroergici, agravând penuria energetică, iar activarea endonucleazelor demarează apoptoza.

### ***Manifestările clinice ale hipoxiei.***

Simptomatologia hipoxiei acute e determinată de dereglările funcțiilor organelor vitale. Dereglarea activității sistemului nervos central se exprimă prin cefalee, euforie, comportamentul devine neadecvat situației ș.a. Aceste simptome sunt determinate de tulburarea proceselor de inhibiție în scoarța cerebrală. Paralel diminuează controlul inhibitor al scoarței cerebrale asupra structurilor subcorticale. Apare greața, voma, tulburări de coordonare a mișcărilor, convulsii. Respirația devine periodică, scade activitatea cardiacă și tonusul vascular.

La scăderea presiunii parțiale a oxigenului în sângele arterial până la 40–20 mm Hg se instalează *coma cerebrală*, cu pierderea funcțiilor scoarței cerebrale, a structurilor subcorticale



și centrilor bulbari. La o presiune parțială a oxigenului în sângele arterial mai joasă de 20 mm Hg survine moartea cerebrală și moartea organismului.

## 15. HIPEROXIA

*Hiperoxia* reprezintă creșterea presiunii oxigenului în țesuturi ca rezultat al aportului excesiv de oxigen spre celule sau al micșorării consumului acestuia.

*Etiologia* hiperoxiei. În funcție de mecanismul patogenetic toți factorii, care conduc la hiperoxie, pot fi clasificați în următoarele clase:

1. Factorii, care măresc aportul de oxigen spre celule:
  - a) creșterea presiunii parțiale a oxigenului în aerul inspirat asociată cu presiunea atmosferică normală, scăzută sau ridicată (respectiv hiperoxie normobarică, hipobarică și hiperbarică);
  - b) sporirea transportului oxigenului spre țesuturi în condiții de presiune parțială normală a oxigenului în aerul inspirat (hiperventilație pulmonară, intensificarea hemodinamicii sistemice sau regionale).

2. Factorii, care reduc consumul de oxigen de către celule (deregări enzimatică și de substrat).

În scopuri curative hiperoxia se aplică numai în condiții de hiperoxibarie – inhalarea oxigenului sub presiuni terapeutice de 2- 3 atm. În hiperoxibarie, de rând cu saturația completă a hemoglobinei cu oxigen, crește și cantitatea oxigenului dizolvat fizic în plasmă, ceea ce permite o îmbogățire cu oxigen a țesuturilor chiar și în condițiile, când viteza circulației în capilare este mică (hiperemia venoasă, ischemia). Astfel, oxigenarea hiperbarică compensează orice tip de hipoxie (cu excepția celei histotoxice), pe contul creșterii ratei oxigenului dizolvat în plasmă, limfă, lichid tisular. Prin intermediul oxigenării hiperbarice sunt asigurate necesitățile metabolice ale celulelor chiar și în condițiile scăderii afluxului de sânge la nivel de microcirculație.

Incipient hiperoxia induce creșterea presiunii parțiale a oxigenului în sânge cu saturația oxigenică a țesuturilor, însă la acțiune de lungă durată induce o hipoxie mixtă cu toate consecințele specifice. Acest fapt impune o prudență deosebită din partea medicului și necesită măsuri terapeutice protective la aplicarea terapeutică a hiperoxibariei, deoarece pe lângă efectele favorabile apar și multiple efecte nocive condiționate de potențialul oxidativ înalt al

oxigenului (formarea excesivă de specii reactive de oxigen, peroxidarea substanțelor endogene) cu leziuni celulare ireversibile și procese patologice în organe.

## 16. STĂRILE TERMINALE

Noțiunea de stare terminală a apărut de la denumirea latină *terminalis* – stare a organismului, care finisează viața, stare între viață și moarte.

*Stările terminale* prezintă procese patologice integrale, care marchează finalizarea vieții și tranziția de la viață la moarte.

*Preagonia* este o stare terminală a organismului drept consecință a hipoxiei și hipercapniei, în cadrul căreia au loc dereglări ale funcției cortexului, structurilor subcorticale și ale trunchiului cerebral caracterizate prin succesiunea proceselor de excitare inițială și inhibiție ulterioară. Mai întâi apare tahicardia, tahipneea urmate de bradicardie și bradipnee. Presiunea arterială progresiv scade până la valori critice (80–60 mm Hg). La începutul perioadei de preagonie apare o excitație motorie reflexă, care, însă, la acțiunea continuă a factorului patogen grăbește procesul de murire.

*Agonia* se caracterizată prin predominarea activității regiunilor bulbare ale creierului. Unul din semnele clinice de bază ale agoniei este respirația terminală (agonală) survenită după pauza terminală și caracterizată în primul rând prin mișcări respiratorii rare și profunde ca rezultat al contracțiilor convulsive ale diafragmului și a mușchilor scheletici inspiratori principali și auxiliari. Aparent respirația pare a fi intensificată, însă în realitate ea este neefectivă și slăbită. În această perioadă centrul respirator nu reacționează la impulsațiile aferente venite de la receptorii periferici. Pe fundalul "tăcerii bioelectrice" a scoarței și structurilor subcorticale poate apărea o intensificare a activității electrice a regiunii caudale a trunchiului cerebral, a formațiunii reticulare, ceea ce poate restabili temporar activitatea bioelectrică a scoarței, chiar cu revenirea cunoștinței, însă sub acțiunea continuă a factorilor tanatogeni are loc încetarea proceselor de reglare bulbară. Agonia se termină cu un ultim inspir sau cu o ultimă bătaie a cordului și survine moartea clinică. În cazul opririi bruște a contracțiilor cardiace respirațiile agonale pot fi păstrate încă câteva minute pe fundalul lipsei circulației sanguine cerebrale.

*Moartea clinică.* Moartea clinică este o etapă încă reversibilă de murire a organismului, din care acesta mai poate fi reîntors la viață cu păstrarea integrității organismului și valorii sociale

a persoanei. Această perioadă se constată o dată cu oprirea contracțiilor cardiace, respirației externe sau a ambelor funcții concomitent. Oricare ar fi cauza nemijlocită a morții clinice – stopul cardiac cu sistarea perfuziei pulmonare și a organelor circulației mari, dar cu păstrarea ventilației pulmonare, sistarea ventilației pulmonare cu păstrarea hemocirculației sau oprirea concomitentă a ambelor activități – în organism se instalează hipoxia, care și este factorul patogenetic principal al procesului de murire. Moartea clinică durează în mediu 3-5 minute și în condițiile instituirii măsurilor de resuscitare până la 4 minute, procesul este reversibil cu restabilirea funcțiilor, inclusiv neurologice.

#### *Principiile patogenetice de resuscitare*

Resuscitarea este periodizată în trei stadii : stadiul I – oxigenarea de urgență și menținerea elementară a vieții, stadiul II – menținerea ulterioară a vieții și stadiul III – menținerea durabilă a vieții.

Stadiul I include ventilația alveolară artificială (prin orice metodă, de preferință prin intubația traheei, insuflarea aerului în gură sau nas), și menținerea perfuziei sanguine prin masajul cordului (direct sau indirect). Masajul extern al cordului poate asigura presiunea arterială de pic de aproape 100 mm Hg și debitul cardiac în valori de 10–30% de la normal (minimumul necesar pentru creier).

În stadiul II, după restabilirea circulației sanguine de sine stătătoare, continuă masajul cardiac și ventilația artificială până la restabilirea pulsului normal și a presiunii sanguine arteriale normale. În plus, dacă apare necesitatea, se efectuează infuzii intravenoase de lichide perfuzabile (restabilesc volemia), se administrează adrenalina (stimulează receptorii alfa- și beta, măresc rezistența periferică vasculară, posedă acțiune pozitivă ino- și batmotropă). Administrarea bicarbonatului de sodiu urmărește lichidarea acidozei tisulare, restabilirea reactivității receptorilor adrenergici la acțiunea adrenalinei.

În stadiul al III-lea se efectuează terapia intensivă post-reanimațională orientată spre restabilirea funcțiilor cerebrale: menținerea normotenziei, normovolemiei și perfuziei, a oxigenării adecvate a sângelui, normotermiei, echilibrului acido-bazic și onco-osmotic, continuă terapia cu anestezice, relaxante, anticonvulsive, se efectuează alimentația parenterală.

## 17. PATOLOGIA SISTEMULUI SANGUIN

Sângele este constituit din compartimentul solid ( eritrocite, leucocite, trombocite) și cel lichid (plasma). Raportul dintre volumul elementelor figurate ale sângelui și volumul plasmei este denumit *hematocrit*, care la bărbați are valoarea de  $47 \pm 5\%$ , iar la femei –  $42 \pm 5\%$ .

Sângele realizează următoarele funcții:

- transportul oxigenului de la plămâni spre țesuturi și a bioxidului de carbon în direcție inversă;
- transportul resurselor plastice (aminoacizi, vitamine) și energetice (glucoza, lipide) spre țesuturi;
- transportul produșilor metabolici spre organele excretorii (rinichi, piele);
- participă la menținerea echilibrului hidro-salin și acido- bazic;
- participă la menținerea homeostaziei termice a organismului;
- realizează rezistența antimicrobiană;
- efectuează reglarea umorală a funcțiilor organelor și sistemelor de organe (transportul hormonilor și substanțelor biologic active).

Volumul total de sânge la omul sănătos constituie la bărbați 5 – 5,5 litri, la femei – 4 litri ( 6 - 8% din masa corporală). În circulație se află aproximativ 3,5 – 4 litri (*sânge circulant*) și circa 1,5 litri (*sânge depozitat*). Această stare se definește ca *normovolemie*. În funcție de corelația dintre volumul elementelor figurate ale sângelui și cel al plasmei se disting diverse forme patologice tipice ale al sângelui: normovolemie oligocitemică (hemodiluție) și normovolemie policitemică (hemoconcentrație). În diverse stări volumul sângelui circulant poate fi normal, mărit sau micșorat. Creșterea sau scăderea volumului total al sângelui circulant sunt respectiv desemnate ca *hipervolemii* și *hipovolemii*.

### ***Modificările volumului sângelui circulant***

Hipervolemia este creșterea volumul total al sângelui.

*Hipervolemia simplă*- creșterea volumului total al sângelui cu menținerea constantă a hematocritului. Se instalează în cadrul transfuziei unui volum mare de sânge și în cadrul efortului fizic.

*Hipervolemia policitemică*- creșterea volumului total al sângelui pe baza creșterii conținutului de elemente figurate. Se instalează în cadrul transfuziei unui volum mare de

masă eritrocitară, în cadrul hipoxiilor generale de diversă genă (la altitudine, patologii ale aparatului respirator, cardiovascular) și în cadrul *policitemiei vera* (vezi eritrocitoza primară).

*Hipervolemia oligocitemică*- creșterea volumului total al sângelui pe baza creșterii volumului de plasmă. Ca cauze pot servi : hipersecreția hormonului antidiuretic cu reținerea ulterioară a apei în organism, afecțiuni renale (glomerulonefrita difuză, insuficiența renală) cu tulburarea eliminării apei, transfuzii de substituenți sanguini.

Hipovolemia este micșorarea volumului total sanguin.

*Hipovolemia simplă*- micșorarea volumului total al sângelui cu menținerea constantă a hematocritului. Această stare se poate instala în primele ore după o hemoragie acută.

*Hipovolemia policitemică*- micșorarea volumului total al sângelui pe baza micșorării volumului de plasmă. Se constată în cadrul deshidratării organismului (diaree, vomă incoercibilă, hipertemie, transpirație abundentă, poliurie).

*Hipovolemia oligocitemică*- micșorarea volumului total al sângelui pe baza micșorării conținutului de elemente fugurate. Poate apărea ca rezultat al opririi hematopoiezei (anemii hipo- și aplazice), sau al intensificării eritrodierzei.

### **Modificările cantitative în sistemul eritocitar**

Schimbările cantitative în sistemul eritocitar pot fi divizate în *eritrocitoze și anemii*.

#### *Eritrocitoza*

*Eritrocitoza* reprezintă creșterea numărului de eritrocite (*hematii*) într-o unitate volumetrică de sânge (1  $\mu$ L). La femei numărul normal de eritrocite este de  $4\,800\,000 \pm 0,6/\mu\text{L}$ , iar la bărbați  $5\,400\,000 \pm 0,8/\mu\text{L}$ . Cantitatea de hemoglobină la femei-  $140 \pm 20$  g/L, la bărbați-  $160 \pm 20$  g/L. Eritrocitozele se clasifică în primare și secundare.

*Eritrocitoza primară sau eritremia, policitemia vera, boala Vaquez-* reprezintă o afecțiune primară a măduvei osoase caracterizată prin creșterea numărului de eritrocite în sângele periferic datorită proliferării necontrolate a seriei eritrocitare. Această stare este acompaniată și de creșterea conținutului granulocitelor și trombocitelor. Proliferarea necontrolată a celulelor sanguine este rezultatul formării clonelor anormale din celulele stem cu creșterea sensibilității acestora față de diferiți factori de creștere (interleukina 3).

#### *Manifestările :*

- hematocritul  $> 47 \pm 5\%$  la bărbați,  $> 42 \pm 5\%$  la femei;

- cefalee, vertije, tulburări ale vederii- ca rezultat al creșterii vâscozității sângelui și a formării de microtrombi în vase;
- dureri abdominale- determinate de dezvoltarea ulcerului gastric ca rezultat al creșterii conținutului de histamină în sânge;
- splenomegalie ca rezultat al hiperemiei venoase și stazei;
- prurită ca rezultat al creșterii conținutului de histamină în sânge datorită bazofiliei;
- hipertensiune arterială ca rezultat al creșterii volumului de sânge.

#### *Principiile de tratament*

Tratamentul simptomatic- administrarea blocantelor receptorilor H<sub>1</sub> și H<sub>2</sub> histaminici; flebotomia cu exfuzie de sânge.

Tratamentul patogenetic- prin administrarea medicamentelor meilosupresive: antimetaboliților (hydroxiurea), interferonului alfa 2b și fosforului radioactiv (<sup>32</sup>P).

*Eritrocitoza secundară absolută* reprezintă creșterea numărului total de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge pe baza intensificării eritropoiezei.

*Etiologia și patogenia.* Eritrocitoza secundară absolută este determinată de creșterea nivelului de eritropoietină care poate surveni în următoarele cazuri:

- eritrocitoza de altitudine;
- afecțiuni cronice pulmonare și cardiace;
- creșterea nivelului de carboxihemoglobină (la fumători);
- hiperfuncția corticosuprarenalelor;
- tumori producătoare de eritropoietină (rinichi, ficat);
- scăderea nivelului de 2,3-difosfoglicerat în eritrocite; ca rezultat scade afinitatea hemoglobinei față de oxigen.

*Eritrocitoza secundară relativă (falsă)* - reprezintă creșterea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge pe baza micșorării volumului de plasmă sau ca rezultat al redistribuirii eritrocitelor.

#### *Cauzele*

- stări asociate cu deshidratarea organismului (diaree, vomă, combustii, hipertermie, poliurie);

- stările stresorii însoțite de hipercatecolaminemie cu eliberarea eritrocitelor din organele depozitate în patul sanguin.

## **Anemia**

**Anemia** reprezintă un simptom, o stare patologică sau o boală caracterizată prin micșorarea numărului de eritrocite și /sau a cantității de hemoglobină într-o unitate volumetrică de sânge.

### *Clasificarea anemiilor*

După patogenie:

I. Anemii prin tulburarea eritropoezei (anemia hipo- și aplazică, anemia deficitară de vitamina B<sub>12</sub>, acid folic, fier).

II. Anemii prin intensificarea hemolizei (anemii hemolitice cu defect genetic eritrocitar, anemii hemolitice dobândite).

III. Anemii prin pierderi de eritrocite (anemiile posthemoragice acute și cronice).

### ***I. Anemii prin tulburarea eritropoezei***

*Anemia hipo- și aplazică* constituie un sindrom caracterizat prin lezarea primară a celulelor medulare pluripotente ale mielopoezei (CFS-GEMM), ceea ce conduce la suprimarea pronunțată a hematopoezei, manifestată prin tulburarea diferențierii și proliferării tuturor celulelor măduvei osoase mai cu seamă ale seriei eritroblastice.

Anemiile hipo și aplazice pot fi ereditare (primare) și dobândite (secundare).

#### *Etiologia și patogenia.*

Anemiile hipo și aplazice dobândite apar în rezultatul acțiunii factorilor de natură fizică (radiația ionizantă), chimică (administrarea de lungă durată a levomicetinei, aminazinei, citostaticelor), biologică (virusii ce provoacă hepatita, mononucleoza infecțioasă și a).

În rezultatul acțiunii factorilor etiologici se dezvoltă hipoplazia măduvei osoase prin dereglarea sintezei acizilor nucleici, se dereglează procesul de proliferare a celulelor stem, sau prin formarea anticorpilor anti- celulă stem.

Manifestările hematologice în aceste anemii se caracterizează prin pancitopenie (micșorarea numărului tuturor elementelor figurate ale sângelui- eritrocitopenie,

trombocitopenie, leucocitopenie), numărul de reticulocite este micșorat considerabil ( norma 0,5 % - 1,5%). Ca rezultat al modificărilor hematologice se dezvoltă tabloul clinic caracteristic: hipoxie, scăderea coagulabilității sângelui, susceptibilitatea crescută la infecții.

#### *Anemia prin carența vitaminei B<sub>12</sub>*

Vitamina B<sub>12</sub> nu poate fi sintetizată în organism. Acoperirea necesităților vitale depinde de aportul alimentar și mai ales de absorbția intestinală a acesteia. Castle a stabilit că factorul extrinsec antipernicios din alimente se absoarbe prin intermediul altui factor intrinsec din sucul gastric. Factorul alimentar extrinsec a fost apoi izolat din ficat, i sa stabilit formula chimică și denumit vitamină B<sub>12</sub> sau ciancobalamina.

Sursa de vitamina B<sub>12</sub> este exclusiv alimentară. În cantități suficiente se află în carne, mai ales în ficat. În produsele alimentare vegetale cantitățile de vitamina B<sub>12</sub> sunt foarte reduse. Ea este sintetizată și de către flora bacteriană din colon, dar această formă nu poate fi absorbită în intestinul gros.

Rezervele hepatice de vitamina B<sub>12</sub> la un adult sănătos sunt de 2000 micrograme, iar necesitățile zilnice nu depășesc 1-5 micrograme.

Absorbția vitaminei B<sub>12</sub> începe prin extragerea din alimente sub acțiunea pepsinei gastrice. Odata eliberată din substanțele alimentare se unește labil cu „factorul intrinsec” din sucul gastric. Acest factor este o glicoproteina cu masa moleculara peste 200.000, secretată exclusiv de celulele parietale gastrice. Vitamina B<sub>12</sub> posedă două forme metabolice active : metilcobalamina și 5- dezoxiadenozilcobalamina. Metilcobalamina intervine în sinteza bazelor purinice și pirimidinice – constituenți necesari ai structurii ARN-ului și ADN-ului. 5- dezoxiadenozilcobalamina reglează sinteza acizilor grași. Deficitul 5- dezoxiadenozilcobalaminei tulbură sinteza mielinei fibrelor nervose.



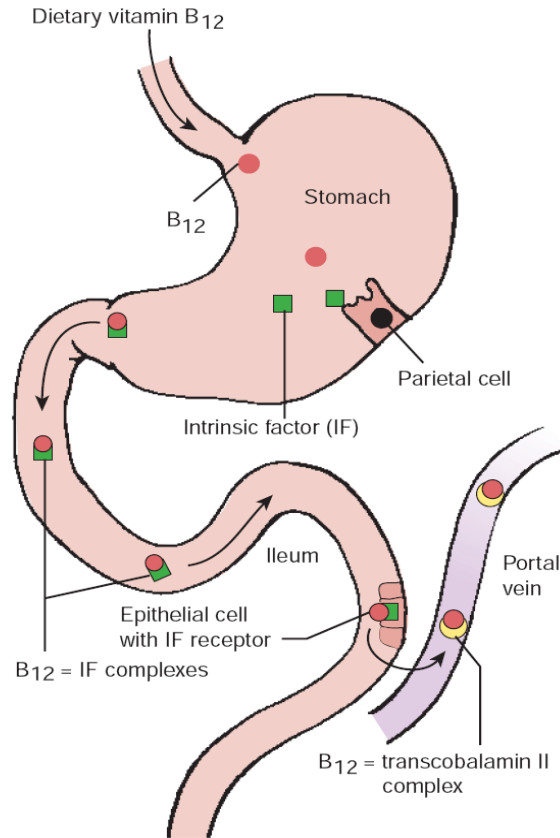


Figura 17.1. Absorbția vitaminei B<sub>12</sub>

<https://quizlet.com/265615584/b12-absorption-diagram/>

#### Etiologia.

Deficiențele vitaminei B<sub>12</sub> pot fi de aport:

- carențele alimentare;
- carența factorului intrinsec;
- tulburarea absorbției în intestinul subțire (resecția jejunului, enterite, alcoolism, invazii cu botricefal);

și de utilizare:

- tulburarea transportului plasmatic a ciancobalaminei;
- tulburarea depozitării hepatice (ciroze hepatice).

#### Patogenia.

Deficitul de metilcobalamina conduce la tulburarea sintezei bazelor purinice și pirimidinice, constituenți necesari ai structurii ARN-ului și ADN-ului, în rezultat se produce o modificare a eritropoiezei cu apariția megaloblastozei. În aceste condiții se blochează diviziunea celulelor eritroblastice și în măduvă apar celule mari care nu se mai pot diviza-

megaloblaști cu citoplasma abundentă. Dacă aceste celule ajung să-și piardă nucleul ele devin megalocite sau pot păstra resturi de nucleu (corpi Jolly, inele Cabot).

*Manifestările hematologice* constau în scăderea considerabilă a numărului de eritrocite, apar megaloblaști, megalocite, anizo-poikilocitoză, reticulocitopenie. Cantitatea de hemoglobină este considerabil scăzută.

Manifestările clinice ale carenței vitaminei B<sub>12</sub> se traduc prin:

- sindromul digestiv -glosită, gastrită atrofică, dereglări ale absorbției intestinale;
- sindromul neurologic- demielinezarea nervilor periferici, lezarea neuronilor corticali și spinali cu tulburări de sensibilitate și motricitate.

*Anemia prin carența de acid folic*

Anemiile prin carența acidului folic sunt anemii megaloblastice/macrocitare, dar cu absența tulburărilor nervoase.

Acidul folic intervine, prin derivații săi activi, în metabolismul acizilor nucleici, contribuind la efectuarea normală a mitozelor, în sinteza complexelor pirimidinice, iar împreună cu vitamina B<sub>12</sub> - în sinteza timidinfosfatului și uridinfosfatului precum și în sinteza complexelor purinice, acidului glutamic și a altor compuși organici vitali.

Spre deosebire de vitamina B<sub>12</sub>, intervenția acidului folic în metabolismul fosfolipidelor este mult mai redusă.

Sursele alimentare de acid folic sunt plantele verzi și organele animale (ficatul, rinichii). De menționat că acidul folic, sintetizat de bacteriile enterale, în intestin nu se absorbe. Necesitățile zilnice în acid folic pentru un adult sunt în medie de 50-200 μg.

Rezervele organismului în acid folic sunt foarte reduse și alcătuiesc o valoare aproximativă a 100 de rații zilnice, depozitate mai ales în ficat.

Absorbția acidului folic are loc în jejun și ileon, fiind independentă de secreția gastrică acidă și fără intervenția vre-unui factor proteinic analog factorului intrinsec.

Cea mai ușor absorbită este forma liberă a acidului folic, eliberată din compușii organici alimentari cu concursul conjugazelor, produse de enterocite.

*Etiologia.*

- regim alimentar cu conținut redus de foliați;
- tulburarea absorbției intestinale;
- scăderea depozitării hepatice;

- gestații repetate cu interval redus, lactație;
- pierderi crescute pe cale renală sau intestinală;
- tulburarea utilizării folaților - anomalii congenitale ale metabolismului acidului folic, alcoolism, tratament cu antagoniști ai acidului folic (metotrexat, trimetoprim, triamteren).

#### *Patogenia.*

Deficitul acidului folic contribuie la tulburarea metabolismului acizilor nucleici, contribuind la tulburarea mitozei, cu comutarea tipului normoblastic al hematopoiezei în cel megaloblastic.

Manifestările hematologice ale anemiei prin deficitul acidului folic sunt identice cu cele determinate de carența vitaminei B<sub>12</sub>. Diagnosticul pozitiv presupune evidențierea: nivelului seric scăzut al folatului, creșterea homocisteinei, dar nu și a acidului metil-malonic.

#### *Principiile de tratament*

Administrarea de hidroxicobalamină la bolnavii cu carență de vitamina B<sub>12</sub> provoacă o ameliorare clinică rapidă. Transformarea normoblastică debutează la 8 ore după prima administrare și este completă peste 2 zile. În 2-3 zile crește numărul reticulocitelor. Numărul hematiilor se normalizează timp de 4- 8 săptămâni. Asocierea de acid folic la tratamentul cu vitamina B<sub>12</sub> este avantajoasă. Tratamentul anemiilor megaloblastice prin avitaminoza B<sub>12</sub> exclusiv cu acid folic, este inadmisibil, deoarece tulburările hematologice sunt corectate dar evoluția simptomelor neurologice provocate de deficitul Vit B<sub>12</sub> continuă.

#### *Anemia feriprivă*

Anemia feriprivă este o anemie microcitară și hipocromă cu depozitele de fier epuizate (cea mai frecventă formă de anemie de pe glob).

În organismul uman cantitatea totală de fier este în jur de 3,5 g la bărbați și 2,5 g la femei. Dintre acestea 69% revine fierului bivalent din hemoglobină, 28% - fierului depozitat, iar 3% intră în compoziția mioglobinei și enzimelor heminice (citocromi, catalaze, peroxidaze cu fier trivalent).

Fierul depozitat (28% din fierul total) se află: în măduvă osoasă (10%), splină și mușchi (10%), ficat (8%). Fierul depozitat în ficat, splină și mușchi este înglobat în feritină și hemosiderină. Hemosiderina reprezintă feritină deproteinezată și denaturată ce se conține în macrofage și celulele Kupfer.

Necesitățile zilnice de fier constituie 10 mg pentru bărbați și 20 mg pentru femei. În stomac, prin acțiunea acidului clorhidric și pepsinei fierul anorganic (hidroxid feric) sau organic (combinat cu proteine) este eliberat din alimente.

În mediul acid și sub acțiunea substanțelor reductoare (acid ascorbic, acid citric etc.) fierul trivalent este transformat în fier bivalent.

Absorbția fierului începe în duoden și în partea proximală a jejunului. În enterocit, fierul bivalent ( $\text{Fe}^{++}$ ) stimulează sinteza unei proteine - *apoferritina*, care se combină labil cu fierul și se transformă în *ferritină*.

Moleculele de ferritină se deplasează spre polul vascular al celulei epiteliale, unde predau fierul unei proteine plasmatiche transportoare, sintetizată în ficat numita *transferină*.

Transferina transportă 85% din fier la *măduva roșie* a oaselor și 15% la depozite: ficat, splină, mușchi și la toate celulele organismului.

În măduva roșie, transferina cedează fierul celulelor *reticulare macrofage*, unde fierul este preluat labil, ca și în enterocite, de o apoferritină și combinându-se cu ea devine ferritină. Celulele reticulare transmit fierul eritroblaștilor. Astfel, fierul ajuns la eritroblaști, printr-un șir de reacții enzimatice este integrat în molecula de *hemoglobină*.

#### *Etiologia și patogenia.*

Cauzele anemiei ferodeficitare sunt determinate de predominarea pierderilor de fier comparativ cu aportul acestui oligoelement:

- aport alimentar insuficient;
- absorbția intestinală insuficientă (după gasrectomii, în sindromul de malabsorbție),
- deficit relativ de fier în perioadele de anabolism intens (sarcină, creșterea rapidă în copilărie și adolescență);
- pierderile mici și repetate de sânge (afecțiuni ale tractului gastrointestinal, menoragii);

Deficitul de fier în plasmă conduce la micșorarea cantității fierului în mitocondrii eritrocariocitelor din măduva osoasă. Aceasta la rândul său inhibă sinteza hemului, precum și combinarea acestuia cu globina, ceea ce conduce la diminuarea sintezei hemoglobinei și mioglobinei. Mai mult ca atât, deficitul de fier tulbură și sinteza unor enzime: catalazei,

glutationperoxidazei din eritrocite, precum și citocromilor din celulele organelor parenchimatoase.

*Manifestările hematologice* constau în scăderea conținutului de hemoglobină, instalarea hipocromiei (indicele cromatic < 0,7), microcitoză (eritrocite cu dimensiuni sub valorile normale), poikilocitoză (eritrocite de diverse forme), granulocitopenie și trombocitopenie.

*Manifestările clinice* se traduc prin simptome determinate de afectarea epiteliilor: modificări unghiale cu striatii longitudinale, stomatită angulară, glosită atrofica, gastrită atrofică, rinită atrofică, sindrom de malabsorbție intestinală care agravează carența de fier.

#### *Principiile de tratament al anemiilor feriprive*

Fierul alimentar este suficient pentru necesitățile zilnice- 1 mg la bărbați și 1- 4 mg la femei. Aportul alimentar este însă la limită în ultimile luni de sarcină și la sugari la care necesarul zilnic de fier este de circa 6 mg. Fierul administrat oral în cantități mari la adultul sănătos se absoarbe în cantități mici; în caz de deficit de fier la bolnavii cu anemie feriprivă, fierul administrat ca medicament se absoarbe în proporție de 10- 40%. Preparatele de fier sunt indicate pentru tratamentul anemiilor feriprive care se dezvoltă de cele mai multe ori în cadrul hemoragiilor cronice, gestației și în afecțiunile tractului gastro-intestinal.

Administrarea orală de preparate de fier la pacienții cu anemie feriprivă în 2- 5 zile atenuează simptomele clinice: astenia, dispneea, manifestările cutaneo- mucoase. Peste 5- 10 zile se intensifică eritropoeza, manifestându-se printr-o reticulocitoză. Cantitatea de hemoglobină poate crește cu 50% timp de o lună. Continuarea medicației timp de câteva luni permite refacerea depozitelor de fier în organism.

## ***II. Anemii prin intensificarea hemolizei***

Durata de viață a hematiilor este de circa 120 de zile. În condiții normale, procesul de eritrocitopoeză este perfect echilibrat cu procesul de eritrodieroză. Anemiile hemolitice se caracterizează prin distrucția prematură a eritrocitelor cu scurtarea duratei de viață sub 120 zile, cu stimularea compensatorie a eritropoezei și hiperplazie medulară pe seria roșie și reticulocitoză periferică.

Clasificare:

- anemii hemolitice intrinseci (ereditare);
- anemii hemolitice extrinseci (dobândite).

*Anemiile hemolitice intrinseci*- sunt determinate de un defect genetic cu afectarea:

- membranei eritrocitare (membranopatii- sferocitoza, acantocitoza, stomatocitoza);
- structurii hemoglobinei (hemoglobinopatii calitative sau cantitative- talasemia, siclemia);
- metabolismului eritocitar (enzimopatii- defici de glucoză- 6- fosfatdehidrogenază, piruvatkinază, glutatationperoxidază).

*Anemiile hemolitice extrinseci*- se produc sub acțiune asupra hematiilor a factorilor hemolizanți (agenți infecțioși, chimici, fizici, anticorpi). Mecanismele patogenetice ale hemolizei în aceste situații pot fi:

- mecanice (proteze valvulare, hipertensiune arterială malignă);
- toxice (benzel, toluen, cloroform, tetraclorură de carbon, veninuri de șerpi);
- imunologice (transfuzii de sânge incompatibil, autoanticorpi antieritrocitari).

Anemiile hemolitice dobândite apărute ca rezultat al acțiunii unor medicamente au ca mecanism formarea unor complexe imune medicament + anticorp. Medicamentul stimulează formarea de anticorpi antimedicament; complexe imune sunt absorbite pe suprafața eritrocitelor și activează complementul producând hemoliza. Anticorpii se produc atâta timp cât există antigenul în sânge. Mai frecvente sunt hemolizele după administrarea penicilinei, chinidinei, chininie, sulfamidelor, fenotiazinelor.

#### *Principiile de tratament al anemiilor hemolitice*

- 1) În scopul micșorării hemolizei este necesar de a limita acțiunea asupra organismului a factorilor nocivi care au provocat hemoliza (fizici, chimici, biologici) sau utilizarea tratamentului substitutiv cu factori, carența cărora a provocat hemoliza (glutacion, riboflavină).
- 2) Pentru prevenirea sechestrării și distrugerii eritrocitelor în splină poate fi efectuată splenectomia.
- 3) Limitarea hipoxiei și a consecințelor acesteea (transfuzii de sânge și masă eritocitară, administrarea antihipoxantelor și antioxidantelor).
- 4) Corecția echilibrului acido- bazic.
- 5) Normalizarea funcțiilor organelor și sistemelor de organe dereglate în cadrul hemolizei (sistemul cardiovascular, ficatul, rinichii).

#### *III. Anemii prin pierderi de eritrocite*

Hemoragia reprezintă extravazarea unei cantități mari de sânge, apărută în urma lezării integrității pereților vaselor sanguine și care se caracterizează, pe de o parte, printr-un complex de reacții patologice și prin reacții compensatorii ale organismului, pe de altă parte.

*Cauzele* care pot provoca hemoragia, sunt diverse:

- a) lezarea vaselor sanguine ca rezultat al traumelor, intervențiilor chirurgicale etc;
- b) mărirea permeabilității vaselor microcirculatorii, de ex., în hipoavitaminoza C, boala actinică;
- c) micșorarea coagulabilității sângelui etc.

*Patogenia* perturbării funcțiilor organismului în hemoragie, mai cu seamă în cea acută, cuprinde diverse verigi și factori patogenetici legați în lanț de tip cauză – efect, declanșând o constelație de simptome clinice intercalate cu diverse procese patologice și reacții compensatorii.

După o hemoragie acută cu pierderi mari de sânge are loc scăderea bruscă a presiunii arteriale – *colapsul*, care la rândul său include un șir de procese patologice cu mult mai importate decât pierderea numărului de eritrocite (*anemia*).

Reacțiile compensatorii.

*Compensarea cardiovasculară* începe chiar în primele secunde după hemoragie prin includerea reacțiilor compensatorii cardiovasculare orientate spre intensificarea activității cardiace și modificarea tonusului și calibrului arteriolelor. Stimularea activității cardiace este declanșată de hipoxia mixtă, care conduce la activarea sistemului simpatoadrenal, fapt ce determină apariția tahicardiei, creșterea volumului sistolic și debitului cardiac. Scăderea presiunii oxigenului în sânge excită centrul respirator, provocând respirația profundă și accelerată. Acumularea în surplus a metaboliților vasoactivi, cum ar fi adenzina, prostaciclina, kininele, conduc la dilatarea vaselor microcirculatorii (*arteriolelor*) în organele de importanță vitală – creier și cord, astfel mărind în aceste organe afluxul de sânge.

Concomitent, are loc și constricția vaselor arteriale din țesutul subcutanat, rinichi, organelle cavității peritoneale și mușchi, fapt ce determină o concordanță adecvată dintre volumul sângelui circulant și volumul patului vascular, menținând astfel nivelul necesar al hemodimamicii centrale în faza incipientă a hemoragiei.

*Compensare hidrică.* Micșorarea volumului sângelui circulant conduce la hidropenie, iar aceasta, la rândul său, determină excitarea volumreceptorilor soldată cu hipersecreția de

aldosteron și reținerea ionilor de Na. Hiperosmoza determină excitarea osmoreceptorilor hipotalamici și stimularea secreției de ADH, urmată de efecte antidiuretice compensatoare, în vederea restabilirii volemiei.

Astfel, lanțul patogenetic al compensării hidrice în hemoragia acută (la a 2–3-a zi după hemoragie) contribuie la restabilirea volumului sângelui circulant, instalându-se o normovolemie oligocitemică.

*Compensarea proteică.* În faza compensării hidrice volumul sângelui circulant este restabilit pe seama lichidului interstițial, cantitatea de proteine în sângele periferic fiind diminuată, fapt, ce conduce la sporirea proteinsintezei în ficat.

*Compensarea medulară.* Hipoxia mixtă apărută în hemoragia acută conduce la stimularea sintezei eritropoietinei, care are loc în diferite celule ale nefronului, în ficat și splină cu sporirea proliferării și maturizării celulelor hematopoietice, mai cu seamă a eritrocitopoiezei.

*Anemia posthemoragică acută* apare în urma pierderii unei cantități mari de sânge ca rezultat al traumelor, intervențiilor chirurgicale însoțite de lezarea integrității pereților vaselor sanguine. Se caracterizează printr-un complex interdependent de reacții patologice și compensatoare ale organismului.

În primele 24 ore după hemoragia acută se instalează o *hipovolemie normocitemică*, numărul de eritrocite și nivelul hemoglobinei (Hb) într-o unitate volumetrică de sânge fiind în limitele valorilor normale, deoarece se produce o pierdere proporțională atât a plasmei, cât și a elementelor figurate ale sângelui.

La a 2–3-a zi după sângerarea acută se constată micșorarea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge, Hb și hematocritului (Ht), dar indicele de culoare rămâne neschimbat, deoarece în sângele periferic circulă eritrocitele mature, eliberate din depozite. Hipovolemia conduce la micșorarea presiunii arteriale, iar pierderea de hematii – la apariția hipoxiei anemice, care la rândul său conduce la includerea reacțiilor compensatorii. Volumul sângelui circulant este restabilit prin mecanismul compensator – pătrunderea lichidului din țesuturi în vasele sanguine, contribuind la instalarea hipovolemiei oligocitemice.

La a 4–5 zi după sângerarea acută se constată eritrocitopenie, reducerea nivelului de Hb, hematocritului, indicelui de culoare (mai jos de 0,85) și eritrocite hipocrome (hipocromia), reflectând prevalarea procesului de proliferae a hematiilor față de cel al sintezei hemoglobinei.



La a 6-a zi după sângerare în sângele periferic se constată creșterea numărului de eritrocite policromatofile, reticulocite (*reticulocitoza*), metamielocite și leucocite nesegmentate, fapt ce denotă instalarea compensației medulare. Se presupune că numărul de hematii pierdute poate fi restabilit de măduva osoasă în timp de 30–35 zile.

#### *Anemia posthemoragică cronică*

Anemia posthemoragică cronică este rezultatul unor sângerări neînsemnate dar repetate. Se atestă în ulcerații gastrice sau duodenale, într-un șir de afecțiuni ca: polipii intestinali, dismenoree, hemoroizi, etc. În aceste situații organismul pierde cantități de fier mai mari față de cele, ce pot fi restituite cu hrana. La început, anemia este compensată, iar ulterior, dacă persistă un timp îndelungat rezervele de fier în organism sunt epuizate, ceea ce conduce la apariția anemiei fierodeficitare cu hipocromie și microcitoză eritrocitară, cu hipoplazia sau aplazia măduvei osoase.

#### *Principiile și metodele de tratament al stărilor hemoragice*

Măsurile terapeutice în cadrul hemoragiilor au ca scop sistarea pierderilor de sânge și înlăturarea consecințelor acestora. În atingerea acestui scop se efectuează:

- oprirea hemoragiei prin metodă mecanică (cu ajutorul garoului), și prin aplicarea hemostaticelor locale (substanțe vasoconstrictoare-adrenalina), substanțe biologice care se comportă ca factori ai coagulării (tromboplastina, trombina);
- restabilirea volumului de sânge circulant (transfuzii de sânge și substituenți sanguini);
- restabilirea echilibrului hidric, ionic și proteic;
- restabilirea echilibrului acido-bazic;
- tratamentul simptomatic direcționat spre înlăturarea consecințelor hemoragiei și a hipoxiei (restabilirea funcțiilor aparatului cardio-vascular, respirator, ficatului, rinichilor).

#### *Procese patologice și schimbările reactive în sistemul leucocitar*

Leucocitele sunt elemente figurate cu morfologie diferită, implicate în procesele de apărare a organismului (fagocitoză și imunitate specifică). Cele două funcții majore ale leucocitelor sunt realizate în grade diferite de toate cele 5 tipuri de leucocite:

- granulocite (polimorfonucleare) neutrofile;
- granulocite (polimorfonucleare) eozinofile;
- granulocite (polimorfonucleare) bazofile;

- monocite;
- limfocite.

Modificările cantitative ale leucocitelor sunt exprimate prin *leucocitoze și leucopenii*.

#### *Leucocitozele*

*Leucocitozele* reprezintă creșterea numărului de leucocite într-o unitate volumetrică de sânge peste limita maximă normală (N- 4.000- 9.000 leucocite/ $\mu$ L).

Leucocitoza apare ca o reacție temporară a sistemului hematopoietic la acțiunea diverșilor factori etiologici: fizici, chimici, biologici. Deosebim leucocitoze fiziologice și patologice.

*Leucocitozele fiziologice* se constată în condiții fiziologice, de exemplu, la nou-născuți, gravide, după efort fizic mare, îngerarea alimentelor etc.

*Leucocitozele patologice* pot fi de origine *inflamatorie* (de exemplu, apărută în meningită, scarlatină, pneumonie etc.), *toxică exogenă* - în intoxicații cu benzol, anilină), *toxică endogenă* - în uremie, coma diabetică etc., *posthemoragică* - apărută după sângerările acute.

Neutrofilele constituie majoritatea leucocitelor sanguine circulante (65%-75%). Granulele neutrofilelor conțin enzime bactericide (mieloperoxidază și lizozim), enzime proteolitice (elastaza, proteaza), hidrolaze acide (catepsine,  $\beta$ - glicuronidază).

*Leucocitozele neutrofile* (neutrofilia) - creșterea numărului de neutrofile în sângele periferic în cifre absolute peste limita valorilor normale (6000 - 6500 /  $\mu$ L), constituind în hemogramă peste 75% din numărul total al leucocitelor.

Neutrofilia se constată în intoxicații de origine endogenă, procese inflamatorii acute, hipoxie, infarct miocardic, pneumonie, scarlatină, difterie etc.

#### *Leucopenii.*

*Neutropenia* - micșorarea numărului absolut de neutrofile în sângele periferic mai jos de 2000 neutrofile/  $\mu$ L sânge.

*Neutropenia* poate surveni ca rezultat al:

- a) reprimării granulocitopoiezei;
- b) lizei neutrofilelor în patul vascular;
- c) redistribuției neutrofilelor în diferite sectoare ale organismului cu stocarea lor în depozite.

*Agranulocitoza* reprezintă un sindrom hematologic caracterizat prin micșorarea considerabilă sau lipsa leucocitelor granulate în sângele periferic. Agranulocitoza poate fi primară, de exemplu, în anemia aplazică sau poate apărea secundar, la acțiunea mielotoxică a unor preparate medicamentoase – citostatice antimetabolice și antibioticele, care oprimă activitatea proliferativă în seria granulocitară cu apariția unei granulocitopenii grave, uneori asociate cu trombocitopenie și anemie. În apariția agranulocitozei pot interveni și unele mecanisme imune cu formarea de anticorpi antileucocitari (aglutinine, lizine). Unele medicamente (sulfamidele) formează complexe antigen-anticorp pe membrana leucocitelor cu distrugerea ulterioară a acestora.

Granulocitele eozinofile reprezintă 5% din leucocitele circulante și posedă un bogat echipament enzimatic (arilsulfataza, proteine cationice, peroxidaza) cu rol în imunitatea antiparazitară. În reacțiile alergice eozinofilele sunt specializate în înglobarea complexelor antigen- anticorp.

*Leucocitoza eozinofilă* reprezintă o creștere a numărului de eozinofile peste 700 /mm<sup>3</sup>.

Cauzele leucocitozei eozinofile sunt: bolile alergice (astm bronșic, urticaria, febra de fân, boala serului), bolile parazitare (trichineloză, echinococoza), insuficiența suprarenalelor, infarctul miocardic, leucoza mieloidă cronică, *policitemia vera*.

*Eozinopenia*- micșorarea numărului absolut de eozinofile în sângele periferic mai jos de valorile minime 80–100/ μL. Eozinopenia poate fi constatată în stările de hipercorticism, stres, la eforturi fizice mari și după administrarea terapeutică a corticosteroizilor care au capacitatea de a inhiba maturizarea eozinofilelor în măduva osoasă.

*Granulocitele bazofile* sunt cele mai puține granulocite, constituind doar 0,5% -1,5% în formula leucocitară a sângelui periferic. Bazofilele mature din țesuturi se numesc mastocite. Granulațiile bazofile conțin histamină și heparină.

*Leucocitoza bazofilă* reprezintă creșterea numărului de bazofile din sânge peste 150/μL. Bazofilia însoțește de obicei leucoza mieloidă cronică, *policitemia vera*, anemia pernicioasă, hipotireoză, diabetul zaharat, hepatita acută (perioada icterică) etc.

Scăderea numărului de bazofile nu are nici o semnificație diagnostică.

*Limfocitele* sunt elementele- cheie ale imunității. Din punct de vedere funcțional imunitatea se clasifică: imunitate celulară și umorală. Imunitatea celulară este realizată de limfocitele T iar imunitatea umorală este asigurată de limfocitele B.

În formula leucocitară se determină 25%- 35% de limfocite.

*Limfocitoza* reprezintă creșterea numărului de limfocite peste limitele valorilor maxime – 3000/  $\mu\text{L}$ , fiind denumită și limfocitoză absolută.

*Limfocitoza absolută primară* cu valori maxime a numărului de limfocite este întâlnită constant în leziunile neoplazice ale seriei limfoide - leucoza limfoidă cronică, limfoamele non Hodgkiniene și Hodgkiniene, în care paralel cu modificările cantitative ale limfocitelor se constată și atipismul celular al acestora.

*Limfocitoza absolută secundară (reactivă)* se poate constata în infecții virale (de ex., în mononucleoza infecțioasă, tusea convulsivă), în care limfocitoza este asociată cu monocitoza. O limfocitoză reactivă moderată se observă și în alte boli infecțioase virale acute (de ex., în parotidita epidemică, varicelă, rubeolă, rujeolă etc.), în bolile infecțioase cronice (tuberculoză, toxoplasmoză, bruceloză, sifilis și a.), în unele tulburări de metabolism (rahitism, hipertiroidie).

*Limfocitoza relativă sau falsă* o numim în cazul în care numărul total de leucocite este micșorat în timp ce valoarea procentuală a limfocitelor în formula leucocitară crește pe seama micșorării valorii procentuale a altor leucocite, de exemplu, a neutrofilelor. Numărul absolut de limfocite nu depășește 3000 limfocite/  $\mu\text{L}$ .

Limfocitoza relativă se constată în afecțiunile însoțite de neutropenie, agranulocitoză, în bolile virotice, febra tifoidă.

*Limfocitopenia* reprezintă scăderea numărului absolut de limfocite mai puțin de 1500/  $\mu\text{L}$ .

Cauzele limfopeniei sunt: stările stresorii, tuberculoza miliară, uremia cronică, hipotiroidism, după tratament cu corticoizi sau raze X.

*Monocitele* sunt cele mai mari celule sanguine și constituie 3%- 8% din totalul leucocitelor circulante. Monocitele au o mare capacitate de fagocitoză.

*Monocitoza* reprezintă creșterea numărului absolut de monocite peste 800/  $\mu\text{L}$ . Monocitoza este întâlnită frecvent în diverse neoplazii specifice (leucemiile monocitare și mielomonocitare), în bolile mieloproliferative cronice (trombocitemia esențială, *policitemia vera*, metaplazia mieloidă etc.). Monocitoza se constată în infecțiile granulomatoase (tuberculoza și bruceloză), listerioza, febră tifoidă și paratifoidă, luesul, infestarea cu protozoare etc. Monocitoză moderată se constată la pacienții cu lupus eritematos diseminat,

precum și în unele boli ale tractului gastrointestinal și ficatului (colita ulceroasă, enterita regională, colita granulomatoasă, ciroza etc.).

*Monocitopenia* reprezintă micșorarea numărului de monocite mai jos de valorile minime 270 / $\mu$ L. Se întâlnește în aplazia medulară, în unele leucemii, precum și la pacienții tratați cu glucocorticoizi.

## ***Leucemiile***

*Leucemiile* reprezintă afecțiuni de origine tumorală a sistemului hematopoietic, având în calitate de manifestări proliferarea abundentă a țesutului hematopoietic (*hiperplazie*), pierderea capacității de diferențiere și maturizare a celulelor hematopoietice (*anaplazie*) și invadarea organelor nehematopoietice cu celule tumorale (*metaplazie*).

Clasificare după evoluție:

- Leucemii acute: o proliferarea formelor celulare imature (blastice) (tulburări de proliferare + blocarea maturării)
  - evoluție rapidă,
  - prognostic nefavorabil
- Leucemii cronice: o proliferarează elementele celulare mature (doar tulburări de proliferare)
  - evoluție mai lentă,
  - prognostic mai bun

### *Etiologia*

*Radiațiile ionizante.* Persoanele expuse timp îndelungat la doze mici de radiație (medici radiologi, persoanele expuse la accidente nucleare) se îmbolnăvesc de leucemii mai frecvent decât restul populației.

*Factori chimici.* Dintre agenții chimici, este demonstrat efectul cancerigen al compușilor organici din gudron (benzopiren); aminele aromatice, hidrocarburilor.

*Factori virali.* Virusul HTLV - Human T cell Lymphotropic Virus → LLA tip L2, virusul Epstein-Barr → LLA tip L3.

*Factori geneticii.* S-a constatat o incidență mult mai mare de îmbolnăviri de leucemii cu la persoanele cu anomalii cromozomiale (boala Down, sindromul Klinefelter, Turner), și cu defecte ereditare ale sistemului imun etc.

Manifestările clinice ale leucemiilor acute constau în triada: anemie + hemoragii + infecții.

Anemia este determinată de:

- inhibiția seriei eritrocitare
- eritropoeză inefectivă
- distrugerea eritrocitelor prin hipersplenism

Hemoragiile sunt determinate de:

- trombocitopenie prin: scăderea producției de megakariocite (datorită infiltrării măduvei), sechestrarea trombocitelor în splină
- CID (coagularea intravasculara diseminată)

Infecțiile recurente și febra apar datorită:

- scăderii capacității de apărare antimicrobiană
- eliberării de pirogeni endogeni

Alte manifestari: Anorexie, scădere ponderală, fatigabilitate, tulburari neurologice, adenopatii, hepato-splenomegalie, infiltrare cutanată, nefropatie urică, leucostaza.

### ***Tulburări cantitative și calitative trombocitare***

Modificările cantitative și calitative trombocitare sunt se manifestă prin *trombocitoză*, *trombocitopenie* sau prin alterarea funcției plachetare (*trombocitopatii*) cu număr normal de trombocite.

*Trombocitoza* reprezintă o stare caracterizată prin creșterea numărului de trombocite în sânge peste limita normală (Norma 150 000-350 000 /  $\mu\text{L}$ ).

Trombocitozele se clasifică în primare și secundare.

*Trombocitoza secundară* este cauzată de o altă afecțiune, cum ar fi: anemia cauzată de deficitul de fier, variate forme de cancer, inflamații sau infecții bacteriene, pot fi atestate în perioada premenstruală, postoperatorie (de exemplu, după extirparea splinei), în hemoragii.

*Trombocitoza primară* este o afecțiune mieloproliferativă cronică, nonreactivă. Este asociată cu proliferarea susținută a megacariocitelor care crește numărul de trombocite circulante. Trombocitoza primară este caracterizată prin numărul trombocitelor peste 600.000/microL, hiperplazia megacariocitelor, splenomegalie și evoluție clinică complicată prin episoade trombotice sau hemoragice.

*Trombocitopenia* reprezintă micșorarea numărului de trombocite.

*Etologia și patogenia.* Trombocitopenia poate să apară ca rezultat al următoarelor procese:

- a) oprimarea trombocitopoiezei (acțiunea radiației ionizante, hipo- aplazie medulară) ;
- b) distrugerii intense (lizei) a trombocitelor (acțiunea sulfamidelor, citostaticelor, chinidinei, anticorpilor antitrombocitari, virușilor);
- c) consumului exagerat de plachete (trombogeneza exagerată, sindromul coagulării intravasculare diseminate);
- d) depozitării abundente a plachetelor în splină (splenomegalie).

*Trombocitopenia* reprezintă o stare caracterizată prin dereglarea capacităților de adeziune, agregare și coagulare ale plachetelor. La baza trombocitopeniilor stau defectele stabile structurale și biochimice ale plachetelor.

Majoritatea afecțiunilor plachetare dau manifestări tipice de sângerare, peteșii multiple, mai ales la nivelul membrelor inferioare, echimoze mici diseminate în locul unui traumatism minor, sângerări la nivelul mucoaselor. Prezența sângelui în urină sau masele fecale, sângerării nazale sau gingivale, menstruații abundente, stare de oboseală, splina mărită sunt alte semne și simptome care apar odată cu scăderea trombocitelor.

#### ***Principii de tratament***

Tratamentul trombocitopeniei depinde de cauza acesteia. Dacă scăderea numărului de trombocite este cauzată de administrarea unui anumit medicament, se va încerca înlocuirea acestuia cu o altă opțiune sau renunțarea la acesta, dacă este posibil. În mod normal, transfuziile de sânge sunt soluția pentru completarea numărului de trombocite, dar sunt situații când acestea sunt inutile, deoarece afecțiunea de bază distruge trombocitele transfuzate. În cazurile ușoare de trombocitopenie, când nu există simptome sau când pacientul nu suferă de o boală cronică, tratamentul nu este necesar, dar pot fi urmate anumite recomandări în ceea ce privește regimul alimentar și stilul de viață în general. Dacă trombocitopenia este cauzată de o boală autoimună (lupus, artrită reumatoidă etc.), pot fi recomandate medicamente pentru stimularea valorilor trombocitelor, cum ar fi corticosteroizii (în cazul în care acestea nu funcționează, pot fi necesare alte preparate medicamentoase, de tipul celor imunosupresoare).

## 18. PATOLOGIA SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

*Insuficiența circulatorie* prezintă o stare caracterizată prin incapacitatea sistemului cardiovascular de a asigura nivelul necesar al irigației cu sânge a organelor și țesuturilor conform cerințelor metabolice, și nu asigură înlăturarea din țesuturi a dioxidului de carbon și altor metaboliți.

În funcție de factorul patogenetic se disting următoarele tipuri de insuficiență circulatorie:

- a) ca rezultat al insuficienței cardiace;
- b) ca rezultat al insuficienței vasculare;
- c) ca rezultat al diminuării returului de sânge venos spre inimă;
- d) mixtă (asocierea mai multor variante patogenetice)

### ***Insuficiența cardiacă***

*Insuficiența cardiacă* este o stare a cordului caracterizată prin incapacitatea acestuia de a pompa în patul vascular debitul sanguin necesar acoperirii cerințelor metabolice.

*Etiologia generală a insuficienței cardiace.*

#### *a) factori cardiaci*

-procese patologice în miocard și consecințele acestora (hipertrofie compensatorie, inflamație, distrofie, ischemie, infarct, sclerozare);

- procese patologice în endocard și consecințele acestora (defecte congenitale, inflamație, sclerozare, stenoza orificiilor, deformarea și insuficiența valvelor);

- procese patologice în pericard și consecințele acestora (pericardita, sclerozarea, calcificarea);

- procese patologice în vasele coronariene (ateroscleroză, sclerozare, stenoza, tromboză, embolie);

- procese patologice în miocardul conductor și consecințele acestora (inflamație, distrofie, ischemie, infarct, sclerozare);

#### *b) factorii extracardiaci:*

- procese patologice în sistemul nervos central (emoții negative frecvente, suprasolicitarea sistemului nervos);

- procese patologice în glandele endocrine (hipersecreția tiroidiană, suprarenaliană);



- procese patologice în sistemul sanguin (modificările volumului, compoziției și proprietăților reologice ale sângelui);

- procese patologice în aparatul respirator (inflamație, emfizem pulmonar, pneumoscleroză).

*Variantele patogenetice ale insuficienței cardiace.* În funcție de mecanismele de dezvoltare, insuficiența cardiacă poate fi grupată în:

- 1) dismetabolică ( leziuni nemijlocite ale miocardului);
- 2) hiperdinamică ( suprasolicitarea cordului prin volum sau rezistență);
- 3) mixtă.

*Leziunile nemijlocite ale miocardului* cu dereglarea funcției de contractilitate pot fi provocate de factori :

a) fizici și mecanici (trauma miocardului, acțiunea curentului electric etc.);

b) chimici, inclusiv biochimici (concentrații crescute de substanțe biologic active: adrenalina, tiroxină; doze exagerate de substanțe medicamentoase și nemedicamentoase; substanțe, ce provoacă decuplarea oxidării și fosforilării, inhibitorii enzimelor sau inhibitorii transportului transmembranar al ionilor de  $Ca^{2+}$  la nivelul cardiomiocitelor; simpaticomimeticele, blocantele transportului electronilor în lanțul respirator al enzimelor mitochondriale etc);

c) biologici (microorganisme și/sau toxinele lor, paraziții).

d) insuficiența sau lipsa factorilor necesari funcționării normale a cordului: oxigenului, substraturilor metabolice, enzimelor, vitaminelor, în majoritatea cazurilor această lipsă este consecința insuficienței coronariene.

Suprasolicitarea funcțională a cordului apare prin creșterea rezistenței, pe care trebuie să o învingă pompa (postsarcinii) sau creșterea volumului sângelui, pe care trebuie să-l pună în circulație (presarcinii). În ambele aceste cazuri, cel puțin în faza inițială contractilitatea miocardică este normală, dar sarcina la care este supus cordul depășește posibilitățile sale funcționale.

*Suprasolicitarea funcțională a cordului prin rezistență* se determină în vicii cardiace (stenoze ale orificiilor), cardiomiopatia hipertrofică obstructivă, la creșterea rezistenței periferice totale, opuse la flux (în hipertensiuni sistemice și pulmonare primitive sau secundare). În

toate aceste situații, cordul asigură circulația cu prețul dezvoltării unei presiuni mult mai crescute, care să permită depășirea obstacolului.

*Suprasolicitarea funcțională a cordului prin volum* de origine cardiacă se produce în insuficiențe valvulare, defecte septale. Cauzele extracardiace de suprasolicitare cu volum cuprind toate situațiile cu hipervolemie sau întoarcere venoasă sporită (șunturi arteriovenoase, hipertiroidie, etc).

#### *Mecanismele de compensare a deficitului funcțional cardiac*

În leziunile cardiace se includ mecanismele de compensare orientate spre menținerea debitului cardiac și asigurarea optimă a țesuturilor cu oxigen .

Se disting trei grupe de mecanisme compensatorii.

1) Mecanisme compensatorii cardiace:

a) imediate

- hiperfuncția cordului

- tahicardia

b) tardive - hipertrofia miocardului

2) Mecanisme compensatorii extracardiace:

a) imediate

-redistribuția debitului cardiac și centralizarea circulației

-scaderea afinității hemoglobinei față de oxigen în capilarele circulației mari

- hiperventilația pulmonară

b) tardive

- intensificarea eritropoiezei

- retenția hidrosalină

#### *Hipertrofia miocardului*

La supraîncărcări repetate sau de lungă durată a inimii prin volum sau rezistență, în miocard se produc modificări structurale, în urma cărora masa musculară a inimii crește – survine *hipertrofia*. Hipertrofia miocardului se produce pe seama măririi volumului fibrelor concomitent cu creșterea numărului de unități funcționale în fiecare fibră, însă numărul total al cardiomiocitelor rămâne același (Fig.18.1).

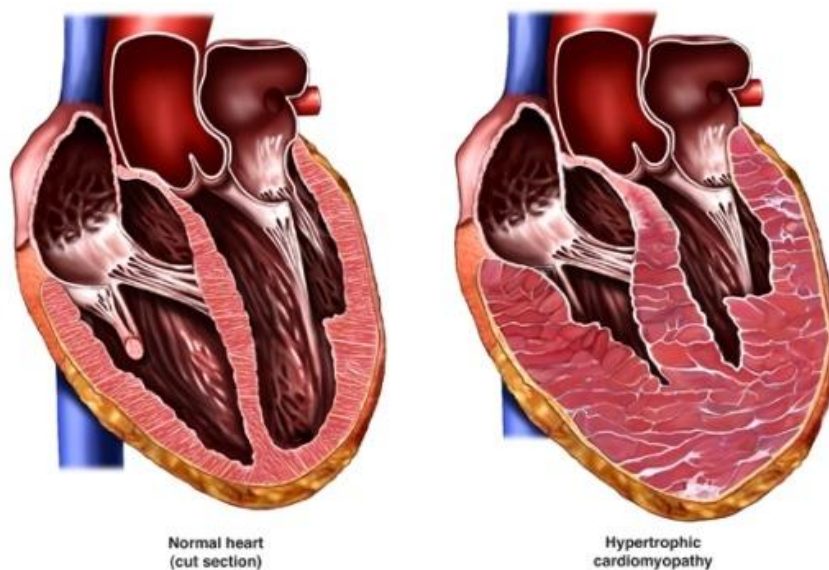


Figura 18.1. Hipertrofia miocardului.

Copyright © Nucleus Medical Media, Inc.

În dinamica modificărilor funcționale metabolice și structurale ale miocardului, în cadrul hipertrofiei compensatorii a inimii, se evidențiază trei faze principale.

1. *Faza accidentală* se dezvoltă imediat, consecutiv creșterii sarcinii. În această perioadă are loc hiperfuncția inimii nehipertrofiată. Se intensifică energogeneza, crește sinteza de ARN și, respectiv, sinteza proteică.

2. *Faza hipertrofiei încheiate și a hiperfuncției relativ stabile.* În această fază, procesul de hipertrofie este finisat. Masa miocardului e mărită cu 100-120%.

Creșterea masei fibrelor musculare nu este însoțită de o creștere adecvată a rețelei capilare coronariene. Hipertrofia face ca masa miocardică tributară fiecărui capilar să crească, din care cauză în miocardul hipertrofiat se instalează o insuficiență coronariană relativă și, respectiv, *hipoxia relativă*.

3. *Faza de epuizare treptată și cardiosclerozei progresive* se caracterizează prin schimbări metabolice și structurale profunde (deficit energetic, dezechilibru ionic- influxul ionilor de Na și H, creșterea în citoplasmă a conținutului ionilor de Ca, edem celular).

Se tulbură aparatul reglator al cordului. Epuizarea progresivă a rezervelor compensatorii conduce la apariția insuficienței cardiace cronice și a *insuficienței circulației sanguine*.

*Principiile patogenetice de tratament a insuficienței cardiace constau în :*

- stimularea contracției miocardului prin administrarea medicamentelor inotrop- pozitive;
- micșorarea presarcinei prin administrarea diureticelor care elimină excesul de apă și Na;

- micșorarea postsarcinei prin administrarea vasodilatatoarelor;
- micșorarea deficitului energetic prin administrarea preparatelor antihipoxante și antioxidante.

*Insuficiența coronariană* este o formă tipică a patologiei cardiace, ce se caracterizează prin dezechilibrul dintre necesitățile în oxigen și substrat metabolic în miocard și aportul lor cu fluxul coronar, precum și prin eliminarea inadecvată din miocard a metaboliților, ionilor, substanțelor biologice active.

*Etiologia și patogenia* insuficienței coronariene. Factorii cauzali ale insuficienței coronariene pot fi grupați în două categorii:

1) factori, ce determină dezvoltarea insuficienței coronariene absolute (adică aportul insuficient al sângelui spre miocard)- spasmul coronarian, ateroscleroza coronarelor, tromboza, embolia. Acești factori provoacă îngustarea sau obturarea completă a lumenului arterelor coronare, și implicit, o reducere considerabilă a afluxului sângelui arterial spre miocard.

2) factori, ce determină dezvoltarea *insuficienței coronariene relative*. Acești factori provoacă creșterea considerabilă a cerințelor și a utilizării în miocard a oxigenului și substratelor metabolice (efort fizic, hipercatecolaminemie, hipertireoză) care depășesc aportul acestor ingrediente prin coronare. O astfel de insuficiență coronariană poate să se dezvolte atât în cazurile arterelor coronare modificate, cât și nemodificate. Insuficiența coronariană de acest fel poate să se dezvolte pe fundalul unui aflux coronarian normal sau chiar crescut.

#### *Medicația antianginoasă*

Medicația antianginoasă poate combate dezechilibrul aport- consum de oxigen prin dilatarea coronarelor cu aprovizionarea crescută de oxigen a zonei ischemice. O altă intervenție farmacologică constă în scăderea presarcinii sau a postsarcinii. Medicamentele antianginoase sunt divizate în trei grupe majore: nitrații organici, blocante beta-adrenergice și blocante ale canalelor de calciu. Nitrații organici acționează prin vasodilatație la nivelul coronarelor și vaselor circulației sistemice, micșorând postsarcina. Blocantele beta-adrenergice scad frecvența cardiacă, respectiv micșorând consumul de oxigen al miocardului. Blocantele canalelor de calciu acționează prin vasodilatare coronariană și sistemică.

#### *Dereglările ritmului cardiac*

Dereglările de ritm sunt condiționate de perturbarea separată sau combinată a principalelor funcții ale inimii: automatismului, excitabilității, conductibilității.

Nodulul sinusal, situat în atriu drept, este *pacemaker* de gradul I (dominant), care în mod normal generează 60-80 impulsuri pe minut. Automatismul nodulului atrioventricular (*pacemaker* gr II) este de 40-60 impulsuri pe minut, iar cel al fibrelor Purkinje (*pacemaker* gr III) - 15-40 imp/min.

În mod normal, impulsul generat de nodulul sinusal se transmite atriilor și ventriculilor, producând excitația și contracția acestora și pe parcurs descărcând pacemakerii de gr. II și III. Nodulul sinusal este numit *pacemaker nomotopic*, iar orice *pacemaker* localizat în afara nodulului sinusal este numit *ectopic*. Ritmurile generate de acești *pacemakeri* sunt numite, respectiv, *nomotopic* și *ectopic*. Răspândirea normală a impulsului din nodulul sinusal și excitația atriilor și ventriculilor înregistrează pe electrocardiogramă (ECG) unde P, QRS și T obișnuite.

#### *Aritmii datorate dereglării automatismului nodulului sinusal*

*Tahicardia sinusală* se caracterizează prin creșterea frecvenței contracțiilor cardiace mai mult de 80 bătăi/minut.

#### *Cauzele.*

- 1) activația influențelor simpatice asupra inimii (în efort fizic, stres emoțional, hipotensiunea arterială acută, creșterea presiunii în atriu drept, hipertermie, febră etc.);
- 2) diminuarea influențelor sistemului nervos parasimpatic asupra inimii ;
- 3) afectarea nodulului sinusal în procese inflamatorii, ischemie, necroză (la acțiunea directă a diferitor factori infecțioși, toxici asupra nodulului sinusal).

#### *Bradycardia sinusală.*

Se manifestă prin scăderea frecvenței contracțiilor cardiace mai jos de 60 bătăi/minut (dar nu mai puțin de 30 bătăi /min), cu intervale egale. Funcția de *pacemaker* o exercită nodulul sinusal. În *bradycardie* are loc alungirea diastolei, în timp ce durata sistolei suferă modificări neînsemnate.

#### *Cauzele.*

- 1) activarea influențelor vagale asupra inimii la excitarea nucleelor sau a terminațiilor nervoase ale nervului vag, ca urmare a creșterii presiunii intracraniene în meningite, encefalite, hemoragii intracraniene, tumori și comotii cerebrale.

2) diminuarea influențelor simpatice asupra inimii (afecțiunile hipotalamusului, ale căilor eferente, ganglionilor și terminațiunilor nervoase ale sistemului nervos simpatic) sau scăderea proprietăților adrenoreactive ale inimii;

3) acțiunea nemijlocită a factorilor nocivi asupra celulelor nodulului sinusal (trauma mecanică, hemoragii, necroză, factori toxici, substanțe medicamentoase – chinina, digitalicele, colinomimeticele, opiaceele, diferiți metaboliți – bilirubina liberă, acizii biliari).

*Aritmia sinusală* se caracterizează prin generarea neuniformă a impulsurilor în nodulul sinusal și intervale inegale dintre contracțiile succesive ale inimii.

Aritmia sinusală *respiratorie* apare ca urmare a schimbărilor tonusului vagal în diferite faze ale respirației – în inspirație, frecvența crește, iar în expirație, frecvența contracțiilor cardiace scade. Această aritmie dispăre la reținerea respirației, efort fizic. E caracteristică, în special, persoanelor tinere, din care cauză astfel de aritmie se numește *aritmie respiratorie juvenilă*.

*Extrasistola* prezintă o contracție prematură a cordului sau a unor părți ale lui, suscitată de un impuls venit din focarul ectopic.

*Cauzele* apariției focarelor ectopice pot fi: procesele inflamatorii în miocard (miocardite), ischemia miocardului, dishomeostaziile electrolitice (hiperkaliemia), acidoza, intoxicațiile (nicotinică, alcoolice), tulburările endocrine (hipertiroidismul). Un efect aritmogen au și unele medicamente (digitalicele, cofeina, tiroxina) la supradozarea lor.

*Fibrilația atrială* prezintă o dereglare de ritm, în care excitația și contracția atrilor ca un tot întreg este înlocuită cu contracții frecvente neregulate și neordonate ale diferitelor fascicule musculare ale atrilor sub influența impulsurilor ectopice cu frecvența de 350-700/min.

*Fibrilația ventriculară* - reprezintă contracții fibrilatorii haotice, rapide, neregulate cu frecvență 150-500 pe minut.

*Aritmiile datorate dereglărilor de conductibilitate*

Proprietatea de a propaga impulsul o posedă toate celulele miocardului, însă în cea mai mare măsură această proprietate o posedă celulele sistemului de conducere a inimii.

*Etiologie.* Modificările funcționale sau organice în sistemul conductor cu dereglări de conductibilitate se pot produce în rezultatul acțiunii factorilor următori:

1) activării influențelor parasimpatice asupra inimii și (sau) modificării proprietăților colinoreactive ale cordului (efectul dromotrop negativ al acetilcolinei);

2) leziunilor nemijlocite ale celulelor sistemului conductor al inimii (necroză, hemoragii, traumă chirurgicală, tumori, cicatrice, extinderea excesivă a mușchiului cardiac, intoxicații cu alcool, nicotină, digitalice, chinidină, beta-adrenoblocatori, toxine bacteriene, infecții virale, hiperkaliemie).

#### *Principiile terapiei aritmiilor cardiace*

Antiaritmicele sunt medicamente utile în tratamentul aritmiilor cardiace, înlăturând dereglările automatismului și/sau conducerii impulsurilor cardiace. Antiaritmicele se clasifică:

- blocante ale canalelor de sodiu- substanțe care stabilizează membrana, limitând răspunsul la excitație, micșorează viteza depolarizării, scăzând automatismul și conducerea intracardiacă.
- blocantele beta-adrenergice, care acționează antiaritmice prin scăderea automatismului și protejarea față de stimularea catecolaminică a miocardului.
- antiaritmicele care provoacă în mod caracteristic o prelungire a repolarizării.
- blocantele canalelor calciului- inhibă procesul de depolarizare dependent de ionii de calciu (la nivelul nodului sinusal și atrioventricular).

#### *Hipertensiunea arterială (HTA) sistemică*

Hipertensiunea arterială prezintă creșterea persistentă a presiunii sistolice peste 140 și diastolice peste 90 mm Hg.

În funcție de origine, se distinge hipertensiunea primară (esențială) și hipertensiunea secundară (simptomatică). Ultima, în funcție de veriga patogenetică incipientă, se clasifică în hipertensiune endocrină, hemică, neurogenă, metabolică (hipoxică) și mixtă.

#### *Hipertensiunea arterială esențială (HTAE)*

În cazul în care se constată creșterea valorii tensiunii arteriale în lipsa unor cauze certe, se vorbește despre hipertensiunea arterială esențială (HTAE) sau primară.

*Etiologia.* Cauzele posibile ale hipertensiunii arteriale esențiale pot fi:

- suprasolicitățile psihoemoționale cronice, emoțiile repetate cu colorit negativ;
- defectele genetice ale membranelor celulare și ale pompelor ionice membranare;
- defectele genetice ale structurilor sistemului nervos vegetativ, implicate în reglarea presiunii arteriale.

Dezvoltarea HTAE este facilitată de *factorii de risc*:

- 1) masa supraponderală (la circa 1/3 de obezi se constată hipertensiune arterială);
- 2) diabetul zaharat (30-40% cazuri de diabet zaharat la vârstnici se asociază cu hipertensiune arterială);
- 3) consumul excesiv de sare de bucătărie;
- 4) hipodinamia (sedentarismul);
- 5) abuzul de alcool și de cafea .

*Patogenia HTAE.*

În mecanismele de inițiere, menținere și progresiune HTAE sunt implicați mai mulți factori patogenetici: hemodinamici, neurogeni, genetici, endocrini și umorali, reactivitatea vasculară.

*Factorii hemodinamici.* Factorii determinanți ai TA sunt: debitul cardiac, volumul sângelui circulant și rezistența vasculară totală (RVT). Deci, hipertensiunea arterială (HTA) apare în cazul în care crește simultan debitul cardiac (prin creșterea volumului sistolic și frecvenței cardiace), volumul sângelui circulant și rezistența vasculară totală sau fiecare parametru în parte.

Din factorii enumerați o deosebită importanță în creșterea TA se atribuie rezistenței vasculare totale. Creșterea rezistenței vasculare totale în HTA este determinată de mai mulți factori: stimularea simpato-adrenală, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, creșterea sensibilității vaselor la acțiunea vasoconstrictorilor, modificările structurale ale arteriolelor.

Astfel debitul cardiac crescut pe de o parte și RTV crescută pe de altă parte determină tensiune arterială crescută stabilă.

*Factorii neurogeni.* Sistemul nervos central (SNC) și în special porțiunea vegetativă a lui sunt antrenați nemijlocit în reglarea TA. Stresul emoțional de lungă durată conduce la hiperactivitatea centrilor nervoși simpatici superiori (localizați în hipotalamus), ceea ce prin stimularea alfa-1 adrenoreceptorilor fibrei musculare a vaselor produce constricția arteriolelor și creșterea rezistenței vasculare totale. Concomitent prin stimularea beta-1 receptorilor cardiaci are loc creșterea frecvenței și forței de contracție a cordului și implicit a debitului cardiac. Constricția vaselor de capacitanță conduce la creșterea întoarcerii venoase, deci, și a debitului cardiac.



*Sistemul renină-angiotensină – aldosteron* are o deosebită importanță în reglarea tensiunii arteriale și a echilibrului electrolitic, în special al  $\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$ .

Stimularea beta-receptorilor adrenergici renali antrenează hipersecreția de renină în aparatul juxtaglomerular renal, care transformă angiotensinogenul I în angiotensină II (Ag-II). Angiotensina II posedă două efecte biologice principale: acțiune vasoconstrictoare, urmată de creșterea rezistenței vasculare totale și stimularea secreției de aldosteron. Aldosteronul favorizează reabsorbția renală a  $\text{Na}^+$  și apei, ceea ce conduce la creșterea volemiei precum și la creșterea sensibilității vaselor la acțiunea agenților vasoconstrictori, accentuând astfel HTA.

Pe lângă aceste două efecte principale Ag II mai are și alte acțiuni: stimulează receptorii simpatici centrali și majorează secreția de catecolamine, stimulează hipertrofia miocitelor (inclusiv celor vasculare), crește secreția de vasopresină, contracarează acțiunea factorului natriuretic atrial, provoacă constricția arteriolei aferente, contribuind astfel la reglarea filtrării glomerulare.

*Factorii genetici.* În ultimii ani au fost descrise anomalii genetice ale mecanismelor transportului transmembranar al electroliților, în primul rând al  $\text{Na}^+$ . Acumularea de sodiu intracelular și apoi a  $\text{Ca}^{2+}$  conduce la hiperhidratarea celulelor musculare netede, îngustarea lumenului vaselor și creșterea RVT, precum și la hiperreactivitatea vaselor la stimuli presori atât umorali cât și neurogeni.

În patogenia HTAE factorii genetici se pot realiza și prin expresia patologică a genomului endotelocitelor, în rezultatul căreia se micșorează elaborarea vasodilatatorilor endogeni, produși de endotelioцитe (monoxidului de azot, prostacilinei, prostaglandinelor vasodilatatoare etc).

Un rol important în patogenia HTA are *hiperreactivitatea vasculară* – reacție vasoconstrictorie exagerată la acțiunea stimulilor normali neurogeni sau umorali în HTA se produc modificări esențiale la nivelul arterelor și arteriolelor.

*Consecințele.* În HTA crește rezistența opusă ejecției sanguine, ceea ce determină suprasolicitarea prin rezistență a ventriculului stâng. HTA favorizează aterogeneza atât la nivelul vaselor mari elastice, cât și la nivelul vaselor coronare, cerebrale și renale. Ca urmare a creșterii TA în vasele cerebrale poate surveni ruperea vaselor și hemoragie intracerebrală. Valori presionale crescute pot determina apariția edemului cerebral difuz și dezvoltarea encefalopatiei hipertensive.

*Hipertensiunile arteriale simptomatice* sunt consecințele leziunilor primare ale unor organe sau sisteme fiziologice, implicate în menținerea nivelului tensiunii arteriale sistemice.

### ***Hipertensiunea arterială secundară***

### ***Hipertensiunea arterială nefrogenă.***

Se disting două forme de HTA nefrogene:

1. Hipertensiunea renovasculară (în ischemia renală)
2. Hipertensiunea renoprivă.

### ***HTA renovasculară***

Cauza acestei HTA este hipoperfuzia renală de orice genă: compresia arterelor renale (tumoare), sau a ramurilor arterelor renale în glomerulonefrite, îngustarea sau obturarea vaselor renale de factori endovasculari.

*Patogenia.* Sub acțiunea a mai multor factori (diminuarea volumului fluxului sanguin renal, recepționată de volumoreceptorii celulelor aparatului juxtaglomerular, scăderea presiunii de perfuzie în arteriola aferentă a glomerulului renal sub 100 mmHg, scăderea vitezei de circulație a lichidului la nivelul zonei *macula densa*, diminuarea distinderii celulelor granulare - baroreceptorilor intrarenali, activarea simpatică) crește simțitor producerea reninei în celulele aparatului juxtaglomerular.

Renina transformă angiotensinogenul în angiotensina I (Ag I). Sub influența enzimei de conversie Ag I este convertită în angiotensina II (Ag II). Procesul de conversie a Ag I în Ag II are loc predominant în plămâni (circa 50% de Ag II), în plasma sanguină și interstițiul renal (circa 10-20% de Ag II).

Angiotensina II este cea mai puternică substanță vasoconstrictoare cunoscută în prezent. Efectul vasoconstrictor (hipertensiv) al Ag II se realizează prin mai multe mecanisme: constricția musculaturii netede la nivelul arteriolelor în teritoriul precapilar, activarea eliberărilor de catecolamine din terminațiunile simpatică, creșterea sensibilității vaselor sanguine la catecolamine și alte substanțe cu efect vasopresor.

La metabolizarea Ag II se formează angiotensina III (AG III) cu efect cronotrop pronunțat ceea ce conduce la creșterea frecvenței cardiace, a debitului cardiac și nivelului TA.

Pe lângă efectele enumerate Ag II stimulează sinteza și secreția aldosteronului, care potențează reabsorbția din urină primară a Na<sup>+</sup> și apei. Concentrația crescută de aldosteron sensibilizează vasele la acțiunea agenților vasoconstrictori.

Astfel aldosteronul prezintă veriga efectoare finală al cascadei sistemului funcțional integru *renină-angiotensină-aldosteron*.

Hipertensiunea arterială renoprivă

Rinichii secretă o serie de substanțe cu proprietăți vasodilatatoare, componente ale sistemului hipotensiv (depresor) al organismului, insuficiența cărora conduc la instalarea hipertensiunii arteriale.

*Cauza* HTA renoprive este reducerea parenchimului renal și secreției substanțelor cu efect hipotensiv. Reducerea parenchimului renal poate fi o consecință a extirpării unei porțiuni de rinichi, resectomiei unilaterale, necrozei rinichilor, nefrosclerozei difuze, hidronefrozei, polichistozei renale etc.

*Patogenia*. Mecanismul de dezvoltare a HTA renoprive constă în reducerea sintezei factorilor antihipertensivi – prostaglandinelor și kininogenelor.

Diminuarea efectului hipotensiv concomitent cu activarea sistemului vasopresor renal (Renină-Ag II-Aldosteron), determină prevalența sistemelor hipertensive și dezvoltarea HTA nefrogene persistente.

### ***Hipertensiunile arteriale endocrine***

Hipertensiunile arteriale endocrine (endocrinogene, hormonal dependente) în principiu se dezvoltă prin participarea a două mecanisme.

Primul mecanism se realizează prin creșterea sintezei, increției și (sau) a acțiunii hormonilor cu efect hipertensiv. Al doilea mecanism prin creșterea sensibilității vaselor și cordului la acțiunea acestor hormoni. Primul mecanism conduce la formarea HTA, iar al doilea - la "conservarea", stabilizarea nivelului crescut al TA în hipertensiuni arteriale de altă origine, inclusiv, HTAE. În HTA cu evoluție cronică ambele mecanisme se realizează de regulă în ansamblu.

### ***HTA în endocrinopatiile suprarenaliene***

Suprarenalele prezintă organul endocrin principal, care asigură reglarea nivelului tensiunii arteriale sistemice. Toți hormonii glandelor suprarenale într-o măsură mai mare sau mai mică participă la reglarea TA, iar în patologie sunt implicați în inițierea și stabilizarea HTA.

Variantele principale ale HTA suprarenaliene sunt cele "corticosteroidiene" și cele "catecolaminice".

Grupul de HTA corticosteroidiene include hipertensiunile provocate de hiperproducerea hormonilor mineralocorticoizi și cele provocate de hiperproducerea hormonilor glucocorticoizi.

*HTA mineralocorticoidiene* sunt determinate în special de hiperproducerea aldosteronului.

*Etiologie și patogenie.* *Hiperaldosteronismul primar* în majoritatea cazurilor se datorează unei tumori hormonal active cu localizare în zona glomerulară a corticosuprarenalelor sau hiperplazia acestora (sindromul Conn). *Hiperaldosteronismul secundar* este rezultatul activării secundare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de ex. în insuficiența cardiacă, renală) sau a degradării insuficiente a aldosteronului cu acumularea acestuia (de ex., în insuficiența hepatică). Creșterea TA în hiperaldosteronism are loc predominant prin efectul renal al aldosteronului, care constă în final în hipervolemie, creșterea debitului cardiac și HTA.

***HTA prin exces de glucocorticoizi.***

*Etiologie și patogenie.* Cauza hipersecreției corticosteroidilor în majoritatea cazurilor prezintă hiperplazia sau tumoarea hormonal activă a corticosuprarenalelor ( în zona fasciculată) - corticosterom. Mecanismul de dezvoltare a HTA în hipersecreției corticosteroidilor poate fi pus în legătură cu două efecte biologice ale glucocorticoizilor:

1) glucocorticoizii activează sistemul nervos simpatic și cresc reactivitatea vasculară la acțiunea agenților vasopresori. În plus, cortizolul stimulează sinteza hepatică a angiotensinogenului, având ca consecință hiperactivitatea sistemului renină -angiotensină-aldosteron.

2) glucocorticoizii posedă și efecte de mineralocorticoizi, ceea ce determină retenția hidrosalină, creșterea volemiei și a debitului cardiac, contribuind astfel la creșterea TA.

*HTA catecolaminice* se dezvoltă în rezultatul creșterii persistente de catecolamine în sânge (adrenalina, noradrenalina),.

*Etiologie și patogenie.* Cauzele creșterii excesive a catecolaminelor în sânge de regulă sunt tumorile situate în medulosuprarenală (feocromocitom). Noradrenalina stimulează în special alfa-adrenoreceptorii și mai puțin beta-adrenoreceptorii și conduce la creșterea TA prin vasoconstricție arteriolară și creșterea rezistenței periferice totale. Adrenalina stimulează atât alfa- cât și beta-adrenoreceptorii, din care cauză se produce atât vasoconstricție, cât și creșterea lucrului inimii (pe seama efectelor cronotrop și inotrop pozitiv) cu creșterea debitului cardiac. Aceasta și determină HTA.

Rezultă deci că, în cazul în care în organism crește în special nivelul adrenalinei, HTA este predominant sistolică asociată cu tahicardie. Dacă nivelul crescut al catecolaminelor este determinat în special de noradrenalină, HTA este sistolică-diastolică, dar cu tahicardie mai puțin pronunțată .

Catecolaminele, provocând constricția arteriolelor aferente glomerulare determină (induc) scăderea presiunii de perfuzie în ele, și, implicit, activarea sistemului Renină – Angiotensină II-Aldosteron. Includerea acestui mecanism potențează HTA, contribuind la dezvoltarea HTA persistente.

### ***HTA în hipertiroidii***

*Etiologie și patogenie.* Cauza dezvoltării stărilor hipertiroidiene și consecutiv a HTA este hiperplazia sau o tumoare a tiroidei, însoțită de hiperproducerea și eliberarea în sânge a excesului de hormoni tiroidieni. Baza dezvoltării HTA în hipertiroidii o constituie efectul cardi tonic al tiroxinei (T<sub>4</sub>) și triiodtironinei (T<sub>3</sub>), care se manifestă prin creșterea marcată a debitului cardiac. Creșterea debitului cardiac se realizează prin tahicardia pronunțată (datorită efectului cronotrop pozitiv al T<sub>4</sub> și T<sub>3</sub>), care deseori ating 120-160 contracții pe minut, precum și prin majorarea volumului bătaie (datorită efectului inotrop pozitiv al hormonilor tiroidieni). În legătură cu aceasta HTA în hipertiroidii poartă un caracter hiperkinetic.

*Hipertensiunea arterială secundară* prin administrarea contraceptivelor sau a estrogenelor în perioada de menopauză se dezvoltă ca rezultat al creșterii volumului de sânge circulant condiționat de activarea sistemului renină- angiotensină II- aldosteron.

### ***Medicația antihipertensivă***

O serie de medicamente sunt capabile să scadă presiunea arterială ca urmare a micșorării debitului cardiac și/sau a scăderii rezistenței periferice. Efectul antihipertensiv se poate obține prin:

- inhibarea funcției sistemului simpatic prin acțiune centrală, paralizia farmacologică a ganglionilor simpatici, inhibarea terminațiilor simpatică periferice, blocarea alfa- și beta adrenergică;
- vasodilatație directă;
- creșterea diurezei;
- blocarea sistemului renină- angiotensină (inhibitori ai enzimei de conversie).

### ***Hipotensiunea arterială***

Hipotensiunea arterială prezintă o scădere persistentă a tensiunii arteriale sub valorile 110/65 mm Hg. În hipotensiunea arterială vasogenă scăderea persistentă a tensiunii arteriale este determinată predominant de scăderea tonusului vaselor de tip rezistiv.

*Hipotensiunea arterială fiziologică* nu se asociază cu alte devieri de la normă și este apreciată ca o variantă individuală normală a tensiunii arteriale.

*Hipotensiunea arterială patologică poate fi acută și cronică.*

*Hipotensiunea arterială patologică acută* se constată în insuficiența vasculară acută, în hipovolemii severe, la reducerea brutală a debitului cardiac.

*Insuficiența vasculară acută* se caracterizează prin prăbușirea tensiunii arteriale și venoase centrale.

*Colapsul*, șocul și coma, prezintă urgențe medicale care amenință direct viața și impune măsuri terapeutice prompte.

Colapsul poate să se dezvolte prin următoarele mecanisme patogenetice: scăderea bruscă a rezistenței vasculare totale, reducerea volumului sângelui circulant și scăderea brutală a debitului cardiac. Astfel se deosebesc: colapsul vasogen, hemoragic, cardiogen, infecțios, toxic, actinic, hipertermic, pancreatic, ortostatic, endocrin etc.

Scăderea rezistenței vasculare totale este consecința insuficienței vasculare acute.

Scăderea absolută a volemiei poate fi determinată de pierderi de sânge în hemoragii, plasmoragii (în combustii), deshidratarea organismului de orice origine (aport hidric insuficient, diaree, hiperhidroză, vomă incoercibilă, poliurie masivă)

Reducerea primară a debitului cardiac poate fi o consecință a insuficienței cardiace acute în infarct miocardic, tamponade, în unele aritmii, infecții și intoxicații grave.

#### *Principiile farmacoterapiei a colapsului*

Principiul de bază în tratamentul colapsului constă în înlăturarea cauzei. În cadrul colapsului hemoragic se oprește hemoragia, în colapsul toxic- administrarea antidoturilor și dezintoxicarea, în colapsul ortostatic –se redă bolnavului poziție orizontală. Un rol important în tratamentul colapsului revine normalizării circulației sistemice și microcirculației. Pentru suplinirea volumului sângelui circulant se practică transfuzii de sânge și administrarea substituenților sanguini. Deasemenea se administrează simpatomimetice (adrenalina) care accelerează frecvența cardiacă, cresc forța contractilă a miocardului, induc vasoconstricție cu

diminuarea fluxului sanguin la nivelul pielii și teritoriul splanhnic, intensifică circulația cerebrală, pulmonară și coronariană prin redistribuirea circulației.

## 19. PATOLOGIA RESPIRAȚIEI EXTERNE

*Sistemul respirator* reprezintă totalitatea de structuri anatomice cu funcție integrală de asigurare a organismului cu oxigen și eliminarea din organism a dioxidului de carbon. Sistemul respirator include: aparatul nervos (receptorii nervoși, căile aferente, centrul respirator, căile eferente), mușchii respiratori (intercostali interni și externi, diafragma, mușchii auxiliari), cutia toracică (vertebre, coaste, stern), pleura, plămâni (căile aeroconductive, parenchimul pulmonar), circulația sanguină pulmonară.

Funcția de bază a sistemului respirator este *respirația externă*, realizată prin câteva procese: ventilația pulmonară, schimbul de gaze alveolo-capilar, perfuzia plămânilor cu sânge și transportul gazelor spre/de la țesuturi. Utilizarea oxigenului în procesele celulare se numește *respirația internă* (respirația celulară).

Respirația externă poate fi alterată de diferite procese patologice tipice extrapulmonare și pulmonare.

Procesele patologice extrapulmonare includ procesele patologice integrale (dismetabolismele, dishomeostaziile hidrice, electrolitice, acido-bazice, dizoxiile, distermiile) și procesele patologice tipice localizate în sistemele organismului - sistemul nervos central (traumatisme, hipertensiune intracraniană, edem cerebral, ictus, tumoare, inflamație, congestie, ischemie, anoxie, modificarea excitabilității centrului respirator), sistemul glandelor endocrine (hiper- și hipotireoidism, hiper- și hipocorticism, hiper- și hipoinsulinism), sistemul cardiovascular (insuficiența circulatorie în circulația mică și mare, hipoperfuzia pulmonară, hipertensiunea pulmonară), rinichi (insuficiența renală), ficat (insuficiența hepatică), sistemul sanguin (hemoglobinopatii, anemii), aparatul musculo-scheletal (contractura și paralizia musculaturii respiratorii), pleura (hipertensiune intrapleurală, efuzie pleurală, aderențe, pneumo-, hidro- și hemotorax).

Procesele patologice pulmonare includ afecțiunile căilor respiratorii superioare (inflamație, tumoare, corpi străini, compresie, stenoza, obstrucție, cicatrizare), căilor respiratorii inferioare (inflamație, spasm, edem, stenoza), parenchimului pulmonar (inflamație,

congestie, edem, sclerozare, imbibitiie, infarct, distres respirator, distrucție cu reducerea suprafeței totale de difuzie).

### ***Etiologia și patogenia generală a dereglărilor ventilației pulmonare***

Manifestările specifice ale proceselor patologice extrapulmonare și pulmonare includ modificări ale respirației externe cu geneză *centrală* (în afecțiunile aparatului nervos), *reactivă* (răspuns la dishomeostaziile generale și procesele patologice extrapulmonare), *restrictivă* (în procesele patologice localizate în cutia toracică, mușchii respiratori, pleură, parenchimul pulmonar), *obstructivă* (în procesele patologice localizate în căile aeroconductive), *perfuzională* și de *transport* al gazelor.

*Hipoxemia* - micșorarea presiunii oxigenului în sângele arterial mai jos de 50 mm Hg. Hipoxemia intensifică ventilația pulmonară, deși într-o măsură mai mică decât hipercapnia pură sau hipercapnia în combinație cu hipoxia. Hipoxemia gravă persistentă conduce la inhibiția centrului respirator și la stopul respirator – apnea.

*Hipercapnia* - presiunea de dioxid de carbon în sângele arterial (mai sus de 46 mm Hg). Hiperapnia este rezultatul intensificării producției de dioxid de carbon sau a reducerii eliminării din organism a acestuia. Hiperapnia este cel mai puternic excitant al centrului respirator, antrenând hiperventilația, în timp ce hipocapnia rezultă hipoventilația până chiar stoparea respirației – apnee.

*Pneumotoraxul* - prezența aerului în cavitatea pleurală pătruns prin defectul peretelui cutiei toracice sau prin bronhul lezat ce comunică cu cavitatea pleurală. Comunicarea spațiului pleural cu atmosfera anihilează gradientul de presiune dintre alveole și atmosferă și reduce sau face imposibil inspirul (în pneumotoraxul bilateral).

*Pneumoscleroza* - este procesul patologic tipic caracterizat prin creșterea abundentă de țesut conjunctiv în interstițiul pulmonar – septurile interalveolare și structurile adiacente, inclusiv și vasele sanguine.

*Emfizemul pulmonar* - este o dilatare excesivă permanentă a spațiilor aeriene pulmonare distal de bronhiolele terminale. În emfizemul pulmonar are loc distrucția carcasului fibrilar a pereților alveolari cu destinderea excesivă a acestora, distrucția și micșorarea numărului total de alveole, reducerea suprafeței totale de difuzie, distensia capilarelor circulației mici.



*Atelectazia* (**gr.**, *ateles* și *ektasis* – desfacere incompletă) – diminuarea volumului, colabarea și sistarea ventilației a unei părți sau a întregului plămân. În funcție de etiologie, atelectazia se împarte în obstructivă și nonobstructivă.

*Edemul pulmonar*- acumularea excesivă a lichidului de origine vasogenă în interstițiul pulmonar sau în spațiile alveolare.

*Astmul bronșic* sau hiperreactivitatea căilor aeroconductoare reprezintă un proces inflamator cronic al căilor aeroconductoare cu rolul patogenetic predominant al celulelor – mastocite, eozinofile, T-limfocite, macrofagi, neutrofile și celule epiteliale. La persoanele susceptibile inflamația cauzează episoade recurente de dispnee, respirație jenată, tuse, în special, noaptea sau dimineața.

Patogenia astmului este complexă și include 3 componente: inflamația căilor aeroconductoare, obstrucția intermitentă și hipersensibilitatea bronhială.

*Dispneea*- este modificarea ritmului, amplitudinii și frecvenței respirației externe, concomitent cu sporirea efortului musculaturii respiratorii; dispneea este însoțită de senzația subiectivă a insuficienței de aer (lipsa satisfacției de la respirație). Dispneea poate fi permanentă, inclusiv în repaus sau doar la efort fizic.

În funcție de cauzele declanșatoare, dispneea poate fi centrală, pulmonară, extrapulmonară (cardiacă și extracardiacă).

Dispneea centrală este rezultatul modificării excitabilității centrului respirator și al interrelațiilor dintre centrul inspirator, expirator și pneumotactic. Factorii patogenetici ai dispneei pulmonare sunt mărirea rezistenței căilor aeroconductoare (obstrucția), micșorarea complianței pulmonare (restricția), hiperventilația spațiului mort, hiperventilația în caz de hipoxemie pulmonară. Patogenia dispneei cardiace rezidă în insuficiența debitului cardiac (absolută în repaus sau relativă în raport cu necesitățile metabolice crescute), hipoxemie severă în caz de șunt dreapta-stanga etc. Factorii patogenetici ai dispneei extracardiace sunt hipoxiile de orice origine (în afară de cea cardiacă), anemiile și acidoza metabolică.

Pentru toate formele de dispnee sunt caracteristice devierile compoziției gazoase a sângelui (hipoxemie, hipercapnie, acidoză).

Caracteristicile esențiale ale dispneei sunt specifice pentru fiecare formă concretă. Astfel, specifice pentru dispneea pulmonară sunt modificările rezistenței aerodinamice, ale complianței plămânilor, modificarea capacității totale și volumelor plămânilor. Dispnea

extracardiacă (în anemii de diferită etiologie) se caracterizează prin micșorarea concentrației de hemoglobină, a presiunii oxigenului în sângele arterial, mărirea conținutului de hemoglobină redusă, micșorarea pH, micșorarea bicarbonatului standard. Dispneea cardiacă este asociată de micșorarea debitului cardiac și a diferenței arterio-venoase de oxigen și dioxid de carbon.

Dispneile evoluează în formă de respirație frecventă și profundă, frecventă și superficială, profundă și rară.

*Respirația profundă și accelerată* (hiperpneea) este rezultatul sporirii excitabilității centrului respirator în hipoxemie, hipercapnie, acidoză nerrespiratorie. Apare la efort fizic, hipoxie de orice origine, stres psiho-emoțional. Hiperpneea are un caracter adaptativ sau compensator, determinat de hiperventilația alveolară, creșterea volumului respirator și a minut-volumului respirației, de ameliorarea hemodinamice în circulația mică. Hiperpneea poate conduce și la modificări dishomeostatice (hipocapnie, alcaloză respiratorie).

*Respirația frecventă superficială* (polipneea) are la bază inhibiția prematură prin feed-back a inspirului. Apare în atelectazie pulmonară, hipertensiune intrapleurală, reducția capacității vitale a plămânilor, prezența în alveole a lichidelor, pneumonie. În polipnee se instalează hipoventilația alveolară – scade volumul respirator, concomitent cu creșterea relativă a volumului spațiului mort anatomic, se micșorează minut-volumul respirației ceea ce conduce la hipoxemie. Odată cu aceasta, diminuează presiunea negativă intrapleurală, ceea ce nu favorizează returul venos spre cord. În plus, dezavantajul respirației accelerate și superficiale este majorarea efortului respirator concomitent cu scăderea randamentului, consumul ineficient de energie și, în final, aprofundarea hipoxiei.

*Respirația rară și profundă* (bradipneea) este rezultanta creșterii excitabilității centrului respirator în combinație cu inhibiția tardivă prin feed-back a inspirului. Poate apărea la mărirea rezistenței căilor aeroconductive (stenoza), în hipoxia gravă și durabilă. Respirația rară și profundă are un caracter compensator (creșterea volumului respirator menține minut – volumul respirației). Avantajul respirației profunde și rare este randamentul sporit al efortului respirator. Odată cu micșorarea amplitudinii bradipneea, conduce la micșorarea ventilației pulmonare și insuficiență respiratorie.

În dispnee se stabilește un raport modificat dintre fazele ciclului respirator cu predominarea inspirului (*dispnee inspiratorie*, de exemplu, în stenoza căilor aeroconductive superioare) sau a expirului (*dispnee expiratorie*, de exemplu, în astmul bronșic).

Un simptom caracteristic subaprovizionării organismului cu oxigen, care însoțește dispneea, este cianoza.

*Cianoza* este colorația albastrie a pielii și mucoaselor (buzelor), urechilor, unghiilor indusă de mărirea concentrației de hemoglobină redusă (neoxigenată) în sângele capilar (mai mare de 45 g/litru, ceea ce constituie cca 25% din toată hemoglobina disponibilă). De menționat că gradul cianozei depinde și de conținutul sângelui în rețeaua de capilare subpapilare. Astfel, în hipoxemia arterială asociată de eritrocitoză compensatorie cianoza este mai pronunțată, în timp ce în anemii și hemoragii cianoza este mai puțin pronunțată. Cauzele cele mai frecvente ale cianozei la copii sunt malformațiunile cardiovasculare, iar la adulți – bronșita obstructivă și emfizemul pulmonar.

#### ***Insuficiența respiratorie.***

Insuficiența respiratorie se numește sindromul apărut la om în repaus și la respirația spontană cu aer la presiunea normală atmosferică, caracterizat prin presiunea oxigenului în sângele arterial mai mică de 60 mm Hg și a dioxidului de carbon – mai mare de 46 mm Hg.

În funcție de etiologie și patogenie, insuficiența respiratorie se divide în *insuficiență respiratorie centrală, restrictivă și obstructivă*.

Insuficiența respiratorie centrală survine la afecțiuni directe ale SNC.

Insuficiența respiratorie restrictivă survine la restricția ventilației ca o consecință a proceselor patologice localizate în aparatul neuro-muscular, cutia toracică, pleură, parenchimul pulmonar. Insuficiența respiratorie obstructivă este rezultatul obstrucției căilor aeroconductive superioare sau inferioare.

În funcție de compoziția gazoasă a sângelui, insuficiența respiratorie se divide în insuficiență respiratorie *hipoxemică* (tip I) și insuficiență respiratorie *hipoxemică / hipercapnică* (tip II).

*Insuficiența respiratorie tip I* (hipoxemică) este rezultatul dereglării aportului de oxigen cu păstrarea capacității aparatului respirator de eliminare a dioxidului de carbon și se caracterizează prin hipoxemie, aportul redus de oxigen spre periferie, consumul redus de oxigen și hipoxie celulară.

Hipoxemia în insuficiența respiratorie se caracterizează prin presiunea oxigenului în sângele arterial mai mică de 60 mm Hg (normal – cca 95 mm Hg) și este o consecință directă a arterializării insuficiente a sângelui în circulația mică.

Aportul total de oxigen spre periferia circulației mari se determină prin produsul debitului cardiac și al conținutului de oxigen în sângele arterial. Ca urmare a micșorării conținutului de oxigen chiar și în condițiile hiperfuncției cordului și creșterii debitului cardiac, aportul de oxigen este redus.

Consumul oxigenului se determină prin produsul debitului cardiac și diferenței arterio-venoase de oxigen și este micșorat din cauza reducerii aportului de oxigen.

Hipoxia celulară consecutivă micșorării aportului de oxigen conduce la leziuni celulare proporționale cu penuria de oxigen și consecințele tipice (leziuni ale membranei citoplasmatică, organelor celulare, apoptoză, necdroză).

*Insuficiența respiratorie tip II* (hipoxemică / hipercapnică) se caracterizează prin dereglarea nu numai a aportului de oxigen, ci și a eliminării dioxidului de carbon. Insuficiența respiratorie tip II se caracterizează prin hipoxemie, aportul redus de oxigen spre periferie, consumul redus de oxigen, hipoxie celulară și, în plus, prin hipercapnie cu presiunea dioxidului de carbon în sângele arterial mai mare de 46 mm Hg. Acumularea dioxidului de carbon conduce la acidoză respiratorie. În acest tip de insuficiență respiratorie leziunile celulare sunt o consecință a hipoxiei și acidozei celulare.

### ***Etiologia și patogenia generală a dereglărilor difuziei alveolo-capilare.***

Din punct de vedere al etiologiei și patogeniei, pot fi evidențiate următoarele tipuri de dereglări ale difuziei pulmonare: prin îngroșarea membranei difuzionale, prin reducerea suprafeței alveolo-capilare și prin combinarea acestor mecanisme.

*Îngroșarea barierei alveolo-capilare.* Dereglarea difuziei la îngroșarea barierei alveolo-capilare cu păstrarea suprafeței totale de difuzie se observă în intoxicații inhalatoare cu afecțiunea primară a parenchimului pulmonar, edem pulmonar interstițial și alveolar, distresul respirator acut, în stadiile timpurii ale fibrozei pulmonare difuze, în pneumoconioză (silicoză, asbestoză, antracoză), pneumonite, în senilitate. În aceste cazuri se păstrează valoarea normală a capacității totale și vitale a plămânilor și rezistența vasculară pulmonară normală.

*Reducerea suprafeței totale alveolo-capilare.* Dereglările difuziei pulmonare sunt condiționate de micșorarea suprafeței de difuzie, mărirea rezistenței difuziei, reducerea capacității totale de difuzie a plămânilor. Drept consecință a dereglărilor difuziei este mărirea gradientului alveolar end-capilar de oxigen (diferența de concentrație a oxigenului în aerul alveolar și în porțiunea distală venoasă a capilarelor circulației pulmonare), ceea ce denotă difuzia insuficientă a oxigenului și sporirea adausului venos la sângele arterializat, care vine de la alveolele neefective, hipoxemia arterială, care se agravează la efort fizic.

În caz de fibroză difuză a plămânilor, suferă într-o măsură anumită întregul parenchim pulmonar. Bariera alveolo-capilară este substituită cu țesut conjunctiv, ceea ce conduce la reducerea complianței plămânilor și capacității de difuzie. Restricția micșorează, de asemenea, și capacitatea totală a patului vascular (concreșterea fibroasă a capilarelor), ceea ce conduce la hipertensiune în circulația mică și cord pulmonar cronic.

Parenchimul pulmonar posedă rezerve structurale și funcționale esențiale, din care cauză abolirea chiar și a 2/3 de parenchim pulmonar, în caz de pneumonectomie puțin dereglează capacitatea de difuzie în repaus, iar hipoxemia apare doar la efort fizic.

Dintre cauzele mai frecvente ale afectării barierei alveolo-capilare fac parte edemul pulmonar și congestia pulmonară.

Deci, dereglările difuziei alveolo-capilare au loc la afecțiunea primară a parenchimului pulmonar, cu păstrarea în faza inițială a capacităților ventilatorii și aeroconductoare ale sistemului respirator. Ulterior, la dereglările difuzionale se asociază dishomeostaziile generale gazoase și acido-bazice, care în mod secundar afectează ventilația, inițiind cercuri vicioase.

*Manifestările dereglărilor difuziei alveolo-capilare:* hipoxie respiratorie, hipercapnie, acidoză respiratorie, dispnee, hiperventilație pulmonară compensatorie.

### ***Dereglările perfuziei sanguine a plămânilor***

#### *Etiologia și patogenia generală a dereglărilor perfuziei pulmonare*

Dereglările tipice ale perfuziei pulmonare sunt hipoperfuzia și hiperperfuzia. Din cele mai importante cauze ale *hipoperfuziei* pulmonare fac parte hipovolemia, insuficiența cardiacă cu diminuarea debitului cardiac, stenoza sau obstrucția arterelor pulmonare, șuntul dreapta-stânga.

*Manifestările dereglărilor perfuziei plămânilor* sunt hipoxemia, hipoxia, hipercapnia, acidoza.

### *Priincipiile farmacoterapiei afecțiunilor aparatului respirator*

Tratamentul afecțiunilor aparatului respirator se bazează pe următoarele principii:

- tratament etiotrop- direcționat spre înlăturarea sau diminuarea acțiunii factorului nociv (antibiotice);
- tratamentul patogenetic are ca scop înlăturarea lanțurilor patogenetice a afecțiunilor respiratorii și include: administrarea preparatelor ce intensifică procesul de ventilație alveolară (analeptice, N- colinomimetice), restabilirea lumenului căilor aeroconductive , scăderea rezistenței arborelui bronhial torentului de aer prin administrarea bronholiticelor ( stimulante a beta- 2 adrenoreceptorilor, M- colinoblocantelor, bronhodilatatoarelor musculotrope); administrarea preparatelor ce contribuie la activarea mecanismelor reflexe de eliminare a secreției bronșiale.

## **20. PATOLOGIA APARATULUI DIGESTIV**

Digestia reprezintă totalitatea proceselor mecanice și chimice (enzimatice) din tractul digestiv prin care se realizează transformarea alimentelor din starea lor complexă în molecule simple și absorbabile (glucide; aminoacizi și nucleotide; acizi grași, glicerol, mono- di- și trigliceride. Absorbția digestivă reprezintă procesele de transfer ale acestor molecule din lumenul tractului digestiv, prin epiteliul mucoasei digestive, în circulația sangvină. Digestia și absorbția sunt procese fiziologice diferite dar corelate, absorbția neputându-se realiza în absența digestiei.

Fiziopatologia reglării senzoriale a digestiei

Reglarea senzorială a digestiei se face prin senzația de foame, care asigură aportul alimentar constant și periodic și care se manifestă prin necesitatea imperioasă de a consuma alimente. De cele mai multe ori, senzația de foame se asociază cu o stare de agitație și chiar durere în regiunea gastrică (crampa stomacală, contracțiile de foame sau „în gol” ale stomacului) Tulburările funcționale ale instanțelor implicate în reglarea senzațiilor de foame și sațietate pot determina modificări cantitative (polifagie, bulimie, hipo- și anorexie) și calitative (parorexie, pică, alotriofagie) ale consumului de alimente.

Comportamentul alimentar are la bază modelul homeostaziei genetice conform căruia odată cu creșterea masei grase, cresc și cantitățile de hormoni secretați de aceasta, implicate în ingestia de alimente. Creșterea în greutate apărută după o perioadă de aport alimentar

crescut determină în mod normal creșterea secreției de hormoni (leptina, insulina) responsabili de scăderea ingestiei alimentare. Semnalele hormonilor secretați la nivelul tractului gastrointestinal și țesutul adipos ajung la nivel central în nucleul arcuat al hipotalamusului (Fig.20.1.). Nucleul arcuat deține 2 tipuri distinct de neuroni care sunt reprezentați de:

- ✓ Neuronii NPY (Neuropeptide Y) și AgRP (Agouti Related Peptide)- activați de către hormonii orexigeni (ghrelina), stimulează foamea.
- ✓ Neuronii POMC (Pro-opiomelanocortin)- sunt activați de către hormonii anorexigeni (leptina și insulina), stimulează sațietatea.

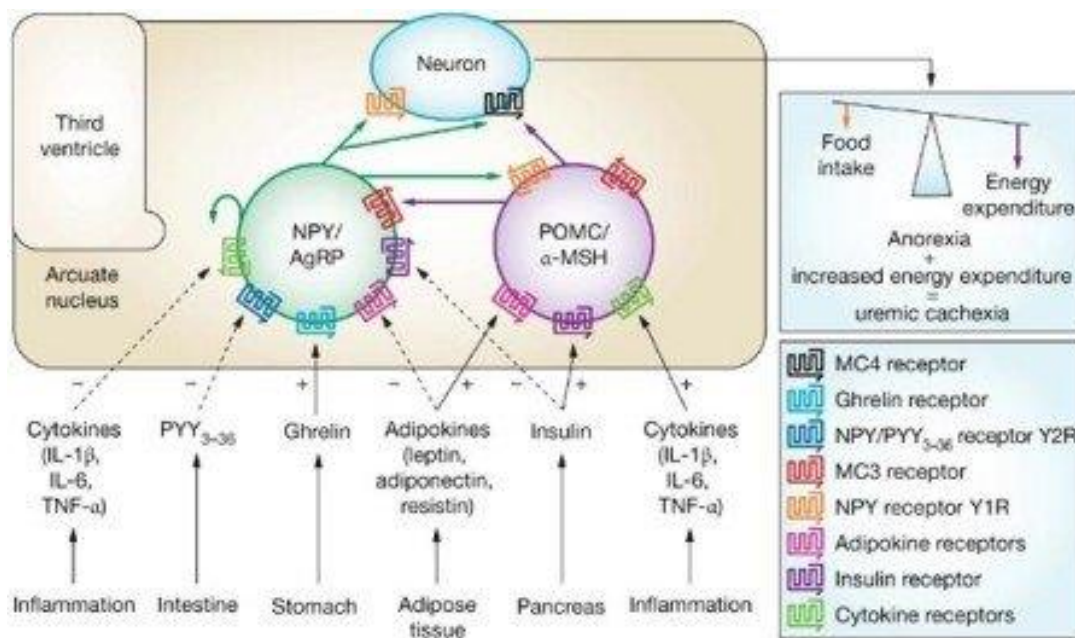


Figura 20.1. Rolul nucleului arcuat în reglarea aportului caloric.

[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2359-39972016000200152](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972016000200152)

### ***Dereglările motivației alimentare***

*Hiporexia și anorexia* – reprezintă micșorarea sau lipsa completă a poftei de mâncare.

*Etiologia.* Hipo- sau anorexia poate fi de origine neurogenă – emoții negative, situații stresante, unele boli psihice, uneori la fetițe în perioada pubertală. Din alte cauze fac parte afecțiunile hepatice, avitaminozele, dishidriile, bolile infecțioase cu reacții febrile pronunțate, hiposecreția și hipoaciditatea stomacală, hipotireoidismul. O formă particulară de anorexie se

depistează la copii în perioada neonatală din cauza suprasaturației copilului cu anumite alimente – alimentare monotonă, nerațională.

*Consecințele.* Malnutriție, pierdere în greutate, constipație, bradicardie, hipotonie arterială, scăderea temperaturii corpului, hipoproteinemie, disproteinemie, dismetabolisme. În cazul în care cauza nu este înlăturată la timp, hiporexia și, îndeosebi, anorexia provoacă dereglări metabolice brutale, uneori incompatibile cu viața.

*Hiperrexia* – poftă de mâncare exagerată ; *polifagia* - ingerare excesivă de alimente.

Se constată, în diabetul zaharat, tumori ale pancreasului endocrin (insulinom), tireotxicoză, după o perioadă de subnutriție, hiperaciditate gastrică, nevroze, neurastenii etc.

*Bulimia* (" foame de lup") este întâlnită în caz de tumori cu localizare în fosa craniană posterioară, isterie, distonii neurovegetative, distrofii alimentare, rezecția cardiei stomacului și pierderea senzației de saț. În consecință, aceste persoane în timpul mesei ingerează alimente până când apare voma esofagală.

*Parorexia* – denumită și pică sau alotriofagie, reprezintă o tulburare calitativă manifestată prin denaturarea (pervertirea) apetitului. Se manifestă prin dorința de a ingera unele substanțe nealimentare (var, cretă, cărbune etc.) ; mai frecvent este întâlnită la gravide, ceea ce, probabil, reflectă insuficiența în organism a unor minerale.

#### ***Dereglarea secreției salivare***

Timp de 24 ore, în funcție de rația alimentară, se secretă de la 500 la 1500 ml salivă, care prezintă un lichid transparent, filant prin prezența mucinei, ușor opalescent (grație fragmentelor de celule epiteliale și leucocitelor din salivă). Densitatea salivei variază, în funcție de alimentele ingerate, între 1,003–1,008 ; ea este hipotonică comparativ cu plasma sanguină. pH-ul salivei oscilează între 6 și 7, adică ușor acid. Saliva conține 99,4 % apă și 0,6 % reziduu uscat, care constă din substanțe anorganice (sărurile de potasiu și de sodiu sub formă de cloruri, bicarbonați, fosfați) – 0,2 % și substanțe organice (enzime, proteine, substanțe azotate neproteice, resturi celulare descumate din epitelii și leucocite) – 0,4 %. Dintre enzimele salivare, cea mai importantă este amilaza care acționează asupra amidonului fiert sau copt și îl descompune în dextrine cu molecule din ce în ce mai mici – amilodextrina, acrodextrina etc. Amilaza salivară este activată de ionii de clor, pH-ul optim de acțiune este de 6,8. La un pH egal cu 4,5, enzima se inactivează. Amilaza își continuă acțiunea în stomac până când bolul devine acid ( pH< 4,5).



Către proteinele salivare se referă proteinele plasmatică, imunoglobulinele, în special din clasa IgA, și IgM.

Lizozimul este o enzimă ce hidrolizează lanțurile polizaharidice ale membranei unor bacterii, ceea ce determină acțiunea bactericidă a lizozimei asupra streptococilor, stafilococilor, micrococilor, proteusului, brucelei etc.

*Hipersalivația* (sialoreea, ptialismul) – secreția abundentă de salivă peste 2 L timp de 24 ore.

După origine poate fi:

*a) fiziologică*- la ingerarea alimentelor uscate și semiuscate, la iritarea receptorilor bucali cu fum de tutun sau gumă, la copiii mici în timpul erupției dinților, la gravide, îndeosebi, când sarcina este însoțită de grețuri. Secreția salivară este intens stimulată de către colinomimetice (pilocarpină, fizostigmină);

*b) patologică*- în diferite afecțiuni ale tractului digestiv și ale glandelor anexe (leziuni gingivale și dentare, stomatite toxice provocate de intoxicații cu metale grele (Pb, Hg, Bi) sau de metaloizi (I, As), proteze dentare rău adaptate, angine, flegmoane amigdaliene, neoplasme bucale sau linguale, afecțiuni gastroduodenale (spasm cardiac, ptoza gastrică, ulcere, cancer gastric, parazitoze intestinale etc.), afecțiuni hepatice (ciroze, colecistite cronice, diskinezii biliare etc.). Hipersecreția salivară se constată și în inflamația urechii medii, însoțită de iritarea *horda timpani*. Sialoreea apare în unele afecțiuni neurologice, cum ar fi tabesul, paralizia bulbară, epilepsia, traumatismele craniene, boala Parkinson, în disfuncțiile endocrine (hipertiroidism, diabet, stări stresorice etc.)

*Consecințele.* În cazul în care pacientul înghite saliva, apar tulburări ale digestiei stomacale, din cauza neutralizării sucului gastric de către saliva cu pH ridicat. În cazul în care saliva se scurge din gură (deregări de deglutiție, paralizii bulbare, flegmoane periamigdaliene etc.), survin leziuni labiale, cutanate, uneori deshidratări cu acidoză excretorie, hipovolemii severe.

*Hiposalivația* – scăderea până la sistare completă a secreției salivare (hiposialie până la asialie), cu uscăciune consecutivă a mucoasei bucale (xerostomie). Hiposalivația poate fi:

*a) fiziologică* – la bătrâni, în legătură cu involuția glandelor salivare, în anumite stări emoționale (anxietate, frică), la ingerarea alimentelor lichide și semilichide. La unele femei în menopauză se instalează o xerostomie tranzitorie, caracterizată prin diminuarea lentă a

secreției salivare, uneori însoțită de modificări similare ale secreției lacrimale, glandele fiind nereceptive la administrarea pilocarpinei.

*b) patologică* – în deshidratări severe, transpirații abundente, diarei profuze, vomă incoercibilă, poliurie, în febră, stări cașectice etc. Edemele și pleureziile provoacă hiposalivii prin reducerea volumului lichidelor extracelulare. Parotiditele toxice exogene (intoxicații cu Pb, Hg, Cu etc.) sau toxice endogene (uremie, diabet, gută etc.), infecțioase nespecifice, sau specifice, alergice provoacă la fel hiposalivație. Stomatitele grave provoacă uneori încetarea completă a secreției salivare („achilie bucală”), același efect fiind observat și după radioterapia tumorilor cervicale, după tratamentul inițial sau postoperator al tumorilor glandelor salivare.

*Consecințele* sunt: masticăție și deglutiție anevoioasă, uscăciune în cavitatea bucală, activarea florei patogene (ca urmare a scăderii conținutului de lizozimă), gingivite, eroziuni, ulcerații bucale, candidoză, carie dentară, parotidite etc. Dereglările în formarea bolului alimentar și în deglutiție sunt urmate de leziuni faringo-esofagiene, de tulburări ale digestiei gastrice și ale tranzitului intestinal.

#### ***Dereglările secreției gastrice***

Cantitatea totală de suc gastric secretat în 24 ore este de aproximativ 1200–1500 ml, pH 0,9-1,2 cu variații dependente de dietă și alți factori ce pot influența secreția gastrică.

*Hipersecreția gastrică și hiperclorhidria* se caracterizează prin creșterea volumului și acidității gastrice. Hipersecreția gastrică, asociată cu hiperaciditatea poate fi provocată de unii componenți alimentari, care intensifică producerea gastrinei – stimulator umoral al secreției gastrice (cafeina, etanolul, sărurile de calciu, aminoacizii).

Hipergastrinemia provoacă două efecte sinergice:

- a) hiperstimularea celulelor stomacale parietale cu hipersecreție hiperacidă;
- b) majorarea numărului de celule secretoare parietale.

La rândul-i, excesul de HCl inhibă secreția de gastrină, ceea ce prezintă un mecanism protectiv contra acțiunii agresive a hiperacidității. La pH egal cu 2,0 secreția gastrinei se stopează și, totodată, sporește secreția mucusului alcalin, bogat în bicarbonați (pH 7,36), iar mucoasa gastrică absoarbe ionii de hidrogen. Refluarea în stomac a conținutul duodenal bogat în bicarbonați participă la neutralizarea clorurii de hidrogen. De menționat că acest mecanism este redus de spasmul piloric provocat de hiperaciditatea gastrică, ceea ce conduce la chimostază gastrică, pirozis, eructație, uneori vomă. În condiții de hiperaciditate gastrică,

evacuarea chimului gastric în duoden se efectuează în porții mici, însuși chimul alimentar este minuțios prelucrat mecanic și chimic, din care cauză digestia și absorbția intestinală este excesivă, reziduul solid al bolului fecal este redus ca volum și stimulează insuficient peristaltismul intestinal, ceea ce se soldează cu un tranzit intestinal lent, cu constipații frecvente.

*Hiposecreția și hipoaciditatea. Anaciditate. Aclorhidrie. Achilie.*

Aclorhidria reprezintă absența totală a HCl în sucii gastric, care este asociată de anaciditate stomacală – pH stomacal la valori neutre. Achilia stomacală reprezintă lipsa enzimelor în sucii stomacal.

Se deosebesc două forme de aclorhidrie:

- a) *aclorhidrie falsă*, ca rezultat al hipersecreției neparietale de mucus și bicarbonați, care neutralizează aciditatea stomacală;
- b) *aclorhidrie adevărată*, rezistentă la stimularea cu histamină, gastrină, insulină etc.; se depistează în distrugerile intense a masei celulare parietale ca în cadrul gastritelor atrofice, cancerului gastric difuz.

În lipsa HCl, pepsina rămâne inactivă, ceea ce face imposibilă scindarea preliminară a proteinelor în stomac, iar mai apoi scindarea și absorbția lor în intestin. În final, survine maldigestia și malabsorbția proteinelor. Anaciditatea stomacală favorizează colonizarea excesivă a tractului gastrointestinal cu floră bacteriană, inclusiv patogenă, care intensifică procesele de fermentare și putrefacție în stomac, asociate cu dereglări dispeptice esențiale. Evacuarea chimului gastric în duoden este accelerată, pilorul rămânând permanent întredeschis. Chimul gastric, insuficient prelucrat mecanic și chimic, irită mucoasa intestinală, intensifică peristaltismul intestinal, accelerând pasajul conținutului intestinal cu maldigestie, malabsorbție. Se instalează sindromul diareic cu steatoree, hipovitaminoze, dereglări metabolice, dizechilibru hidroelectrolitic, deshidratarea organismului, mai târziu, cu subnutriție, pierderea masei corporale.

*Pentru stimularea sau substituirea secrețiilor digestive se utilizează:*

- amarele, substanțe cu gust amar care stimulează reflex secreția salivară și gastrică.
- acidul clorhidric diluat – este recomandat ca tratament de substituție pentru combaterea tulburărilor dispeptice la persoanele cu aclorhidrie.

- pepsina- enzimă proteolitică din componența sucului gastric, are proprietăți de endopeptidază. Se utilizează cu scop substitutiv la pacienții cu achilie gastrică.

### *Ulcerogeneza gastrică și duodenală.*

Boala ulceroasă prezintă autodigestia mucoasei de către pepsina proprie în prezența clorurii de hidrogen, ca o consecință a dezechilibrului dintre factorii ce agrează mucoasa și factorii protectivi, cu funcție de contracarare a agresiunii.

Factorii agresivi din sucul stomacal:

- a. acidul clorhidric;
- b. infecția locală (*Helicobacter pylori*);
- c. pepsina

Ca factori agresivi exogeni pot servi preparatele antiinflamatoare nesteroidice, steroide, etanolul, nicotina etc. Nicotina și alți componenți ai fumului de țigară provoacă vasoconstricția la nivelul patului microcirculator al mucoasei gastrointestinale atenuând astfel rezistența ei la acțiunea factorilor agresivi și implicit inhibă procesele reparative. Totodată, nicotina diminuează secreția bicarbonaților de către pancreas, care de asemenea atenuază protecția mucoasei gastroduodenale față de factorii ulcerogeni.

Factorii protectivi:

- a. stratul neactiv de mucus și bicarbonați;
- b. stratul de celule epiteliale ale stomacului și duodenului, care produc activ mucină și bicarbonați;
- c. patul microcirculator al mucoasei gastroduodenale.

Stratul inactiv de mucus și bicarbonați prezintă prima linie de protecție. Aceasta este o barieră mucobicarbonică sub forma unui strat ce aderă la membrana apicală a celulelor epiteliale, are o grosime de 0,2-0,5 mm și acoperă cca 98% din suprafața internă a stomacului și duodenului. În stomac mucusul este secretat de către celulele mucipare, iar în duoden – de celulele mucipare și glandele Brunner.

Funcția esențială a mucusului este protecția mucoasei gastroduodenale prin formarea unui strat gelatinos și foarte vâscos ce împiedică retrodifuziunea ionilor de  $H^+$  în mucoasa gastrică. Mucusul are și funcția de lubrifiere a mucoasei. În plus, pe suprafața lumenală a mucusului se află un strat fin de fosfolipide, iar în stratul de mucus există micelle de fosfolipide

cu proprietăți hidrofobe, ceea ce împiedică dizolvarea factorilor alteranți și agresivi ce sunt în marea lor majoritate hidrosolubili. Sinteza de mucus este stimulată local de prostaglandinele de tip E, de colecistokinină și secretină și de inervația colinergică.

A doua linie de protecție gastrică este situată la interfața dintre membrana apicală a celulelor mucoasei gastrice și fața internă a stratului de mucus și prezintă secreția continuă a anionilor de  $\text{HCO}_3^-$ , asigurând astfel la acest nivel un pH 7 comparativ cu pH 2 în lumenul stomacului și 5 la suprafața stratului de mucus.

Secreția de ioni  $\text{HCO}_3^-$  în mucosa gastrică se efectuează de către celulele mucipare, iar în mucoasa duodenală de către celulele de înveliș. Anionul bicarbonic se formează intracelular sub acțiunea anhidrazei carbonice, care catalizează reacția dintre  $\text{CO}_2$  (produs al metabolismului local) și  $\text{H}_2\text{O}$ . Stimularea nervoasă a secreției de bicarbonat se face prin stimul vagal, iar local prin prostaglandina E și polipeptidul intestinal vasoactiv (VIP).

Linia a treia de protecție a epiteliului stomacal și a duodenului este asigurată de către patul microcirculator sanguin. Perfuzia sanguină aprovizionează celulele epiteliale cu apă, oxigen, substanțe nutritive și asigură regenerarea sistemelor tampon, fără de care celulele n-ar fi în stare să secrete  $\text{HCO}_3^-$  și mucus.

*Medicamentele antiulceroase* utilizate pentru tratamentul patogenetic combat agresiunea clorhidropeptică sau favorizează apărarea mucoasei gastroduodenale. Tratamentul bolii ulceroase presupune în primul rând, înlăturarea agenților agresivi pentru mucoasă, ca alcoolul, excesul de cafea, fumatul, abuzul de antiinflamatorii nesteroidice. Medicația antiulceroasă cuprinde administrarea substanțelor medicamentoase care:

- scad aciditatea gastrică (antacide gastrice care neutralizează acidul clorhidric din sucul gastric);
- împiedică stimularea activității celulelor parietale de către histamină, inhibă nervul vag și eliminarea de gastrină, inhibând pompa protonică responsabilă de secreția de  $\text{H}^+$  (substanțe antisecretorii);
- amplifică mecanismele protectorii ale mucoasei;
- au acțiune antibacteriană față de *Helicobacter pylori*.

### *Deregările funcției pancreasului exocrin*

În timp de 24 ore pancreasul secretă cca 1500– 4000 ml suc pancreatic incolor, apos, cu o densitatea invers proporțională debitului secretor între 1007–1012, izotonic și cu pH egal cu 7–9.

Cauzele tulburărilor secreției pancreatice sunt următoarele: rezeția gastrică cu anastomoză gastro-jejunală, insuficiența de secretină în caz de aclorhidrie, duodenite, inhibiția funcțională neurogenă a pancreasului (vagotomie, intoxicație cu atropină), leziuni alergice ale pancreasului, intoxicații cu fosfor, plumb, mercur, cobalt, infecții (tifosul abdominal, paratiful, tuberculoză); tumori pancreatice, obturarea sau compresionarea ductului pancreatic, pancreatite acute sau cronice.

#### Manifestări clinice

Simptomatologia insuficienței pancreatice exocrine este nespecifică, aceasta putând fi întâlnită și în alte afecțiuni gastro-intestinale și constă în steatoree, scădere ponderală și balonare, flatulență, diaree și disconfort abdominal. Insuficiența sucului pancreatic are un impact sever asupra digestiei lipidelor, alimentele fiind scindate doar parțial de lipaza intestinală. Cea mai mare parte a grăsimilor (60 – 80%) nu se digeră în intestin și se elimină cu masele fecale – steatoree.

Deficitul enzimelor proteolitice induce maldigestie și malabsorbție de proteine cu excreția de fibre musculare nedigerate, scade masa musculară cu emacierea organismului. Hipoproteinemia cu hipoalbuminemie poate contribui la dezvoltarea edemelor hipooncotice. Dereglarea absorbției vitaminei B<sub>12</sub> poate contribui la dezvoltarea anemiei megaloblastice.

În lipsa amilazei pancreatice devine imposibilă digerarea polizaharidelor (amidonului, glicogenului) cu prezența în masele fecale a grăuncioarelor de amidon. Insuficiența sucului pancreatic influențează consecutiv și absorbția intestinală a grăsimilor, protidelor, vitaminelor. Consecințele finale ale insuficienței pancreatice exocrine sunt maldigestia, malabsorbția și malnutriția.

*Tratamentul substitutiv* al insuficienței pancreatice exocrine constă în administrarea substituenților enzimatici- preparate enzimatic recomandate pentru substituirea fermenților digestivi din intestin (pancreatina, pancrelipaza, festal). Pancreatina administrată oral în timpul meselor poate atenua efectele dispeptice ale insuficienței pancreasului exocrin în cadrul pancreatitelor. Enzimele pancreatice administrate oral inhibă secreția pancreatică și calmează durerea la bolnavii cu pancreatită.

### ***Dereglările secreției și evacuării bilei***

Bila reprezintă un secret al ficatului de culoare aurie cu pH 7,8- 8,6, și un volum de secreție de 0,5-1,0 litri timp de 24 ore. Componentii de bază ai bilei sunt: acizii biliari, pigmentii biliari, coleserolul, sarurile anorganice. Bila contribuie la inactivarea pepsinei și neutralizarea conținutului stomacal acid. Acizii biliari emulsionează grasimile din chimul alimentar contribuind la digestia și absorbția acizilor grași, colesterolului și vitaminelor liposolubile (A, D, E, K). Bila crește tonusul și peristaltismul intestinal, manifestă acțiune bactericidă asupra florei intestinale patogene și, implicit, stopează procesele de fermentație și putrefacție în intestin.

*Hipocolia* este diminuarea, iar *acolia* – lipsa completă a bilei în duoden.

Hipocolia se instalează în caz de tulburare a proceselor de formare a bilei în ficat – hepatite infecțioase sau neinfecțioase, ciroză hepatică, dischinezia căilor biliare etc., iar acolia – în caz de stopare a trecerii bilei prin căile biliare (obturarea ductului coledoc cu calculi, helminți, stenoză cicatrizantă, compresie exterioară de către tumoarea pancreasului etc.).

În insuficiența sau lipsa bilei au loc dereglări esențiale, preponderent ale digestiei intralumenale a grăsimilor și a absorbției lor, evacuându-se cu masele fecale până la 70-80%. Bila este absolut necesară în activarea lipazei pancreatice, întreținerea mediului alcalin în duoden, asigurând astfel activitatea optimă a enzimelor digestive. În insuficiența bilei dereglează absorbția acizilor grași, proces ce necesită formarea de complexe hidrosolubile cu acizii biliari. Consecutiv se tulbură absorbția colesterolului, vitaminelor liposolubile (A, D, E, K), iar indirect, a acizilor aminați și sărurilor de calciu. În plus, are loc diminuarea peristaltismului intestinal, activarea florei patogene și a proceselor de fermentație și putrefacție, acumularea de gaze în intestin, intoxicație generală, maldigestie, malabsorbție, malnutriție. Diminuarea absorbției vitaminei K conduce la sindromul hemoragic. Hipovitaminoza A se manifestă prin uscăciunea tegumentelor și a mucoaselor. La copii, hipocolia poate favoriza dezvoltarea rahitismului.

### ***Dereglările motilității intestinului subțire***

*Diminuarea peristaltismului* intestinal este un fenomen frecvent în cadrul dereglărilor funcționale ale intestinului. Aceasta apare în legătură cu lipsa sau acțiunea insuficientă a factorilor mecanici și chimici, care întrețin peristaltismul normal. Slăbirea peristaltismului

apare în urma tulburărilor neurogene, de exemplu, în cazul scăderii excitabilității aparatului receptor al intestinului, precum și în procesele inflamatorii (mai ales, cu caracter cronic).

Atonia intestinală se manifestă clinic prin reținerea tranzitului intestinal–chimostază, intensificarea absorbției intestinale concomitent cu formarea unui conținut intestinal semiuscă, care la un tranzit foarte redus poate provoca ocluzii (ileus).

Creșterea presiunii intralumenale până la valori peste 20–40 cm col. de apă (normal 2–4 cm apă) provoacă compresia patului vascular arteriolo-capilaro-venular cu dereglări microcirculatorii și ischemice în peretele intestinal, care agravează cu mult consecințele ocluziei.

Durerea este un alt element fiziopatologic ce antrenează o serie de fenomene, care în final contribuie la apariția șocului. Sindromul dureros este continuu, violent și deosebit de pronunțat în caz de strangulare și infarct enteromezenteric, manifestat prin „abdomen acut”.

*Intensificarea peristaltismului* se produce în urma diferitelor procese inflamatorii din mucoasa intestinală, precum și în urma excitațiilor mecanice sau chimice, provocate de alimentele grosiere, incomplet digerate, de produsele de dezintegrare, de substanțe toxice. Deseori dereglările motorii apar în urma perturbării funcției sistemului nervos și a sistemului endocrin. Astfel, intensificarea peristaltismului se constată în cazul unor emoții puternice. Undele de contracții străbat pilorul și duodenul și se propagă spre intestinul gros.

Intensificarea peristaltismului accelerează deplasarea conținutului intestinal pe traseul intestinului subțire, reduce digestia și resorbția, accelerează evacuarea himusului în intestinul gros, unde se creează hiperosmolaritate cu filtrația abundantă a lichidului intravascular și în rezultat survine diareea. Diareea este provocată direct prin intensificarea peristaltismului intestinului gros de excitanții proveniți din himusul nedigerat. Prezența nutrienților în conținutul intestinului gros intensifică procesele de fermentație și de putrefacție, iar produsele acestora (indolul, scatolul, fenolul, amoniacul, metanul, hidrogenul sulfurat), concomitent cu agenții infecțioși și toxinele bacteriene produc intoxicație gastro-intestinală.

#### *Dereglările funcțiilor intestinului gros*

Diminuarea peristaltismului intestinal, indiferent de caracterul ei, conduce la constipații *atone*, ca urmare a relaxării musculaturii intestinale. Dintre consecințele hipotoniei intestinului gros fac parte constipația și meteorismul, autointoxicația intestinală.



*Meteorismul* este acumularea excesivă de gaze în intestine cu balonarea acestora. În normă, o parte din gaze pătrund în intestin împreună cu alimentele ingerate, o altă parte difundează din sânge și parțial se formează în rezultatul proceselor de fermentație și activitate vitală a microflorei intestinale – cca 500 cm<sup>3</sup> în timp de 24 ore. Meteorismul se instalează în caz de scădere a peristaltismului intestinal, intensificare a proceselor de fermentație și putrefacție cu acumulare de gaze (metan, hidrogen sulfurat, amoniac etc.). Gazele acumulate în intestin reprezintă o masă spumoasă, constituită dintr-o mulțime de vezicule mici înconjurate de mucus vâscos. Această spumă acoperă cu un strat subțire mucoasa intestinală, afectând digestia parietală, reducând activitatea enzimelor digestive, diminuând procesul de absorbție intestinală, inclusiv a apei.

#### ***Autointoxicația intestinală***

În intestine predomină flora anaerobă (*Bacterioidis* și *Bifidobacterium*) și anaerobi facultativi. *Colibacilii*, bacteriile acido-lactice, streptococii constituie cca 10% din microfloră intestinală. Concomitent cu activitatea simbiotică, flora intestinală întreține procesele de fermentație și putrefacție asociate cu eliberarea de substanțe toxice. Acizii aminați se transformă în produși toxici – hidrogen sulfurat, scatol, indol, crezol, fenol etc. Decarboxilarea aminoacizilor formează în exces amine biogene: histamină, cadaverină, putrescină. Produsele toxice parțial sunt degradate în peretele intestinal de către aminooxidaze, marea majoritate a lor se elimină cu masele fecale, iar restul, fiind absorbite în sânge, sunt supuse proceselor de detoxificare în ficat sau se elimină cu urina.

Intoxicația cu produsele toxice intestinale (autointoxicația intestinală) apare în legătură cu intensificarea proceselor de fermentație și putrefacție și suprasolicitatea funcției de detoxicare a ficatului (consumul excesiv de alimente proteice), reținerea îndelungată a maselor fecale în intestin (constipații, ileus), insuficiența funcției de detoxicare a ficatului sau incapacitatea rinichilor de a excreta substanțele toxice. În consecință, are loc autointoxicarea generală a organismului.

Autointoxicația intestinală se manifestă prin cefalee, pofta de mâncare scăzută, anemie, hipotonie arterială, reducerea rezervelor de glicogen în ficat și hipoglicemie, slăbiciune musculară, modificări distrofice în miocard, diminuarea forței de contracție a cordului, iar în cazuri severe poate surveni coma cu sfârșit letal.

#### ***Hipertonusul intestinului gros. Constipația spastică.***

*Constipațiile spastice* apar în urma spasmului îndelungat al mușchilor circulari ai peretelui intestinal, ceea ce creează un obstacol în calea tranzitului conținutului intestinal. Poate surveni în intoxicații cu săruri de plumb, mercur, unele medicamente (preparate ce conțin fier, calciu, gangliblocante etc.). Constipațiile spastice pot apărea la acțiunea unor factori psihogeni (supraîncordare psihică, depresie ș.a.). În intestin se intensifică absorbția apei, crește consistența maselor fecale. Sporește activitatea vitală a microflorei patogene, se intensifică procesele de fermentație și putrefacție, fapt ce contribuie la acumularea excesivă a produșilor toxici, care provoacă autointoxicație intestinală.

*Principiile de tratament al constipațiilor constau în:*

1. administrarea de purgative și laxative care stimulează motilitatea intestinală predominant prin acțiune locală. Efectul acestora se datorește stimulării directe a motilității intestinale, creșterii difuziunii și secreției active a apei și electroliților în lumenul intestinal, reținerii apei în intestin prin forțe hidrofile sau osmotice, lichifierii directe a maselor fecale;
2. administrarea medicamentelor prokinetice (metoclopramida) care stimulează motilitatea gastro-intestinală prin mecanism antidopaminergic și /sau colinergic;
3. administrarea medicamentelor anticolinesterazice;
4. îngerarea alimentelor cu conținut sporit de celuloză.

## **21. PATOLOGIA FICATULUI**

Ficatul reprezintă un important organ glandular al tubului digestiv cu structură și funcții complexe. Prin multitudinea de funcții, pe care le efectuează, acest viscer, pe dreptate, este denumit „laboratorul central al organismului”, ocupând un loc indispensabil în menținerea homeostaziei metabolice a organismului.

*Funcțiile digestive.* Prin intermediul sărurilor acizilor biliari, sintetizați în ficat și eliminați împreună cu bila în intestinul subțire, se produce activarea lipazei, emulsionarea, scindarea și absorbția lipidelor și vitaminelor liposolubile (A,D,E,K). Rezultă că ficatul este un organ cu funcții indispensabile în realizarea digestiei.

*Funcțiile metabolice.* În ficat are loc sinteza proteinelor serice și celor specifice (enzimelor, factorilor procesului de coagulare și fibrinoliză), sinteza glicogenului, colesterolului, lipoproteidelor, oxidarea acizilor grași și formarea de corpi cetonici, gluconeogeneza, sinteza

ureei și creatinei. Ficatul participă în menținerea echilibrului hidro-electrolitic, în metabolizarea hormonilor, acizilor și pigmentilor biliari, vitaminelor etc.

*Funcțiile excretorii.* Ficatul secretă bila, iar împreună cu bila se excretă și unii metaboliți, de exemplu, bilirubina conjugată.

*Funcțiile de depozit.* În ficat este depozitată plasma și elementele figurate ale sângelui, vitaminele (A, B, K), glucidele sub formă de glicogen, unele minerale, de exemplu, ionii de fier, zinc, cupru, mangan etc.

*Funcția antitoxică.* Ficatul efectuează biotransformarea substanțelor xenobiotice și detoxificarea diferiților metaboliți toxici, formați pe parcursul proceselor metabolice.

### ***Mecanismul formării și eliminării pigmentilor biliari***

În sistemul reticulo- histiocitar hemoglobina, eliberată din hematiile distruse, este supusă procesului de metabolizare cu formarea în cascadă a *verdoglobinei- biliverdinei- bilirubinei*. În sânge bilirubina se combină cu albumina formând un complex *albumin-bilirubină* sau *fracția neconjugată a bilirubinei*, denumită și *bilirubina liberă*. Frația liberă este solubilă în lipide și insolubilă în apă, este toxică, ușor trece bariera hematoencefalică, nu trece filtrul renal. La nivelul hepatocitului bilirubina liberă sub acțiunea enzimei UDP-glucuroniltransferazei este conjugată cu 2 molecule de acid glucuronic formând *diglucuronid bilirubină (bilirubina conjugată)*. Această fracție este solubilă în apă, ușor trece filtrul renal, dă reacția pozitivă cu diazoreactivul Erlih, este mai puțin toxică și nu trece bariera hematoencefalică.

Frația conjugată a bilirubinei pătrunde cu bila în duoden unde este supusă procesului de hidrolizare, proces catalizat de către o enzimă cunoscută sub denumirea de beta-glicuronidază bacteriană. În urma acestui proces rezultă anumiți compuși tetrapirolici incolori denumiți stercobilinogeni sau urobilinogeni. O parte de *urobilinogen* (aproximativ 20% din urobilinogenul rezultat) este absorbită în sânge și prin sistemul venei portă din nou pătrunde în ficat unde este supusă procesului de metabolizare cu formarea de *diglucuronid bilirubină* (circuitul entero-hepatic).

Cea mai mare parte a stercobilinogenului în intestinul gros este supusă procesului de oxidare (O<sub>2</sub>) cu formarea de *stercobilină* care este eliminată cu materiile fecale. O parte mai mică de stercobilinogen se absoarbe în sânge prin venele hemoroidale și este eliminată cu urină sub formă de *corpi urobilinoizi* (Fig.21.1.).

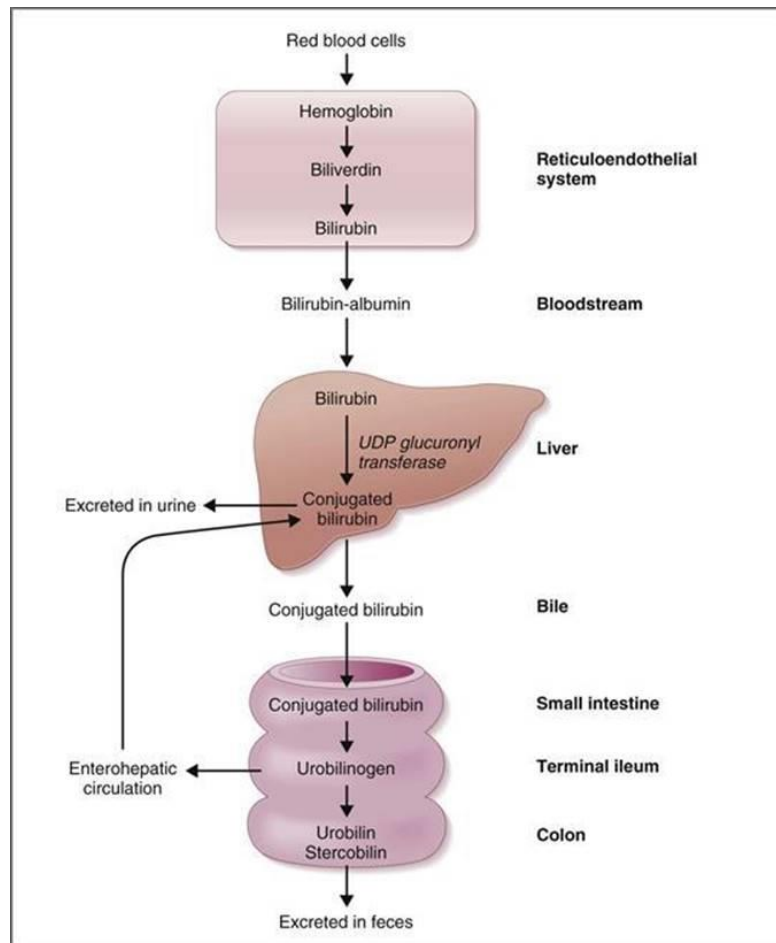


Figura 21.1. Metabolismul pigmentilor biliari

[https://ebrary.net/100234/health/urine\\_nitrite](https://ebrary.net/100234/health/urine_nitrite)

### Insuficiența hepatică

Insuficiența hepatică reprezintă sistarea unei sau mai multor funcții ale ficatului, apărută ca rezultat al lezării hepatocitelor.

Factorii etiologici, care pot conduce la apariția insuficienței hepatice sunt de origine:

a) *infecțioasă* - virușii și bacteriile (pneumocicii, streptococii, spirochetele), care provoacă leziuni ale ficatului (de exemplu, hepatita infecțioasă);

b) *toxică* – acțiunea hepatotoxică a diferitelor *substanțe chimice neorganice* (de exemplu, a fosforului, mercurului, benzolului, plumbului etc.), a *substanțelor chimice organice* (de exemplu, a derivaților alcanilor halogeni și a compușilor aromatici, a alcoolului etc.;

c) *toxico-alergică* – *acțiunea hepatotoxică a diferitor substanțe medicamentoase*. De menționat că unele medicamente (tetraciclina, grizeofulvina etc.) posedă o acțiune hepatotropă directă, alte preparate medicamentoase nu posedă acțiune lezantă directă asupra hepatocitelor, efectul patogen fiind exprimat printr-un mecanism toxico-alergic, (de exemplu, acțiunea

sulfamidelor, barbituratelor, diazepamului, oxacilinei, rifampicinei, tetraciclinei, furosemidei, spironolactonei, amidaronei, diclofenacului, indometacinei, piroxicamului, alfa-metildopa etc.);

d) *autoimună* – hepatita autoimună apărută în urma administrării parenterale a serurilor, vaccinurilor; uneori hipersensibilizarea organismului față de unele medicamente sau față de unele produse alimentare creează condiții de leziuni celulare ale țesutului hepatic prin mecanismul imun.

e) *fizică sau mecanică* – acțiunea radiației ionizante asupra hepatocitelor sau obturarea mecanică a căilor biliare cu calculi pot conduce la instalarea sindromului colestatic cu consecințe și dereglări secundare ale hepatocitelor.

g) *alimentară* – de exemplu, rația alimentară ce conține mai puțin de 8% proteine și asociată cu un deficit de cisteină sau vitamina E poate favoriza apariția procesului de infiltrație grasă a ficatului cu instalarea ulterioară a distrofiei grase a acestuia;

f) *hemodinamică* – de ex., tulburările circulației sanguine fie cu caracter local (ischemia, hiperemia venoasă), fie cu caracter general (de exemplu, insuficiența cardiovasculară) conduc la instalarea hipoxiei hepatocitelor, substituirea acestora cu țesut conjunctiv și dezvoltarea ulterioară a cirozei hepatice;

h) *endocrină* – dereglările endocrine apărute în diabetul zaharat, hipertireoză, obezitate etc. pot perturba funcțiile hepatocitelor.

#### *Dereglările funcțiilor metabolice în insuficiența hepatică*

Insuficiența hepatică poate fi considerată ca o diversitate de procese patologice tipice integrale. În această categorie de procese patologice sunt incluse dereglările metabolismului intermediar: a) proteic, b) glucidic, c) lipidic, d) hidroelectrolitic, e) vitaminic, f) hormonal, g) dereglările circulației limfatice etc.

a). *Dereglările metabolismului proteic* – este redusă sinteza albuminelor consecutiv scade presiunea oncotică a plasmei cu extravazarea lichidului și tulburări hidro- electrolitice. Aminoacidemia crescută indică afectarea celulelor hepatice cu tulburarea procesului de utilizare a aminoacizilor în procesul de sinteză a proteinelor. Tulburarea procesului de sinteză a factorilor de coagulare (protrombina, proaccelerina, proconvertina și a) contribuie la instalarea sindromului hemoragic. Un rol deosebit în patogenia insuficienței hepatice este atribuit amoniacului care nu poate fi detoxificat și utilizat în procesul de ureogeneză. Ca

rezultat crește nivelul amoniacului în sânge, care are influențe toxice asupra sistemului nervos central.

b). *Dereglările metabolismului glucidic*- se caracterizează prin tulburarea fosforilării oxidative, activarea glicolizei cu depleția hepatocitelor de glicogen. În aceste condiții acidul piruvic sub acțiunea lactatdehidrogenazei se transformă în acid lactic cu instalarea ulterioară a lactatacidozei.

c). *Dereglările metabolismului lipidic* – decuplarea fosforilării oxidative și consumul crescut de oxigen datorită ciclului Krebs accelerat, duc la vicierea beta- oxidării acizilor grași. Urmare acestor fenomene este acumularea corpurilor cetonice care nu pot fi oxidați până la CO<sub>2</sub> și H<sub>2</sub>O și astfel se instalează hipercetonemia. Se tulbură sinteza fosfolipidelor, lipoproteidelor ca rezultat se dezvoltă infiltrația și distrofia grasă a ficatului.

d). *Dereglarea metabolismului vitaminic*

În rezultatul lezării hepatocitelor, are loc dereglarea sintezei și eliminării acizilor biliari, ceea ce face dificilă absorbția lipidelor, inclusiv a vitaminelor liposolubile (A, D, E, K).

e). *Tulburări endocrine*- se dezvoltă hiperinsulinismul ca rezultat al tulburării metabolizării insulinei în ficat. Se tulbură și metabolismul hormonilor sexuali ce se manifestă la femei prin amenoree și infertilitate, la bărbați (pe fondal de alcoolism)- atrofie testiculară, scăderea concentrației de testosteron, impotență, ginecomastie cu semne de feminizare.

f). *Tulburări hematologice*- frecvent se manifestă prin anemie datorită hemoragiilor (hipocoagulare) și carenței folaților în rația alimentară (anorexie).

### ***Icterele***

*Icterus* reprezintă un complex de simptome caracterizat prin colorarea în galben a tegumentelor și mucoaselor ca rezultat al majorării cantității de bilirubină în sânge (*hiperbilirubinemie*; N- 5,1- 17,1 mmol/l).

*Clasificarea icterelor*

a) *icter prehepatic (hemolitic)*;

b) *icter hepatic*;

c) *icter posthepatic (mecanic)*.

*Icterus prehepatic* apare ca rezultat al hiperhemolizei, în toate situațiile care afectează structura eritrocitelor (forma, mărimea), la reducerea activității glutatationului (posedă

proprietăți antioxidante), în hemoglobinopatii, în anemiile hemolitice extrinseci. Deseori hemoliza exagerată este consecința hipersplenismului.

#### *Metabolismul pigmentilor biliari în icterul prehepatic*

În toate aceste condiții creșterea fluxului de bilirubină liberă spre ficat depășește capacitatea excretorie a acestuia și ca urmare, bilirubina liberă se acumulează în sânge. La nivelul intestinului subțire se formează mult urobilinogen, în intestinul gros din cantitatea mare de urobilinogen se formează stercobilinogen, materiile fecale fiind intens colorate. În urină fracția sumară de urobilinoizi (stercobilină și urobilină), este majorată pe seama stercobilinei și conferă urinei culoare întunecată.

*Icterul hepatic (parenchimos)* este determinat de alterări ale parenchimului ficatului și se întâlnește în hepatite, ciroze, neoplasme hepatice, leziuni toxice hepatice, sarcină, după administrarea unor medicamente (clorpromazină, steroizi, tetraciline etc).

#### *Metabolismul pigmentilor biliari în icterul hepatic (parenchimos)*

În cadrul icterelor hepatice are loc scăderea capacității hepatocitelor de a conjuga bilirubina liberă datorită leziunilor hepatocelulare. Bila, prin defectul structurilor ce separă sistemul biliar și cel sanguin, pătrunde în vena centrală a hepatocitului determinând colemlia. Astfel în circulația sanguină se determină hiperbilirubinemie (bilirubina liberă și conjugată). În intestinul subțire se elimină o cantitate mică de bilă, bilirubină conjugată și respectiv se formează mai puțin urobilinogen care este eliminat cu urina. În intestinul gros se determină mai puțin stercobilinogen, materiile fecale fiind slab colorate, hipocolice, apare steatoreea (eliminarea grăsimilor neasimilate cu masele fecale). În fracția sumară de urobilinoizi a urinei (stercobilină și urobilină), predomină cantitatea de urobilină dar este prezentă și o cantitate bilirubină conjugată (trece filtrul renal). Culoarea urinei este întunecată, brună.

*Icterul posthepatic (mecanic)* este determinat de obstrucția căilor biliare intra- sau extrahepatice în cadrul colelitiizei, bolilor parazitare (lamblioza), tumorilor, compresia căilor biliare de tumori ale pancreasului, prin bride postinflamatorii etc.

#### *Metabolismul pigmentilor biliari în icterul posthepatic*

Acumularea bilei în căile biliare este urmată de creșterea presiunii intrahepatice, dilatarea capilarelor biliare, ruperea și refluarea bilei în sistemul limfatic apoi în hemocirculator-colemlie. Colemlia este însoțită de hiperbilirubinemie (pe seama fracției de bilirubină conjugată). În intestinul subțire se elimină o cantitate mică de bilă, se formează puțin

urobilinogen. În intestinul gros se formează puțin stercobilinogen, materiile fecale sunt decolorate cu conținut sporit de grăsimi (steatoreea). În urină se determină bilirubină conjugată și acizi biliari, culoarea urinei fiind întunecată.

*Colestaza* reprezintă o stare patologică caracterizată prin acumularea bilei în căile biliare ca rezultat al dereglării secreției bilei. Ea poate fi primară (*colestaza intrahepatică*) și secundară (*colestaza extrahepatică*).

*Colestaza intrahepatică* este determinată de dereglarea mecanismelor biliosecretorii ale hepatocitelor.

*Colestaza extrahepatică* este cauzată de obturarea sau comprimarea căilor biliare extrahepatice.

*Colemia* reprezintă un sindrom complex determinat de pătrunderea bilei în sânge. Se caracterizează prin creșterea în sânge a concentrației tuturor constituenților bilei: acizilor biliari, bilirubinei conjugate, colesterolului, fosfolipidelor etc.

Acizii biliari, acționând asupra centrului nervului vag precum și asupra nodului sinusal, conduc la diminuarea numărului de impulsuri în nodului sinusal și la apariția bradicardiei sinusale, diminuarea debitului cardiac cu instalarea stării colaptoide (micșorarea presiunii arteriale).

Acizii biliari excită terminațiunile nervoase ale pielii ceea ce provoacă *prurita*. Ei leagă ionii de  $Ca^{++}$  ceea ce conduce la tulburarea coagulabilității sângelui.

*Coma hepatică* – reprezintă un sindrom caracterizat prin tulburări hepato-cerebrale ca rezultat al necrozei masive a parenchimului hepatic.

*Patogenia*. Manifestările clinice ale comei hepatice sunt o consecință a produșilor toxici, care acționează la nivelul celulelor organismului, în general, și al celulelor nervoase, în special. Un rol deosebit se acordă  $NH_3$  și produșilor toxici din intestin. Datorită anastomozelor porto-cavale, frecvent întâlnite în insuficiența hepatică (în special în ciroză), produșii toxici din intestin ocolesc ficatul pătrunzând direct în circulația generală și de aici în structurile celulare, inclusiv în neuroni.

*Principiile farmacoterapiei afecțiunilor hepatice*

Tratamentul afecțiunilor hepatice se bazează pe următoarele principii:

- tratamentul etiotrop- direcționat spre înlăturarea sau diminuarea acțiunii factorului nociv;



- tratamentul patogenetic- are ca scop înlăturarea lanțurilor patogenetice a afecțiunilor hepatice și include: dietoterapia, administrarea polivitaminelor, tratament de dezintoxicare, corecția echilibrului hidro-electrolitic, administrarea hepatoprotectoarelor, antioxidanțelor, preparatelor lipotrope;
- în cadrul hepatitelor virale administrarea interferonului pentru inhibarea acțiunii citopatogene a virușilor;
- în scopul micșorării agresiiei imune sunt utilizate imunodepresantele, glucocorticoizii.

## 22. PATOLOGIA RINICHIILOR

Funcția principală a rinichiului este menținerea homeostaziei mediului intern, și anume, a homeostaziei hidrice, volemice și hemocirculației, homeostaziei electrolitice (concentrația în lichide a ionilor de Na, K, Ca, Mg, Cl, fosfați), presiunii osmotice, echilibrului acidobazic (concentrația ionilor de hidrogen). Rinichii încrețea renina, chinine, eritropoietine, prostaglandine și 1-25-dihidroxicolecalciferol (1-25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>). Rinichii mențin concentrația optimă în mediul intern al metaboliților intermediari și finali.

Multiplele funcții ale rinichilor sunt efectuate de structurile specializate ale nefronului - unități morfofuncționale de bază ale rinichiului. Principalele procese prin care nefronul efectuează funcțiile homeostatice sunt filtrația glomerulară, reabsorbția canaliculară, secreția canaliculară, evacuarea urinei prin căile urinifere, secreția endocrină de substanțe biologice active.

### *Dereglările filtrației glomerulare*

Filtrația glomerulară reprezintă procesul de filtrare a lichidului din capilarele glomerulare în cavitatea capsulei Bowman prin filtrul renal. Lichidul, care se filtrează prin glomerul în capsula Bowman, este numit ultrafiltrat glomerular.

Filtrarea glomerulară este un proces fizic, determinat de interacțiunea următoarelor forțe: presiunea hidrostatică intraglomerulară, presiunea coloidosmotică din capilarele glomerulare și presiunea intracapsulară.

Rezultanta interacțiunii dinamice a celor trei forțe determină *presiunea efectivă de filtrare* (PEF), care se poate calcula după formula

$$PEF = P_h - (P_o + P_c), \text{ în care:}$$

Ph – presiunea hidrostatică în capilarele glomerulare (cca 70% din valoarea presiunii arteriale sistemice – 70–80 mmHg); Po – presiunea coloidosmotică a proteinelor plasmatică din capilarele glomerulare – cca 25 mmHg;

Pc – presiunea intracapsulară determinată de presiunea intrarenală creată de capsula fibroasă inextensibilă a organului și de presiunea ultrafiltratului (cca 10 mmHg).

Calculată astfel, presiunea efectivă de filtrare variază în limitele de 30–40 mmHg.

#### *Diminuarea filtrației glomerulare*

##### *Factorii suprarenali:*

- 1) hipotensiunea arterială sistemică;
- 2) obstruarea, compresia sau obliterarea arterelor renale (tromboză, embolie, ateroscleroză) cu micșorarea debitului sanguin renal, a presiunii intracapilare și micșorarea presiunii efective de filtrație;
- 3) hipertonusul sistemului simpatoadrenal, hipersecreția de catecolamine, hipersecreția de renină, care conduc la constricția arteriolei aferente a glomerulului renal, la scăderea presiunii intracapilare și reducerea presiunii efective de filtrație;
- 4) reducerea lumenului arteriolei aferente (boala hipertensivă, arterioscleroză) diminuează debitul sanguin glomerular, scade presiunea intracapilară și consecutiv reduce presiunea efectivă de filtrație;
- 5) mărirea presiunii coloidosmotice a sângelui (deshidratări, administrarea preparatelor proteice) reduce filtrația glomerulară prin micșorarea presiunii efective de filtrație.

##### *Factorii intrarenali:*

- 1) micșorarea masei nefronilor funcționali concomitent cu reducerea ariei de filtrare (procese inflamatoare, necroza, nefrectomia, hidronefroza);
- 2) cauze intraglomerulare ce reduc debitul sanguin glomerular (proliferarea endoteliului capilarelor și celulelor mezangiale cu îngustarea lumenului vaselor);
- 3) sclerozarea glomerulilor și excluderea acestora din procesul de filtrație;
- 4) îngroșarea membranelor bazale ca rezultat al precipitării complexelor imune, ceea ce împiedică filtrația;
- 5) în bolile colagenice sistemice, vasculite generalizate.

##### *Factori subrenali:*

- 1) nefrolitiaza;

- 2) obstrucția sau strictura ureterelor și a uretrei;
- 3) hipertrofia prostatei.

Consecințele finale ale scăderii filtrației este oliguria (oliguria critică, incompatibilă cu viața, este diminuarea cantității de urină eliminată sub 400 ml în 24 ore), dishomeostaziile generale (hiperhidratarea, hipernatriemia, hiperkaliemia, acidoza, hiperazotemia).

#### *Creșterea filtrației glomerulare*

Cauzele posibile ale sporirii filtrației glomerulare sunt:

- 1) dilatarea arteriolei aferente, ceea ce conduce la creșterea presiunii intracapilare, a presiunii efective de filtrație și sporește cantitatea de filtrat (de exemplu, în stadiul de ridicare a temperaturii în febră);
- 2) constricția arteriolei eferente, concomitent cu tonusul normal al arteriolei aferente, ceea ce conduce la creșterea presiunii intracapilare (la administrarea dozelor mici de adrenalină, în stadiul incipient al bolii hipertensive);
- 3) sporirea presiunii arteriale sistemice peste valoarea de 200 mmHg, ceea ce depășește limita de autoreglare a presiunii în capilarele glomerulare și conduce la sporirea proporțională a volumului filtratului glomerular și a cantității de urină eliminată;
- 4) hipoproteinemia absolută (inaniție, insuficiență hepatică, proteiunurie masivă) sau relativă (hiperhidratări, resorbția edemelor) cu scăderea consecutivă a presiunii coloidosmotice a sângelui și, respectiv, cu majorarea presiunii efective de filtrație.

Consecința finală a sporirii filtrației glomerulare poate fi (în funcție de reabsorbția canaliculară) poliuria, care, la rândul-i, conduce la deshidratare și dishomeostazii electrolitice.

#### *Modificările calitative ale filtratului glomerular*

*Proteinuria glomerulară.* Proteinele din urina primară sunt de origine plasmatică și sunt determinate de creșterea permeabilității filtrului renal ca o consecință a proceselor alterative, inflamatorii sau degenerative (nefropatii glomerulare), a hipoxiei nefronului (insuficiență cardiocirculatorie, compresia rinichiului sau torsiunea pediculului renal).

*Hematuria* poate fi provocată de numeroase afecțiuni generale (boli infecțioase acute și cronice, insuficiență hepatică, colagenoze, avitaminoze), afecțiuni renale (nefrite acute și cronice, nefrolitiaza, nefrocalcinoza, oxaloza, tuberculoza, hidronefroza, infarctul renal, traumatisme lombare), afecțiuni ale căilor urinare (litiata vezicouretrală, tumori maligne și benigne, polipi vezicali, malformații vezicouretrale etc).

*Leucocyturia* este un semn general al afecțiunilor renale și al tractului urinar, fiind întâlnită mai frecvent în infecția căilor urinare și mai rar în procesele degenerative renale sau în glomerulonefrite. Leucocyturia mai mare de 100 în câmpul de vedere al microscopului se numește *piurie*.

#### ***Dereglările reabsorbției canaliculare***

Tulburarea reabsorbției apei în tubii proximali poate fi rezultatul conținutului sporit de substanțe osmotice nereabsorbite, ceea ce condiționează o diureză osmotică (diabetul zaharat, la administrarea diureticelor osmotice ca ureea, manitolul sau a furosemidului, care inhibă reabsorbția ionilor de Na). Reducerea reabsorbției apei în tubii distali și colectori e determinată de insuficiența hormonului antidiuretic, distrofia epitelului tubular și inreceptivitatea la acest hormon (diabetul insipid). Deoarece tubii colectori trec prin stratul medular al rinichiului, patologia interstițială (amiloidoza, scleroza renală) va conduce la tulburarea reabsorbției apei.

Tulburarea reabsorbției  $\text{Na}^+$  este cauzată de insuficiența de aldosteron sau de blocarea acțiunii aldosteronului de către inhibitori (aldacton). O mare cantitate de ioni de Na se pierde în cadrul alterării sau atrofiei epitelului tubular, ceea ce va conduce la deshidratări. Dereglarea reabsorbției ionilor de sodiu și a bicarbonaților se atestă în cadrul tulburărilor proceselor de acido și amoniogeneză la nivelul epitelului tubular, ceea ce va conduce la instalarea acidozei. În aceste cazuri, incapacitatea rinichilor de a reabsorbi ionii de Na se traduce prin dishomeostazii osmotice, hidrice și acido-bazice.

*Proteinuriile* tubulare se explică prin scăderea reabsorbției tubulare a proteinelor filtrate glomerular, ca o consecință a inflamației, distrofiei (amiloidoza, scleroza) sau descuamării epitelului tubular, tulburărilor limfocirculației în rinichi.

#### ***Reabsorbția tubulară a glucozei***

Până la concentrații de 170–180 mg/dL (cca 10 mMol/L) glucoza este în întregime reabsorbită; cantitatea ce depășește această glicemie pragală nu mai poate fi reabsorbită și rămâne în urina definitivă – survine glucozuria. Depășirea pragului renal de reabsorbție a glucozei este mecanismul glucozuriilor în hiperglicemiile fiziologice și, parțial, în diabetul zaharat. Glucozuria antrenează diureza osmotică, reducerea volumului de lichide extracelulare cu stimularea reabsorbției tubulare a ionilor de Na și glucozei, cu hiperglicemie secundară și scăderea temporară a glucozuriei. Hiperglicemia provenită din acest proces

închide cercul vicios. Acesta este mecanismul patogenetic major în comele diabetice hiperosmolare și noncetoacidotice.

#### *Reabsorbția aminoacizilor*

Creșterea eliminării cu urina secundară a aminoacizilor se numește *aminoacidurie*. Aminoaciduria apare în cadrul defectelor ereditare a enzimelor ce asigură transportul glucozei la nivelul tubilor proximi, în bolile renale cu alterări tubulare.

#### *Reabsorbția tubulară a ureei*

Tulburările procesului de reabsorbție a ureei pot fi o consecință a unui dezechilibru glomerulotubular cauzat de leziuni ale glomerulului, cu eliminări mici de uree în ultrafiltrat, dar sunt uneori și consecințe patologiei strict tubulare. Hipercatabolismul proteic asociat cu modificări hidroelectrolitice importante, care suprasolicită funcția tubulară determină retenția ureei în sânge. Hemolizele acute, bolile infecțioase grave, arsurile, deshidratările, diareele sunt stări în care este depășită capacitatea de reabsorbție tubulară a ureei cu retenția acesteia în sânge.

#### ***Dereglarea mecanismelor de diluție și concentrare a urinei***

Osmolaritatea urinei definitive variază mult - rinichiul normal elaborează urină cu osmolaritatea între 500- 1400 mOsm-l, ceea ce se numește *normostenurie*.

*Hipostenuria (diureza apoasă)* este o tulburare a mecanismului de diluție și concentrare a urinei caracterizată prin elaborarea urinei cu o osmolaritate mai mică decât cea a plasmiei.

*Izostenuria* este o dereglare a mecanismului renal de diluție și concentrare a urinei, caracterizată prin eliminarea urinei definitive cu osmolaritatea egală cu cea a plasmiei sanguine deproteinizate.

*Hiperstenuria* se caracterizează prin elaborarea urinei cu osmolaritatea peste 1500 mOsm-l și se întâlnește în stările de deshidratare, în diabetul zaharat etc. Această tulburare caracterizează, de obicei, oliguria.

Principalele entități nozologice caracterizate prin tulburarea funcțiilor de bază ale rinichilor sunt: glomerulonefrita, pielonefrita, nefrolitiaza și a . Bolile tractului urinar ce pot influențează funcțiile renale sunt urolitiaza, cistita, uretrita și a.

*Glomerulonefrita* este o maladie care afectează difuz sau în focar glomerulii ambilor rinichi.

*Pielonefrita* este o boală inflamatorie microbiană tubulointerstițială ce afectează preponderent sistemul pielo-caliceal.

*Cistita* este o boală inflamatorie ce afectează mucoasa vezicii urinare, apoi procesul inflamator cuprinde submucoasa și tunica musculară a acesteia. Cistita cronică afectează sfincterele, ureterale și orificiul uretral intern ceea ce poate conduce la dereglarea funcției tractului urinar proximal, provocând și menținând pielonefrita.

*Uretrita* este o boala inflamatorie microbiana localizată la nivelul uretrei.

### ***Insuficiența renală***

Insuficiența renală reprezintă sistarea temporară sau persistentă a funcțiilor rinichilor și se caracterizează prin dishomeostazii generale metabolice, hidro-electrolitice, acido-bazice și circulatorii. În funcție de evoluția clinică, insuficiența renală se diferențiază în acută și cronică.

#### *Insuficiența renală acută (IRA)*

*Etiologia și patogenia IRA* Insuficiența renală acută poate fi consecință atât a proceselor patologice renale (cu afecțiunea parenchimului renal), cât și a proceselor patologice extrarenale (prerenale și postrenale).

Dintre factorii etiologici *prerenali* fac parte factorii ce alterează perfuzia renală și consecutiv filtrarea glomerulară, fără a produce (cel puțin inițial) modificări structurale în rinichi. La baza perturbării funcției renale stă, deci, mecanismul ischemic. În cazurile în care hipoperfuzia renală este severă și de lungă durată, pot apărea și leziuni de diferite grade ale parenchimului renal - în acest context la factorii prerenali se asociază și procese patologice intrarenale.

Factorii etiologici *prerenali* ai IRA includ:

- hipovolemia marcată în hemoragii masive, deshidratarea (diaree, voma incoercibilă, fistule digestive, abuz de diuretice, diabetul insipid și zaharat, transpirații abundente, arsuri, hidropizii);

- scăderea debitului cardiac în infarct miocardic acut, embolie pulmonară, miocardite etc;

- afecțiuni vasculare (obstrucție reno-vasculară arterioală sau venoasă);

- vasodilatația severă sistemică în șoc de diferită etiologie, septicemii, tratament cu hipotensive;

- vasoconstricția renală îndelungată în tratamentul cu adrenalină, ergotamină etc.

Factorii etiologici *renali* ai insuficienței renale acute sunt cei cu acțiune nefrotoxică – toxine exogene și endogene. Efectul toxic este funcție directă a concentrației, duratei expoziției și este influențat de factori predispozanți.

Dintre substanțele endogene, care pot produce IRA, menționăm: hemoglobina în liberă circulație, provenită din hemoliză și mioglobina din sânge, provenită din distrucția mușchilor scheletici, se filtrează în glomerul și ulterior se precipita în tubii renali obstruându-i, cristale cu depunere intrarenală (săruri de calciu,oxalați, acid uric) cu același efect.

Acțiunea factorilor *postrenali* ai insuficienței renale acute constă în obstrucția căilor urinare de un obstacol ce împiedică eliminarea normală a urinei. Din acestea fac parte: tumori, calculi, stenoze, cheaguri de sânge. Mecanismul de bază al producerii IRA în această situație este obstrucția căilor urinare cu creșterea consecutivă a presiunii hidrostatice și reducerea filtrației glomerulare. Obstrucția căilor urinare determină și reflexe vasomotorii prin redistribuirea sângelui intrarenal și ischemie corticală asociată; mecanismul secundar este cel ischemic.

#### *Manifestările insuficienței renale acute.*

Principalele sindroame întâlnite în cadrul IRA de orice etiologie sunt: sindromul urinar, umoral și clinic.

Principalele manifestări, care alcătuiesc *sindromul urinar*, sunt tulburările diurezei și ale capacității de diluție și concentrare a urinei.

*Sindromul umoral* include tulburări hidroelectrolitice și acido-bazice de diferit grad. Sistarea funcțiilor renale de menținere a constantelor biologice în limite normale, conduce la o serie de dishomeostazii hidroelectrolitice și acido-bazice pe fundalul retenției metaboliților azotați.

*Sindromului clinic* variază include dereglări ale funcțiilor vitale.

Disfuncțiile respiratorii sunt reprezentate, în special, de dereglări ale ritmului respirator (respirația Cheyne-Stokes), ale frecvenței și amplitudinei (respirația Kussmaul); pot fi depistate în hiperazotemie și în acidoza metabolică.

Semnele cardiovasculare sunt manifestate prin modificări ale tensiunii arteriale - hipertensiunea arterială în caz de retenție hidrosalină, tulburări de ritm cardiac consecutive diselectrolitemiei sau miocarditei asociate, uneori chiar insuficiența cardiacă.

Semnele digestive se întâlnesc la 50% din pacienți și sunt reprezentate de grețuri, vărsături, diaree, anorexie și, în formele grave, de hematică sau melenă, ca o consecință a ulcerelor stresogene.

Semnele neuropsihice, care sunt rezultatul acțiunii substanțelor toxice retenționate, acidozei metabolice sau edemului cerebral, se manifestă prin astenie, cefalee, convulsii tonico-clonice.

Tulburările hematologice sunt reprezentate de anemie, rezultată din scăderea eritropoezei, pe de o parte, și de un anumit grad de hemoliză, pe de altă parte, leucocitoză (chiar și în absența infecțiilor) și trombocitopenie.

Tulburările de hemostază, prezente în mod constant, se datorează unor defecte calitative în funcția plachetelor, deficitului de formare a trombocitelor și perturbărilor în sinteza unor factori de coagulare. Aceste tulburări agravează evoluția IRA prin hemoragii asociate.

*Coma uremică* reprezintă faza clinică terminală cu manifestări variate.

Se consideră că responsabile de manifestările clinice ale uremiei ar fi acțiunea toxică a substanțelor aromatice reținute în organism, tulburările hidroelectrolitice și acido-bazice (deshidratarea, hiperhidratarea, acidoza).

#### *Principiile farmacoterapiei afecțiunilor renale*

Tratamentul afecțiunilor renale se bazează pe următoarele principii:

- tratamentul etiotrop- direcționat spre înlăturarea sau diminuarea acțiunii factorului bacterian. În acest scop se folosesc chimioterapeuticele antibacteriene;
- tratamentul patogenetic- are ca scop înlăturarea lanțurilor patogenetice a afecțiunilor renale. În scopul micșorării agresiunii imune sunt utilizate imunodepresantele, glucocorticoizii și nesteroidalele antiinflamatorii,
- tratamentul simptomatic- în cadrul dezvoltării hipertensiunii renale și a edemelor sunt utilizați inhibitorii ai enzimei de conversie (captopril), blocantele canalelor de calciu și diuretice.

În cadrul instalării insuficienței renale cronice este indicată hemodializa.

## **23. PATOLOGIA GLANDELOR ENDOCRINE**

### *Fiziopatologia hipofizei*

Sistemul endocrin este implicat în coordonarea și reglarea tuturor aspectelor integrative ale fiziologiei organismului uman, începând cu creșterea și diferențierea sexuală



și continuând cu metabolismul și adaptarea la mediu, fiind strâns corelată cu activitatea sistemului nervos și a celui imun. Sistemul endocrin este alcătuit din: 1) glande endocrine clasice și țesuturi non-endocrine capabile de sinteză hormonală (ex., țesutul cardiac secretă peptidele natriuretice), 2) hormoni (de 3 tipuri: peptidic, steroid și aminic), 3) canale de transport hormonal și 4) celule „țintă” care prezintă receptori hormonali (de 2 tipuri: membranari și intracelulari). Glandele endocrine clasice sunt: epifiza, hipofiza (integrată în sistemul hipotalamo - hipofizar), tiroida, paratiroidele, suprarenalele, pancreasul (glandă mixtă endo - exocrină) și gonadele (ovare, testicule). Hormonii sunt mediatori chimici secretați de celulele endocrine care fie ajung în sânge și exercită o acțiune la distanță (efect endocrin), fie acționează local: la nivelul unor celule diferite de cele care i-au secretat (efect paracrin) sau la nivelul celulelor de origine (efect autocrin).

Hipofiza - glandă endocrină situată la baza creierului, alcătuită din doi lobi distincți: lobul anterior (adenohipofiza) și lobul posterior (neurohipofiza); un lob intermediar care există la majoritatea rozătoarelor, la om practic lipsește. Adenohipofiza sintetizează și secretă următorii hormoni: adrenocorticotrop (ACTH), gonadotrop (luteinizant- LH, foliculostimulant- FSH), tireotrop (TSH), prolactina (LTH) și somatotrop (STH). Neurohipofiza nu sintetizează dar numai depozitează vasopresina (ADH) și oxitocina (Fig.23.1).

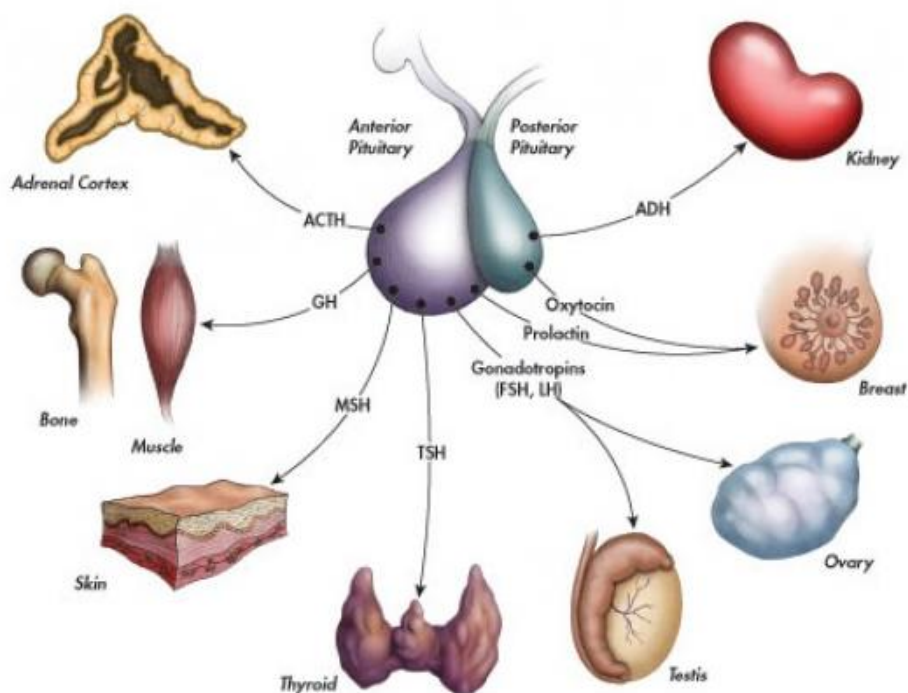


Figura 23.1. Hormonii hipofizari

*Hiposecreția și hipersecreția hormonului somatotrop*

*Etiologia.* Hiposecreția hormonului somatotrop are în calitate de factori etiologici diferite procese patologice la nivel hipotalamic și hipofizar: dereglări ale licvorodinamicii cu hidrocefalie, neuroinfecții, intoxicații, traumatisme, procese tumorale, intervenții chirurgicale sau radioterapia regiunii hipotalamo-hipofizare.

Manifestările clinice și biochimice (metabolice și organogenetice) ale insuficienței secreției GH sunt specifice pentru vârsta, la care s-a instalat insuficiența.

Deficiența GH *la adulți* și abolirea activităților metabolice și organogenetice ale GH se traduc prin creșterea masei țesutului adipos în special distribuită în regiunea trunchiului cu dezvoltarea ulterioară a rezistenței la insulină, modificarea lipidogramei (insuficiența acizilor grași neesterificați din cauza abolirii funcției de mobilizare a lipidelor din depozite), rezorbția și atrofierea oaselor – osteopenia, hipotrofia organelor interne, hipotrofia țesutului conjunctiv, alterarea structurii și funcției cardiace, reducerea masei musculare și performanței fizice și în sumă reducerea calității vieții.

Insuficiența GH *la copii*, de rând cu dereglările metabolice specifice pentru insuficiența GH, se manifestă proeminent prin dereglarea hondroosteogenezei cu retardarea creșterii – *nanismul hipofizar* (microsomia hipofizară).

Hipersecreția GH *la adulți* este mai frecvent în relație cu adenomul hipofizar din celulele eozinofile secretoare de somatotropină și se manifestă prin dereglări metabolice și morfogenetice.

Acțiunea excesivă morfogenetică a GH se manifestă la adulți prin acromegalie – creșterea somatică deformantă a scheletului extremităților, care și-au mai păstrat la această vârstă potențialul de creștere (falangele degetelor, scheletul facial) și prin splanhnomegalie – creșterea în dimensiuni a organelor interne.

Hipersecreția somatotropinei *la copii* se traduce prin gigantism – creșterea somatică excesivă, dar proporțională, în asociație cu manifestările metabolice specifice pentru GH.

*Hipo- și hipersecreția hormonului adrenocorticotrop*

*Insuficiența ACTH* conduce la hipoplazia corticosuprarenalelor și insuficiența secretorie secundară a glucocorticoizilor.

*Hipersecreția de ACTH* conduce la hiperplazia corticosuprarenalelor și hipersecreția secundară a glucocorticoizilor. Alte manifestări ale hipersecreției de ACTH sunt în relație cu efectele metabolice mediate direct de ACTH (acțiune extraadrenală) – activizarea tirozinazei melanocitelor și intensificarea sintezei melaninei cu hiperpigmentația pielii, lipoliză, hiperlipidemie cu acizi grași neesterificați. Efectele ACTH mediate prin hipersecreția de glucocorticoizi (acțiune transadrenaliană) constau în inhibiția lipolizei, activizarea gluconeogenezei și lipogenezei.

*Hipo- și hipersecreția hormonului tireostimulant*

*Hipersecreția TSH* este consecință a adenomului bazofil hipofizar. TSH provoacă hiperplazia și stimularea funcției tiroidei (hipertiroidism secundar).

*Hiposecreția TSH* conduce la insuficiența secundară a funcției glandei tiroidei.

*Hipo- și hipersecreția hormonilor gonadotropi*

Hormonul foliculostimulant (FSH) secretat de celulele bazofile adenohipofizare este o glicoproteină cu masa moleculară de cca 30.000. La femei stimulează maturația foliculilor Graaf, iar la bărbați – spermatogeneza.

Hiposecreția FSH la femei este asociată cu lipsa creșterii și maturizării foliculilor primordiali în ovare și consecutiv conduce la infertilitate. Administrarea FSH exogen conduce la maturizarea unui număr mare de foliculi ovarieni (hiperstimulare ovariană).

Hiposecreția FSH la bărbați conduce la inhibiția spermatogenezei și consecutiv la oligozoospermie cu sterilitate.

Hormonul luteinizant (LH) este o glicoproteină secretată de celulele bazofile adenohipofizare. La femei LH stimulează secreția estrogenelor, produce ruperea foliculului Graaf matur (ovulația) și transformarea luteinică a foliculului după ovulație. La bărbați LH stimulează secreția androgenelor de către celulele interstițiale Leydig și mai este denumit hormon stimulant al celulelor interstițiale (ICSH).

Hiposecreția LH la femei are efecte specifice în funcție de faza ciclului menstrual. Astfel, hiposecreția bazală a LH conduce la hipoestrogenie, iar lipsa secreției eruptive de LH la mijlocul ciclului menstrual face imposibilă ovulația foliculului matur și de asemenea sterilitate.

Hiposecreția LH la bărbați are drept consecință hiposecreția testosteronului – hipoandrogenie cu toate consecințele specifice.

Hormonul lactotrop (LTH, hormonul lactogen, prolactina) este secretat de celulele eozinofile adenohipofizare și prezintă o polipeptidă constituită din 198 aminoacizi. LTH menține secreția progesteronului de către corpul galben gestațional. LTH influențează activitatea lactogenă a glandei mamare preparată în prealabil pentru lactație de către estrogene. Funcția LTH la bărbați nu este cunoscută cu certitudine. Se presupune rolul hormonului în creșterea prostatei.

Hipersecreția LTH (hiperprolactinemia) este consecință a adenomului hipofizar și se manifestă la femei prin lactoree, amenoree și sterilitate, iar la bărbați mai evident prin hipoandrogenie, inhibiția spermatogenezei, ginecomastie.

### *Fiziopatologia corticosuprarenalelor*

Glandele suprarenale sunt glande pereche situate retroperitoneal la polul apical al celor 2 rinichi. Sunt alcătuite din 2 regiuni distincte funcțional: corticala (90%) și medulara (10%). Corticala glandei suprarenale (corticosuprarenala, CSR) reprezintă regiunea majoritară, fiind alcătuită din 3 zone cu dispoziție concentrică dinspre exterior spre interior: zona glomerulară, sursă a hormonilor mineralocorticoizi, în principal, aldosteron, zona fasciculată, și respectiv, zona reticulară, ultimele două fiind ambele surse ale hormonilor glucocorticoizi, în principal, cortizol și a celor sexuali androgeni, în principal dehidroepiandrosteron (Fig.23.2.).

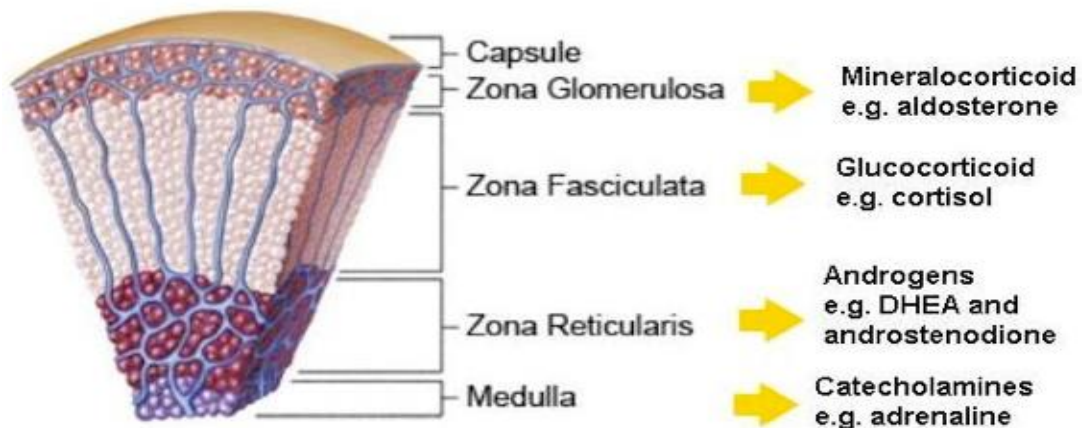


Figura 23.2. Zonele și hormonii glandelor suprarenale

<https://ro.reoveme.com/glandele-suprarenale-si-sistemul-endocrin/>

### *Hipo- și hipersecreția glucocorticoizilor*

Glucocorticoizii (cortizolul) circulă în proporție de 96% în plasmă legat de o globulină transportoare ("Corticosteroid-Binding-Globulin", CBG sau transcortină), doar restul de 4% fiind liber, activ fiziologic. Nivelul seric este supus controlului exercitat de axa hipotalamo-

hipofizo-suprarenaliană. Hormonul adrenocorticotrop hipofizar (ACTH) controlează atât secreția bazală (supusă unui ritm circadian strict cu un maxim între orele 6 -8 dimineața) cât și pe cea indusă de stress. La rândul său, ACTH-ul este eliberat sub acțiunea hormonului corticotrop hipotalamic ("corticotropin releasing hormone", CRH). Creșterea nivelului seric de cortizol exercită un feed-back negativ asupra eliberării de ACTH și CRH.

Excesul hormonilor glucocorticoizi determină o condiție denumită generic hipercorticism (hipercortizolism), ale cărei manifestări clinice ale sunt cunoscute colectiv sub numele de sindrom Cushing.

Cauzele *hipersecreției glucocorticoizilor*, în afară de reacția stres, sunt procesele hipotalamice (hiperproducția de CRH), hipofizare (hiperproducția de corticotropină) sau procesele din suprarenale cu sinteza excesivă de glucocorticoizi (respectiv hipercorticism terțiar, secundar și primar).

Manifestările hipercorticismului sunt determinate de efectele biologice ale glucocorticoizilor și constă în: osteoporoză, obezitate specifică, hipertensiune arterială, atrofia timusului și țesutului limfoid, ulceratie sau recidivarea ulcerilor preexistente gastrice și duodenale, imunosupresie, rezistență scăzută la infecții, hiperglicemie cu toleranța scăzută la glucoză, limfocitopenie, eozinopenie, dereglări reproductive și sexuale.

Cauzele *hiposecreției glucocorticoizilor* pot fi procesele hipotalamice, hipofizare și suprarenaliene. Din afecțiunile suprarenalelor mai frecvente sunt traumele, hemoragiile severe, hemoragia în organ (apoplexia), infecții grave (septicemia), tuberculoza, metastaze tumorale, intoxicații, procese autoimune. Se manifestă prin astenie nervoasă și musculară, hipotensiune arterială, colaps, insuficiență cardiovasculară, hiponatriemie și retenție a potasiului, diaree, anorexie, pierderi ponderale, hipersecreția ACTH cu hiperpigmentația pielii (în insuficiența primară; în insuficiența secundară și terțiară nivelul ACTH este scăzut), rezistența scăzută la stres, infecții, predispoziția la boli alergice.

#### *Hipo- și hipersecreția aldosteronului*

Mineralocorticoizii reprezentați în principal de aldosteron (ALDO) joacă un rol cheie în reglarea nivelului seric al sodiului și potasiului, precum și în echilibrul hidric. Secreția ALDO este reglată via sistemul renină-angiotensină și de nivelul seric al potasiului și sodiului.

*Hiperaldosteronismul* se clasifică în primar și secundar. Hiperaldosteronismul primar este prezent în tumoarea hormonsecretoare a suprarenalelor și se manifestă prin fenomene renale

(oliguria și ulterior poliuria), neuromusculare (astenie musculară, parestezii, convulsii) și cardiovasculare. Dereglările metabolismului hidrosalin constau în retenția sodiului (hipernatriemie) și pierderea potasiului. Aceasta conduce la ieșirea din celulă a potasiului cu intrarea în celule a sodiului, provocând hiperhidratare intracelulară, inclusiv și a endoteliocitelor, ceea ce, de rând cu sensibilizarea vaselor față de catecolamine, conduce la îngustarea lumenului vaselor cu hipertensiune arterială. Activitatea cardiacă se dereglează consecutiv hipokaliemiei.

Hiperaldosteronismul secundar este consecutiv hipovolemiilor sau ischemiei rinichilor cu activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron sau rezultatul degradării insuficiente a aldosteronului de către ficat și acumularea în exces a acestuia.

*Hipoaldosteronismul* se întâlnește mai rar și este în relație cu defectele enzimatice în suprarenale, adrenalectomie, dereglarea mecanismelor de activare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Se manifestă prin pierderi excesive de sodiu cu urina, hiponatriemie, reținerea potasiului și hiperkaliemie, astenie musculară și nervoasă, hipotensiune arterială, bradicardie, bloc atrioventricular.

#### *Hipo- și hipersecreția corticosteroidelor sexuali*

Hipersecreția hormonilor androgeni sexuali este responsabilă de masculinizare (virilizare), respectiv de dezvoltarea caracterelor sexuale secundare masculine la fete/femei cu: hirsutism facial, acnee, îngroșarea vocii, hipertrofia clitorisului, amenoree și atrofia sânilor.

*Forma congenitală a hipersecreției corticoidelor sexuali* este cauzată de hiperplazia congenitală a suprarenalelor și se manifestă prin modificarea organelor sexuale la naștere – izosexuală la băieți și heterosexuală la fete. La băieți se manifestă prin testicule mici, penis dezvoltat, pilozitate pronunțată, oprire în creștere. La fete survine pseudohermafroditismul, intersexualitate, hipertrofia clitorisului cu aspect de penis și a labiilor mari, pilozitate pubiană androgenă, voce îngroșată, hirsutism.

Alte forme de hipersecreție sunt cauzate de tumori ale corticosuprarenalelor, hipersecreția ectopică de corticosteroizi sexuali, insuficiența de 21-hidroxilază cu scăderea secreției cortizolului, hipersecreția de ACTH și stimularea sintezei androgenelor. Se manifestă la băieți prin azoospermie (forma feminizantă), atrofie testiculară, iar la fete – prin atrofie utero-genitală, lipsa dezvoltării glandelor mamare, amenoree, inversiunea instinctului sexual, virilism, hirsutism.

### *Fiziopatologia glandei tiroide*

Tiroida, situată în regiunea cervicală anterioară, este formată din 2 lobi laterali uniți printr-o punte numită istm. Unitatea morfofuncțională a glandei este foliculul tiroidian care este delimitat la exterior de un strat de celule epiteliale foliculare, numite tireocite ce secretă o glicoproteină bogată în resturi de tirozină numită tiroglobulină (TG) și iod (I<sup>-</sup>), ambele stocate în lumenul folicular sub forma unui gel, numit coloid. La nivelul coloidului are loc reacția de oxidare a iodului în prezența enzimei tiroid peroxidază (TPO) cu formarea iodului elementar (I<sub>2</sub>) care va intra în structura h. tiroidieni, T<sub>4</sub>-tiroxina (90%) și respectiv, T<sub>3</sub>-triiodotironina (10%) secretați în circulație la polul apical al tireocitelor.

Hormonii tiroidieni (T<sub>4</sub> și T<sub>3</sub>) circulă în plasmă legați de proteine: globulina transportoare a tiroxinei (TBG, "Tyroxine-Binding-Globulin) transportă cca. 70%, transtiretina leagă cca. 10% și respectiv, albumina leagă cca. 15% din h. circulanți. Se știe însă că doar fracțiunea hormonală liberă (free, FT<sub>4</sub>, FT<sub>3</sub>) este activă biologic și poate difuza la nivel celular. În plus, forma hormonală activă este T<sub>3</sub>, la nivel periferic având loc conversia T<sub>4</sub> la T<sub>3</sub> sub acțiunea unei deiodinaze. Majoritatea T<sub>3</sub> circulant (peste 85%) provine din conversia T<sub>4</sub>, doar restul fiind secretat de tiroidă. Secreția hormonilor tiroidieni este stimulată de hormonul trop hipofizar corespunzător, TSH. Acesta, la rândul lui este stimulat de hormonul hipotalamic de eliberare corespunzător, TRH. Hormonii tiroidieni T<sub>3</sub> și T<sub>4</sub>, liberi circulanți sunt cei care inhibă secreția de TSH atât direct, la nivel pituitar cât și indirect, prin reducerea TRH hipotalamic. Eliberarea de TSH este stimulată de stress și de către estrogeni și inhibată de către glucocorticoizi, somatostatina și dopamina. TSH-ul endogen sau administrat exogen se leagă la nivelul receptorului membranar al tireocitelor (TSH-R) cu 2 efecte: i) creșterea secreției hormonilor tiroidieni (via AMPc) și ii) hipertrofia glandulară difuză (via fosfolipaza C) cu apariția gușei (în cazul stimulării cronice).

**!!! Între foliculii tiroidieni se găsesc celulele parafoliculare (celulele C) care secretă calcitonină.**

### *Hipertiroidismul*

Hipertiroidismul este un sindrom de hiperfuncție tiroidiană cu excesul de hormoni tiroidieni sau cu efecte tiroidiene exagerate (gradul avansat se numește tireotxicoză). Se disting trei forme de hipertireoză: primară prin afecțiuni primare ale tiroidei (adenom

hormonal secretor), secundare prin afecțiunea tireotropilor hipofizari (adenom hipofizar activ) și terțiară prin afecțiunea celulelor neurosecretoare de TRH ale hipotalamusului.

Hipertiroidismul reprezintă o consecință a hiperfuncției totale sau a unei părți a glandei tiroide. Entitatea nozologică cea mai frecventă este boala Basedow, care prezintă o hiperfuncție tiroidiană autonomă de natură autoimună. Patogenia constă în stimularea excesivă de natură autoimună a tiroidei independent de adenohipofiză de către anticorpii anti-receptori membranari (receptorii pentru TSH). Consecințele hiperstimulării tiroidiene sunt hiperplazia parenchimatooasă cu infiltrație limfocitară și efectele periferice ale hipertiroidismului.

Tireotxicoza "artificială" și cea iatrogenă poate fi indusă de consumul excesiv de hormoni tiroidieni (deseori clandestin, în special în scop de slăbire).

Hipertiroidismul de orice origine se manifestă prin dereglări neurologice și psihice, metabolice, cardio-vaculare.

Dereglările metabolismului energetic în hipertiroidism se manifestă prin decuplarea oxidării și fosforilării în mitocondrii, diminuarea sintezei de ATP, creșterea concentrației de ADP și fosfor anorganic, intensificarea energogenezei și calorigenezei, creșterea metabolismului bazal. Metabolismul glucidic se caracterizează prin activarea fosforilazei hepatice cu intensificarea glicogenolizei, depleția ficatului de glicogen, intensificarea utilizării periferice a glucozei, activarea hexokinazei și intensificarea absorbției glucozei din intestin, hiperglicemie. Activarea ciclului pentozofosforic de către hormonii tiroidieni conduce la sinteza de NADPH. Totodată se activează și insulina hepatică, degradarea accelerată a insulinei și deficiența acestui hormon, fapt ce stimulează secreția insulinei, care fiind îndelungată poate epuiza funcțional pancreasul endocrin. Dereglarea metabolismului proteic constă în intensificarea catabolismului proteinelor, bilanț negativ de azot, excreția intensă de azot, potasiu și fosfor cu urina, hiperazotemie pe seama azotului rezidual, hiperaminoacidemie, atrofia mușchilor striati, osteoporoză). Dereglarea metabolismului lipidic se manifestă prin sensibilizarea fibrelor simpatice din țesutul adipos cu lipoliză intensă, accelerarea lipolizei în ficat, inhibiția lipogenezei din glucide, intensificarea cetogenezei, hipercetonemia, cetonuria.

Manifestările neurogene se traduc prin creșterea excitabilității SNC, a sistemului vegetativ simpatic cu efectele specifice.



Manifestările cardiovasculare constă în creșterea concentrației de beta-adrenoreceptori în cord și hipersensibilizarea organului la acțiunile adrenergice, degradarea hormonilor tiroidieni cu formarea de produși denumiți pseudocatecolamine. Acțiunea cardiotropă a hormonilor tiroidieni constă din suma acțiunii cardiotrope pozitive și a efectelor metabolice în miocard – intensificarea proceselor oxidative, decuplarea oxidării și fosforișării, depleția rezervelor de glicogen și creatinfosfat, sporirea conținutului de acid lactic. În rezultat, survine hiperfuncția cardiacă – tahicardia, creșterea excitabilității, fibrilația atrială, hipertrofia miocardului, iar tahicardia în asociație cu dereglările metabolice conduce la degenerescența miocardiocitelor (miocardiostrofie), insuficiența circulatorie cardiogenă. În hipertiroidism crește și tonusul arteriolelor cu hipertensiune arterială.

Semnele clinice cardinale ale hipertiroidismului sunt pierderea masei corporale pe fundalul apetitului păstrat sau chiar bulimie, slăbirea predominantă a mușchilor proximali (de ex., *m. quadriceps* – subiectul așezat pe scaun nu se poate ridica în picioare), miastenie; tahicardia în repaus cu ritmul sinusal (100–130 pe minut), care se agravează la efort, dispnee la efort, gușa difuză omogenă cu implicarea ambilor lobi tiroidieni, oftalmopatie Graves care se manifestă prin edem palpebral (pleoape umflate), proptoza (ochi ieseți din orbită), hiperemie conjunctivală intensă (ochi roșii), diplopie (vedere dublă), simptome produse de ochiul uscat, scaderea vederii, pierdere de camp vizual, discromatopsie (afectarea percepției culorilor), fotopsie la privirea în sus (senzația percepției unor raze luminoase, scânteii), presiune oculară, durere oculară.

Din alte simptome fac parte iritabilitatea, comportamentul instabil, tremorul și gesturile stângace, oligohipomenoreea, osteoporoza în special în menopauză, astenia sexuală, impotența și ginecomastia la bărbați, termofobia, setea. Este caracteristic mixedemul pretibial datorat infiltrației edemațioase și inflamatorice a jambei la nivelul crestei tibiale.

### ***Hipotireoidismul***

Hipotireoidismul este starea caracterizată prin insuficiența hormonilor tiroidieni și(sau) prin diminuarea efectelor tiroidiene. Hipotireoidismul poate fi primar (defecte congenitale în sinteza hormonilor, afecțiuni primare ale tiroidei, procese inflamatoare, autoimune, tiroidectomia, radioterapia, carența de iod), secundar (afecțiuni hipofizare cu insuficiența tireotropinei) sau terțiar (afecțiuni hipotalamice cu insuficiența TRH).

Hipotireoidismul la copii se traduce prin cretinism tiroidian, iar la adulți – prin mixedem.

*Cretinismul endemic* este în relație cu deficitul de iod în solul și apele anumitelor regiuni geografice. De rând cu deficitul de iod în patogenia cretinismului endemic, mai au importanță și unele substanțe exogene cu acțiune tireostatică – excrementele animalelor domestice, care conțin substanțe tireostatice, substanțe sintetice – tioureea, tiouracilul, tiocianurile, sulfanilamidele etc. Concentrația joasă a hormonilor tiroidieni în sânge conduce la hipersecreția TSH cu efectele specifice – hiperplazia tiroidei (gușa, acțiune strumogenă).

*Hipotiroidismului la adulți.* Insuficiența tiroidiană la adulți poate fi consecință a distrucției glandei tiroide, tiroidectomiei, medicamentelor, ce inhibă funcția sau proliferarea tiroidei, ingerarea iodului radioactiv, tiroidita autoimună, senescența cu scleroza tiroidiană, dereglarea congenitală a hormonogenezei, utilizarea antitiroidienelor, afecțiuni hipofizare cu deficiența de TSH, afecțiuni suprahipofizare cu deficiența de TRH. Hormonemia tiroidiană joasă se poate întâlni în denutriție, deficit congenital de TBG, în prezența anticorpilor antihormonali.

Hipotiroidismul primar este mai frecvent de origine organică: congenitală și achiziționată – iatrogenie (iod radioactiv, tiroidectomie, radioterapie), autoimună (tireoidita Hashimoto), funcțională congenitală, care se manifestă în perioada adultă, supraîncărcarea organismului cu iod, antitiroidienele de sinteză, litiul.

Patogenia manifestărilor hipotiroidismului ține de deficiența efectelor hormonilor tiroidieni.

Manifestările cutanate constau în infiltrația cutano-mucoasă, mixedem, anasarcă, piele uscată, rece mai ales în regiunea extremităților, edem dur cu degete reci, figură umflată, edemațioasă, rotunjită, pleoape albe și edemațioase, buze violete cu pielea galbenă, macroglosie, unghii fărâmicioase, păr rar, alopeție, depilație axilară și pubiană, senzație de frig și hipotermie.

Manifestările cardio-vasculare sunt bradicardia, zgomotele cardiace surde, cianoza buzelor, pericardita, megalocardia, microvoltajul cardiac și dereglarea repolarizării miocitelor, ateromele coronariene.

Din manifestările respiratorii fac parte dispnea, hipoventilația alveolară, pleurezia.

Dereglările neuropsihice se manifestă prin astenie intelectuală, reacții întârziate, pierderea memoriei, somnolență, mișcări lente, sedentarism, indiferență, pasivitate, depresie,

psihoză, halucinatorii, diminuarea sexualității, parestezii, coma mixedematoasă cu hipotermie.

*Gusa endemică*, cunoscută și sub denumirea de gusă multinodulară, este gusa apărută din cauza deficitului nutrițional de iod. Datorită consumului de sare îmbunătățită cu iod, gusa endemică este din ce în ce mai rar întâlnită, mai ales în țările dezvoltate. La nivel mondial, deficitul de iod este principala cauză a gusei, însă în țările dezvoltate această problemă a fost rezolvată prin suplimentarea cu iod a unor alimente precum sarea de masă. Totuși, în unele regiuni din Asia, Africa și America Latină, gusa este încă o problemă majoră, afectând până la 80% din populație. În unele regiuni din aceste zone geografice, consumul zilnic de iod poate fi mai mic de 25 de  $\mu\text{g}/\text{zi}$ , de aceea mulți copii se nasc cu hipotiroidism. În condițiile unui deficit iodat sever (aport  $<20\mu\text{g}/\text{zi}$ ) apare cretinismul endemic. Aportul iodat normal se situează între 150-300 $\mu\text{g}/\text{zi}$ . În anumite condiții fiziologice considerate perioade critice (vârsta 0-3 ani, pubertate, sarcină, alăptare), necesarul de iod al organismului crește.

### ***Fiziopatologia pancreasului endocrin***

#### ***Insuficiența insulinică***

Insuficiența insulinică constituie veriga principală a patogeniei diabetului zaharat insulindependent (DZID) sau diabetul tip I.

Diabetul zaharat tip I este în relație cu deficiența de insulină consecutivă reducerii populației de beta-celule pancreatice. Una din cauzele majore ale DZID este inflamația cu alterarea autoimună a insulelor Langherhans (insulită) cu localizare specifică exclusivă în insulele formate din celulele beta, în timp ce în insulele formate din celule producătoare de glucagon inflamația lipsește.

Deficitul de insulină provoacă multiple dereglări metabolice cu leziuni severe ale structurilor organismului.

Dereglarea sintezei de glicogen și lipide este manifestarea metabolică primordială și esențială a deficienței de insulină. Acestea sunt în relație cu micșorarea indiciului insulină/glucagon. Consecința este incapacitatea ficatului și mușchilor de a sintetiza glicogen și a adipocitelor de a sintetiza lipide din glucoză.

Toleranța redusă la glucoză și hiperglicemia, intensificarea catabolismului proteic, hiperlipidemia, angiopatiile și sindromul renal sunt semnele clinice cardinale ale diabetului tip I.

Patogenia hiperglicemiei constă în faptul, că în lipsa insulinei receptori pentru glucoză insulinodependenți de tipul IV din miocite și adipocite rezidă în citoplasmă, nu sunt expuși pe membrana celulară, din care cauză glucoza nu poate fi asimilată de aceste celule pentru sinteza glicogenului și lipidelor.

Patogenia hiperlipidemiei (predominant pe seama lipoproteinelor cu densitate foarte mică și a acizilor grași neesterificați) se explică prin faptul, că în lipsa insulinei lipaza adipocitelor rămâne fosforilată, neactivă, lipidele alimentare nu sunt incorporate în adipocite, iar acizii grași nesolicitați sunt transformați în ficat în lipoproteine cu densitate foarte mică. Creșterea concentrației în sânge a acizilor grași neesterificați (hiperlipidemie de transport) este consecința mobilizării intense a lipidelor din țesutul adipos.

Hiperketonemia și cetonuria se datorește concentrației înalte de acizi grași în sânge cu intensificarea beta-oxidării și producției abundente de acetil CoA, care în lipsa insulinei nu se utilizează pentru resinteza lipidelor, ci pentru sinteza corpiilor cetonici – acetonă, acidul hidroxibutiric și acetilacetic.

Sindromul renal în hipoinsulinism constă din glucozurie, care se datorește hiperglicemiei înalte și concentrației mari de glucoză în filtratul glomerular, care depășește capacitatea funcțională a glucokinazei epiteliului canalicular (pragul fiind de cca 180 mg/DL). Glucozuria antrenează poliurie (diureza osmotică), iar poliuria consecutiv polidipsia. Dezvoltarea microangiopatiei cu nefropatie diabetică conduce la diminuarea progresivă a filtrației glomerulare, creșterea permeabilității filtrului renal cu albuminurie. Cetonuria este consecutivă hiperketonemiei.

Angiopatiile diabetice au în patogenie glicozilarea proteinelor – proces propriu DZID, care constă în asocierea nefermentativă a glucozei la aminogrupurile acizilor aminați cu formarea în peretele vascular a complexilor din glucoză și proteine (cetoaminoproteine). Glicozilarea modifică conformația moleculei de proteină, sarcina electrică, modifică funcția proteinelor, blochează centrul activ. Angiopatiile diabetice afectează atât vasele mici, cât și cele mari.

Diabetul zaharat poate conduce la come – cetoacidotică în insuficiența absolută a insulinei, hiperosmolară în deficiența insulinică moderată și lactoacidotică în hipoxie, septicemie, șoc cardiogen. (Supradozarea insulinei se poate solda coma hipoglicemică).

Corecția patogenetică a homeostaziei în coma cetoacidotică urmărește lichidarea deficienței de insulină, rehidratarea și resalinizarea organismului, restabilirea echilibrului acido-bazic și a rezervelor de glicogen.

#### *Insulinorezistența*

Diabetul zaharat tipul II se caracterizează prin disfuncția beta-celulelor pancreatice și rezistența la insulină a majorității țesuturilor – țintă periferice: mușchi scheletici, ficat, rinichi, țesutul adipos.

În insulinorezistență (la persoanele cu diabet tip II) crește considerabil doza de insulină exogenă, care stimulează captarea glucozei de către țesuturi și inhibă producția de glucoză endogenă. Insulinorezistența reflectă defectul acțiunii insulinei predominant în mușcii scheletici și ficat. Cauzele majore ale insulinorezistenței mușchilor în stadiul prediabetic sunt: predispoziția genetică, obezitatea și hipoactivitatea fizică.

Obezitatea și lipsa exercițiilor fizice sunt factorii majori, ce contribuie la dezvoltarea insulinorezistenței. S-a stabilit că exercițiile fizice măresc sensibilitatea la insulină independent de reducerea masei corporale și modificările în compoziția corpului. Astfel, la copiii de la părinți cu diabetul II antrenamentul fizic timp de 6 săptămâni mărește captarea glucozei și sinteza glicogenului, ca urmare a creșterii sensibilității la insulină.

#### *Principiile farmacoterapiei afecțiunilor endocrine*

Principiile de bază ale farmacocorecției constau în restabilirea homeostaziei hormonale în organism prin tratamentul substitutiv în cadrul hipofuncției glandei endocrine (hormoni tiroidieni în hipotireoză; administrarea de estrogeni sau androgeni în cadrul hipogonadismului, administrarea insulinei în cadrul diabetului zaharat tip I etc).

În caz de hiperfuncție a glandei endocrine se administrează preparate ce inhibă funcția glandei respective (ex. tireostatice sau tratament cu iod radioactiv - în hipertireoză).

Tratamentul radical presupune înlăturarea chirurgicală a tumorilor hormonproductive.

## **24. PATOLOGIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL**

### *Fiziopatologia durerii*

Noțiunea de durere cuprinde atât senzația specifică subiectivă de durere, cât și reacția organismului, care include aspectul emoțional, reacțiile vegetative, modificările funcțiilor

organelor interne, reflexele locomotorii necondiționate și sforțări voluntare, îndreptate spre înlăturarea factorului algezie.

Conform semnificației biologice, durerea se clasifică în fiziologică și patologică.

*Durerea fiziologică* reprezintă senzație trecătoare ca răspuns la acțiunea asupra structurilor organismului a factorilor lezanți de o intensitate suficientă pentru a pune în pericol integritatea tisulară. Durerea fiziologică inițiată din structurile somatice este mediată de sistemul nervos nociceptiv.

*Durerea patologică* este provocată de leziuni directe ale sistemului nervos central și nemijlocit inițiată din sistemul nervos nociceptiv. Ea se caracterizează prin următoarele trăsături:

- a) apare în lipsa oricărui stimul aparent – durere spontană;
- b) răspunsul la stimulii supraliminari este exagerat: hiperpatie-hiperalgezie;
- c) pragul de declanșare a durerii este scăzut: alodonie;
- d) durerea se răspândește de la sediul inflamației ( leziunii) la zone adiacente: durere raportată;
- e) există o interacțiune patologică între sistemele simpatic și somatosenzitiv: distrofie simpatică, durere menținută prin intermediul sistemului nervos vegetativ.

Conform caracterului diferit de percepție și transmitere a stimulilor algogeni durerea a fost clasificată în două tipuri majore: *rapidă și lentă*.

*Durerea rapidă sau primară* (ca prototip servește senzația de înțepătură) este bine localizată, imediat resimțită și nu depășește durata aplicării stimulului, produce un reflex de flexiune cu semnificație de apărare. Ea nu este recepționată în majoritatea țesuturilor profunde ale corpului. Această durere se numește *epicritică* și este generată de impulsurile aferente talamo-corticale, care excită neuronii zonei somatosenzoriale ale scoarței cerebrale.

*Durerea lentă sau continuă* se asociază de obicei cu distrucția tisulară, ea poate deveni atroce și conduce la suferință prelungită, insuportabilă. Această durere numită și *protopatică* survine atât la nivelul pielii, cât și în orice țesut sau organ profund ca rezultat al activării neuronilor talamusului anterior și al structurilor hipotalamice.

Conform etiologiei și patogeniei se determină următoarele forme ale durerii:

- *durerea prin hipoxie-anoxie* (oprirea circulației într-un anumit teritoriu, vasoconstricție, tromboză, embolie, compresiune etc.) este rezultatul excitării receptorilor algogeni din regiunea ischemică de către metaboliții, ce nu pot fi oxidați sau eliminați;
- *durerea prin contracția exagerată a musculaturii netede* (colici biliare, renale, intestinale, spasme musculare etc.);
- *durerea prin inflamație tisulară* – se datorează mediatorilor algogeni generați în focarul inflamator (bradikinina, acidoză metabolică etc.);
- *durerea provocată de substanțe chimice toxice* exogene (ulei de muștar, formaldehidă , etc.);
- *durerea neuropatică* – survine în cazul leziunii căilor senzitive centrale sau periferice.

Un subtip al durerii neuropatice cronice (variante periferică) sunt *cauzalgiiile*, care se caracterizează prin dureri complexe puternice, constante și spontane de tip arsură (kausia – arsură), care apar în urma leziunilor nervilor periferici, sunt asociate cu modificări vazomotorii, secretorii și trofice și agravate de stimuli emoționali,

### ***Dereglările nocicepției***

*Analgezia* reprezintă întreruperea transmiterii pulsației dureroase și a altor tipuri de sensibilitate. Se caracterizează prin abolirea sau scăderea sensibilității la durerea exteroceptivă (arsuri, compresiuni, înțepături, traume mecanice, degerături), în timp ce sensibilitatea la durerea interoceptivă este conservată (distensie, spasm, ischemie și tracțiunea organelor interne).

*Hipoalgezia* este unul dintre cele mai comune semne neurologice ale isteriei. De obicei este însoțită de abolirea tuturor modalităților senzitive într-o jumătate de corp, anestezia palatului sau a membrelor.

*Hiperalgezia* – este o stare de sensibilitate modificată, caracterizată printr-o scădere a pragului dureros, o creștere a sensibilității față de stimuli subliminari și adesea prin durere spontană. Reprezintă un răspuns dureros excesiv față de un stimul, care în mod normal nu este nocigen. Apare în special în unele leziuni ale nervilor periferici pe teritoriul cutanat corespunzător nervului lezat, în leziuni medulare și bulbare, în afecțiuni inflamatorii tegumentare și în leziuni viscerale.

### ***Principiile tratamentului patogenetic antialgezic***

Tratamentul durerii acute presupune măsuri de ordin medical sau chirurgical pentru înlăturarea cauzei care a provocat-o. Abordarea simptomatică se face prin analgezice, care pot

atenua sau înlătura în mod specific durerea, acționând asupra mecanismelor patogenetice implicate în generarea acestei senzații (administrarea anestezicelor locale).

Tratamentul durerii cronice se efectuează ținând cont de mecanismul patogenetic care a provocat-o: lichidarea dezechilibrului dintre aportul și necesitatea în oxigen în caz de insuficiență coronariană, aplicarea antiinflamatoarelor în caz de poliartrită reumatică; aplicarea acupuncturii ca procedeu care ar stimula eliberarea peptidelor opioide endogene.

Analgezicele se încadrează în două categorii principale:

- analgezice opioide- care posedă efect agonist la nivelul receptorilor opioizi;
- analgezicele antipiretice și antiinflamatorii (inhibitori ai ciclooxigenazei).

### ***Tulburările sensibilității***

*Sensibilitatea* reprezintă o caracteristică de bază a materiei vii, care permite o „echilibrare” activă a ei cu mediul înconjurător și o adaptare cât mai adecvată la noile cerințe. Prin senzație se subînțelege recunoașterea conștientă a unui stimul ce acționează asupra organismului. Senzația poate fi considerată ca un proces elementar în timp ce percepția este un proces care reclamă compararea, diferențierea și integrarea câtorva senzații.

#### *Etiologia dereglărilor sensibilității*

Din factorii etiologici fac parte *factorii exogeni* (mecanici, fizici, chimici, antigenici, biologici, psihogeni) și *factorii endogeni* (dereglări hemocirculatorii, respiratorii, hipoxici, tumori, dishomeostazii metabolice, malformații congenitale).

#### *Tipurile de dereglări de sensibilitate*

Modificarea *pragului de recepție* conduce la diferite dereglări de sensibilitate:

-*hiperestezia* - reprezintă amplificarea sensibilității și se întâlnește doar în cauzalgie sau în unele sindroame talamice, în care toate modalitățile senzitive se integrează în mod exagerat în durere;

-*hipoestezia* – reprezintă scăderea sensibilității cutanate la stimuli specifici (presiunea, atingerea ușoară, căldura sau frigul);

-*anestezia* – absența totală a sensibilității cutanate la aceiași stimuli și în plus la înțepătură;

-*hipoalgezia*- pierderea percepției dureroase;

-*hiperalgezia* – reprezintă un răspuns exagerat la un stimul dureros;

-*dizestezia* -perceperea excitațiilor de căldură printr-o senzație de rece și invers;



-*poliestezia*- o singură senzație algică înglobează multiple senzații – excitații;

-*parestesia* – senzații anormale, percepute sub forma de amorțeli, înțepături, furnicături etc.;

-*algia fantomă* – durere în membrele amputate, ce survin în legătură cu excitarea talamusului optic;

-*cauzalgia*- dureri difuze vegetative fără a le cunoaște cauza;

### ***Dereglările funcției motorii ale sistemului nervos central***

*Mișcarea voluntară* constituie produsul final al activității generate la nivelul structurilor de elaborare și control ale SNC ca urmare a informațiilor parvenite din mediu. Cu alte cuvinte, sistemul motor cortical traduce senzația, gândirea și emoția în mișcare.

Există un adevărat „sistem motor” segmentar și suprasegmentar, organizat în mai multe etaje: etajul medular, etajul trunchiului cerebral și etajul cortical. Acest sistem implică un ax longitudinal cerebro-spinal ce se întinde de la nivelul cortexului până la motoneuronul medular (*fasciculul piramidal*), care este influențat de către circuitele colaterale ( formația reticulară, nucleii extrapiramidali, cerebel și fasciculele care conectează aceste structuri).

*Hipokinezia* reprezintă o tulburare motorie caracterizată prin limitarea volumului, cantității și vitezei mișcărilor voluntare. Către hipokinezii se referă pareza (reducerea) și paralizia (abolirea) mișcărilor voluntare.

După mecanismul dezvoltării se deosebesc hipokinezii organice și funcționale. Cele organice se dezvoltă ca rezultat al leziunii neuronilor motorii centrali sau periferici sub acțiunea traumei mecanice, tumorilor craniene, tulburărilor microcirculatorii, în inflamații, intoxicații, procese degenerative la nivelul sistemului nervos central. Către hipokineziile funcționale se referă hipokineziile psihogene (în isterie) și reflexogene (exces de eferențație inhibitorie).

După gradul de implicare în procesul patologic se deosebesc monoplegii (pareza sau paralizia unei mâini sau a unui picior); hemiplegii (pareza sau paralizia jumătății corpului); paraplegii superioare și inferioare (pareza sau paralizia ambelor mâini sau ambelor picioare); tetraplegii (pareza sau paralizia membrelor superioare și inferioare).

*Hiperkinezia* reprezintă o tulburare motorie caracterizată prin apariția mișcărilor involuntare cu creșterea volumului, cantității și vitezei mișcărilor voluntare.

Hiperkineziile se manifestă clinic prin convulsii, tremor, mișcări coreice, atetotice, ticuri etc.

*Convulsiile* reprezintă mișcări involuntare, contracții musculare bruște (paroxistice), neregulate și variabile, care determină deplasări ale diferitor segmente ale corpului. Ele sunt determinate de excitații intense și bruște a neuronilor cortexului motor transmise prin tractul piramidal.

Convulsiile se clasifică în:

- tonice - constau în contracții violente, persistente, ce conferă imobilitate și rigiditate segmentului de corp interesat sau chiar întregului corp ( se întâlnesc în tetanos, intoxicație cu stricninică, și în prima fază a crizei epileptice);

- clonice – reprezintă mișcări scurte, ritmice, bruște ale unor grupe musculare sau ale întregii musculaturii a corpului, separate prin scurte intervale de relaxare musculară (se întâlnesc în eclampsie, uremie, hipoglicemie, encefalite, în faza a doua a crizei epileptice etc).

*Tremorul* - reprezintă mișcări involuntare rapide, stereotipe, sub forma unor oscilații ritmice, de mică amplitudine, ce determină deplasări ușoare ale segmentelor corpului (de obicei ale extremităților) de o parte și de alta a poziției de repaus.

*Coreea*- se caracterizează prin apariția contracțiilor involuntare a diferitor grupuri de mușchi. Apar în caz de encefalită reumatică, traume craniene, afecțiuni aterosclerotice ale vaselor creierului.

*Atetoză* – se caracterizează prin apariția mișcărilor involuntare ritmice, mai des a falangelor membrelor superioare și inferioare.

## Bibliografie selectivă

1. Badescu M. Ciociu M. Compendiu de fiziopatologie specială. Editura Vasiliana, Iași, 2001, 371p.
2. Barbu R. Fiziopatologie. București. Editura didactică și pedagogică, București 1975, 395 p.
3. Lutan V. Fiziopatologie medicală, vol. I. Centrul Editorial- Poligrafic Medicina, Chișinău, 2002, 508p.
4. Lutan V. Fiziopatologie medicală, vol. II. Centrul Editorial- Poligrafic Medicina, Chișinău, 2004, 549p.
5. Robbins , Kumar Patologie. Bazele morfologice si fiziopatologice ale bolilor. Editia a noua, Callisto, 2019.
6. Stroescu Valentin. Bazele farmacologice ale practicei medicale, editura Medicală, București, 1997, 1322p.
7. Адо А.Д. Патологическая физиология. Москва, "Триада-Х", 2001, 457с.
8. Березнякова А.И. Патология , Харьков, 1985, 264 с.
9. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. Курс лекций. Москва, 1995,750с.
10. Тюкавина А. И. Патология. Методические указания для студентов заочного отделения фармацевтического факультета. Санкт- Петербург, 2001, 138с.
11. Cell Injury, Cellular Adaptation & Cell DeathDr. Wahda M.T. Al-NueimyProfessorDepartment of PathologyUniversity of MosulC
12. [https://web.duke.edu/pathology/siteparts/avaps/02.07.4\\_cell\\_injury\\_i\\_final.pdf](https://web.duke.edu/pathology/siteparts/avaps/02.07.4_cell_injury_i_final.pdf)
13. <http://www.medicinehack.com/2012/02/differences-between-hyperemia-and.html>
14. [https://www.123rf.com/photo\\_77661657\\_stock-vector-vector-illustration-of-air-embolism-blood-vessel.htm](https://www.123rf.com/photo_77661657_stock-vector-vector-illustration-of-air-embolism-blood-vessel.htm)
15. <https://anatomie.romedic.ro/sangele>
16. [https://www.researchgate.net/figure/1-The-major-local-manifestations-of-acute-inflammation-compared-to-normal-1-Vascular\\_fig1\\_273205017](https://www.researchgate.net/figure/1-The-major-local-manifestations-of-acute-inflammation-compared-to-normal-1-Vascular_fig1_273205017)
17. <https://simplemed.co.uk/subjects/pathology/acute-inflammation>
18. <https://www.istockphoto.com/es/fotos/fagocitosis>
19. <https://quizlet.com/368841497/chemical-mediators-of-inflammation-diagram/>
20. <https://quizlet.com/368841497/chemical-mediators-of-inflammation-diagram/>
21. <https://microbenotes.com/hypersensitivity-introduction-causes-mechanism-and-types/>
22. <https://www.phoschol.com/lipoprotein-metabolism.html>
23. <https://www.verywellhealth.com/what-is-atherosclerosis-1745908>
24. Dharmendra-Chaudhary Compartmentalization of fluids and solids in human females and males. Reprinted with permission of John Wiley & Sons, Inc.
25. <https://quizlet.com/265615584/b12-absorption-diagram/>

26. Copyright © Nucleus Medical Media, Inc.
27. [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2359-39972016000200152](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972016000200152)
28. [https://ebrary.net/100234/health/urine\\_nitrite](https://ebrary.net/100234/health/urine_nitrite)
29. <https://newsmed.ro/hipofiza-glanda-pituitara-anatomie>
30. <https://ro.reoveme.com/glandele-suprarenale-si-sistemul-endocrin/>