

Obiectul FIZIOPATOLOGIE

Introducere,
Scopul,
Metodele de studiu,
Experimentul Fiziopatologic



Examinarea unei fete bolnave,
Jan Steen (1626-1679)

Fiziologia patologică (fiziopatologia) este o știință medicală fundamentală și disciplină preclinică studiată în cadrul instruirii medicilor. Fiziopatologia derivă de la o știință mai generală și cronologic primordială – patologia.

Fiziologia patologică sau patologia funcțională studiază activitatea vitală a organismului bolnav – funcționarea celulelor, țesuturilor, organelor, sistemelor și a întregului organism bolnav.

Fiziologia patologia este o parte componentă a patologiei, care studiază procesele patologice și bolile în aspect funcțional.

Obiectivele majore a disciplinei de Fiziopatologie

- **Studiul mecanismelor de trecere de la funcția normală la cea patologică și consecințele care decurg pentru organism.**
- **Explicarea și interpretarea modificărilor funcționale, stabilind legile generale și mecanismele de apariție, evoluție și sfârșitul proceselor patologice și a bolilor la diferit nivel de organizare: molecular, subcelular, celular, de organ, sisteme de organe și întreg organism.**
- **Contribuie la formarea și consolidarea unei gândiri medicale complexe, necesară înțelegerii corecte a tulburărilor funcționale sesizabile clinic, coroborate cu rezultatele de laborator.**

Compartimentele Fiziopatologiei

- I. *fiziopatologia teoretică* – nozologia generală,
- II. *fiziopatologia generală* sau procesele patologice tipice,
- III. *fiziopatologia specială* sau fiziopatologia sistemelor organismului bolnav
- IV. *fiziopatologia clinică* sau *fiziopatologia organismului bolnav*

I. Fiziopatologia teoretică – nozologia generală (din grecește: *nozós* – suferință; *logos* – știință)

- studiază legile generale ale originii bolii (*etiologia generală*),
- evoluției bolii (*patogenia generală*),
- sfârșitului bolii (*sanogeneza, tanatogeneza*),
- structura bolii (nozologia propriuzisă).

II. Fiziopatologia generală

- *Fiziopatologia generală* studiază legile generale ale originii, apariției, evoluției și rezoluției *proceselor patologice tipice* (“alfabetul” patologiei), care au proprietăți comune indiferent de cauza provocatoare, specia biologică, localizarea procesului în diferite organe.
- Fiziopatologia generală studiază de asemenea modificările funcționale la nivel subcelular, celular, tisular, de organ în procesele patologice tipice.
- În funcție de nivelul localizării deosebim procese patologice tipice celulare, procese patologice tipice în țesuturi și organe, procese patologice tipice integrale.

III. Fiziopatologia specială

- Studiază particularitățile apariției, evoluției și sfârșitul proceselor patologice tipice cu localizare concretă în diferite organe și sisteme ale organismului și manifestările funcționale la nivel subcelular, celular, tisular, de organ și de sisteme.
- Acest compartiment studiază procesele patologice tipice în sistemul nervos central, endocrin, cardiovascular, respirator, digestiv, excretor, reproductiv în cooperare cu morfopatologia, biochimia.

IV. Fiziopatologia clinică

- Studiază modificările funcționale la nivel subcelular, celular, tisular, de organ și sisteme în diferite *entități nozologice* (boli).
- Integrarea modificărilor funcționale cu cele morfologice și biochimice va constitui tabloul integral al bolii.

Obiectul general de studiu al Fiziopatologiei este organismul bolnav:

- animalele de laborator cu procese patologice reproduse experimental,
- omul îmbolnăvit spontan.

Metoda principală de studiu în Fiziopatologie

- A fost și continuă să rămână metoda *experimentului fiziopatologic*.
- Esența experimentului fiziopatologic constă în reproducerea, modelarea bolilor omului la animalele de laborator
- Se deosebesc experimente didactice și științifice

Etapele Experimentului fiziopatologic

- I. Stipularea scopurilor și sarcinilor pentru experiment
- II. Alegerea modelului adecvat al procesului patologic sau al bolii, care corespunde maxim procesului natural întâlnit la om (selectarea metodelor de cercetări în conformitate cu scopul și sarcinile experimentului)
- III. Formarea algoritmului experimentului (se determină succesiunea intervențiilor asupra obiectului, indicii funcționali etc.)
- IV. Prelucrarea informațiilor obținute în experiment (statistica, veridicitatea datelor obținute etc.)

NOZOLOGIA GENERALĂ



ȘTIINȚA DESPRE BOALĂ

Noțiunea de Sănătate 1

SĂNĂTATEA – este o stare fizică, psihologică și socială bună, dar nu numai lipsa bolilor sau a defectelor fizice.

Din codul Organizației mondiale a sănătății

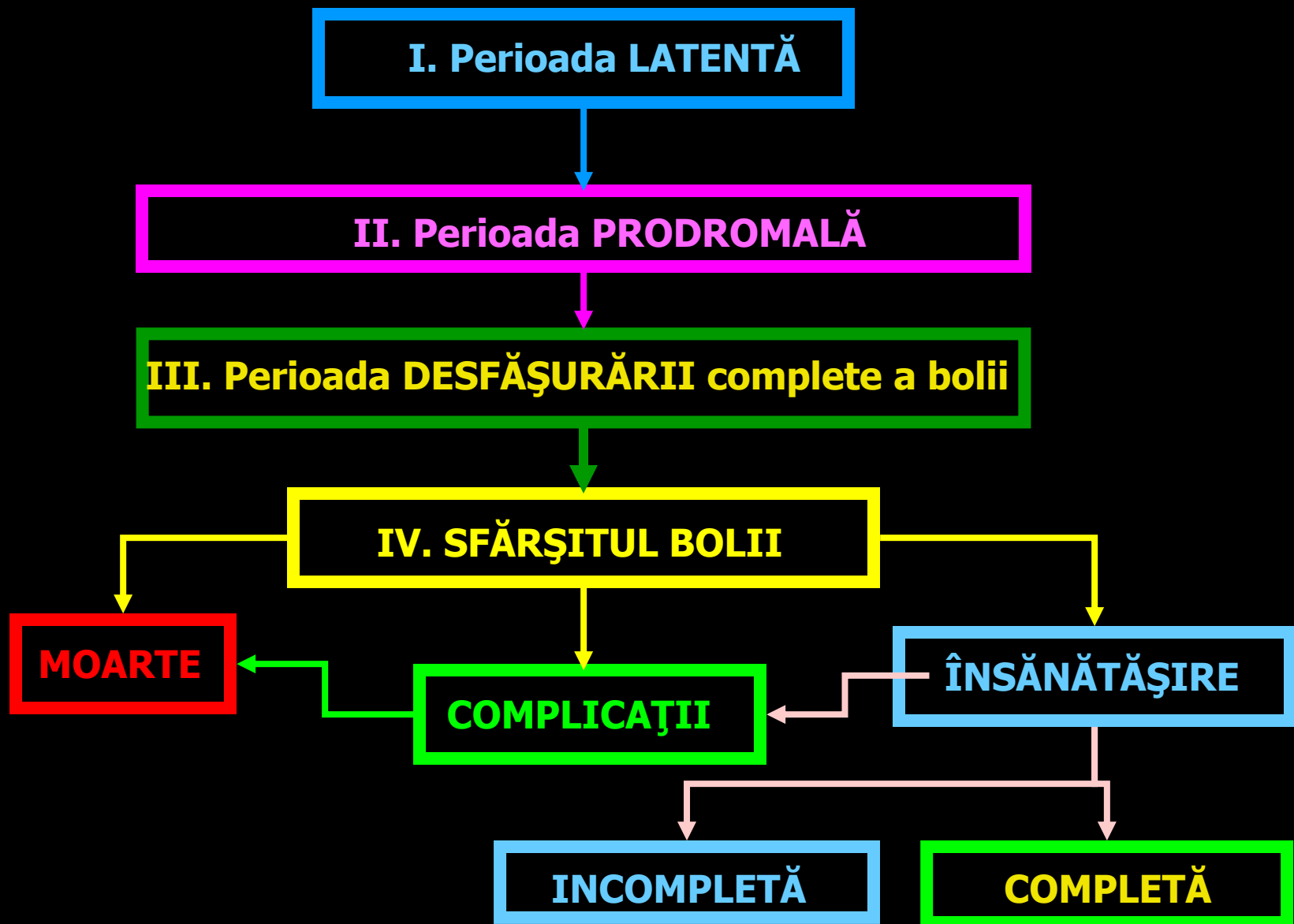
Noțiunea de Sănătate 2

SĂNĂTATEA – starea de adaptibilitate optimă a organismului la factorii ambianți și cei sociali, bazată pe concordanța structurii și funcției, precum și capacitatea sistemelor reglatoare de a menține homeostazia organismului.

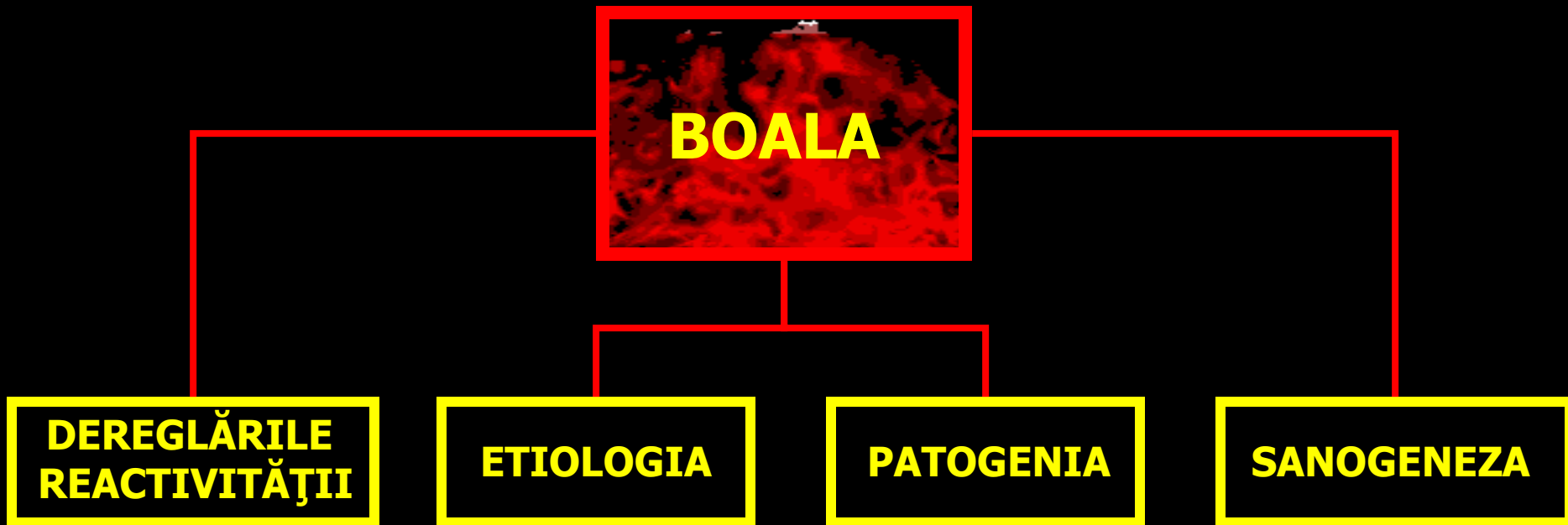
Noțiunea de Boală

BOALA reprezintă o stare calitativ nouă a organismului, care apare la acțiunea factorilor nocivi și se caracterizează prin dezechilibrul homeostatic (morfolologic, funcțional, biochimic și psihic), dizadaptabilitate, dezechilibrul social, pierderea capacității de muncă și valori social-economice pe o anumită perioadă de timp.

Perioadele și consecințele bolii



Compartimentele în cadrul studiului BOLII



Etiologia (din grecește *aitia* – cauză; *logos* – știință) este știința care studiază cauzele și condițiile apariției bolilor.

- ***Cauza bolii*** - orice substanță, energie sau informație, care interacționează cu organismul omului și provoacă modificări structurale și dereglări funcționale.

**Cauza în originea bolii este decisivă, determinantă.
Cauza determină caracterul specific al acesteia.**

Cunoașterea cauzei bolii permite:

- Administarea ***terapii specifice*** axate spre înlăturarea cauzei din organism după declanșarea bolii
- Este baza teoretică a ***profilaxiei specifice***, orientate spre evitarea acțiunii cauzei asupra organismului.

Clasificare

A. Clasificarea după origine:

1. **cauze exogene** – rezidă în afara organismului, în mediul ambiant; constituie majoritatea covârșitoare a cauzelor bolilor;
2. **cauze endogene** – rezidă în însăși organism, prezentând anumite defecte sau particularități ale structurii și funcțiilor organismului.

B. Clasificarea după natura factorilor cauzali:

1. **factori mecanici** – acționează prin intermediul energiei mecanice potențiale
2. **factori fizici** – acționează prin intermediul energiei fizice a mișcării atomilor, a particulelor elementare, a undelor electromagnetice, razele ionizante, a câmpurilor - traumele fizice, combustii termice, congelații, boala actinică, formarea de radicali liberi ș.a.;
3. **factori chimici** – 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 ș.a. - dishomeostazii biochimice a organismului;
4. **factori informaționali** (mediatori, hormoni, antigeni);
5. **factori biologici** – (virusuri, bacterii, fungi, protozoare)
6. **factori psihogeni** – acționează prin intermediul conștiinței (semnalele lingvistice) – acțiune psihosomatică;
7. **factori sociali** – interrelațiile dintre oameni, pierderea de către persoană a poziției ierarhice în societate

Clasificare

- **C. Clasificarea după potențialul patogen:**

- **factori indiferenți** pentru organism; acești factori nu provoacă în organism nici un fel de modificări sau reacții (de ex., gazele inerte din atmosferă)
- **b) factori fiziologici** – acționând asupra organismului în diapazonul optim de intensitate și durată provoacă reacții rezonabile, fiziologic adecvate atât calitativ, cât și cantitativ. Ei devin patogeni doar atunci, când depășesc diapazonul fiziologic de intensitate și durata acțiunii, acționează asupra organismului sensibilizat (de ex., în alergii) sau declanșează boala prin mecanismul reflex condiționat;
- **c) factori convențional patogeni** – factorii, care devin nocivi doar într-un anturaj de condiții anumite, fie că aceste condiții amplifică acțiunea cauzei, fie că diminuează rezistența organismului (de ex., microflora saprofită din tractul digestiv).
- **factori patogeni** – factorii, care provoacă boala în orice condiții cu o probabilitate aproape absolută egală cu 100%.

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

Condițiile exogene sunt parte componentă a mediului ambiant (atmosfera, hidrosfera, tehnosfera, sociosfera, condițiile de trai, condițiile profesionale, alimentația ș.a)

Condițiile endogene rezidă în însăși organism, sunt proprietățile organismului (ereditatea, constituția, reactivitatea, metabolismul, particularitățile morfofuncționale ale tuturor sistemelor și organelor)

Patogenia

(din grecește *pathos* – suferință; *logos* – știința) este știința care studiază mecanismele apariției, dezvoltării și rezoluției bolii.

Legitățile generale :

1. Rolul factorului etiologic în procesul apariției și evoluției bolii
2. Leziunea – efectul primar a acțiunii cauzei asupra organismului
3. și punctul de start al bolii
4. Căile și mecanismele generalizării și localizării procesului patologic
5. Legitățile interrelațiilor dintre factorii patogenetici
6. Rolul factorilor patogenetici în evoluția bolii. Interrelațiile de cauză și efect în evoluția bolii. Veriga principală a patogeniei. Cercul vicios
7. Rolul reactivității organismului în apariția și evoluția bolii
8. Mecanismele sanogenezei

Factor patogenetic

efectul provocat de acțiunea factorului etiologic (nociv, patogen), care menține evoluția bolii

Corelația cauză și efect în patogenie este o relație dialectică dintre factorii patogenetici cind ei evaluează succesiv și repetat.

Cercul vicios este lanțul patogenetic închis de cauze și efecte, în care ultimul efect are o acțiune similară cu prima cauză.

Veriga principală a patogeniei – este veriga de care depinde menținerea întregului lanț patogenetic și la înlăturarea căreia întregul lanț se dezintegrează, iar evoluția bolii se întrerupe.

Terapia patogenetică vizează limitarea sau înlăturarea factorilor patogenetici.

Exemplu de cerc vicios:

Excitarea centrului vasomotor

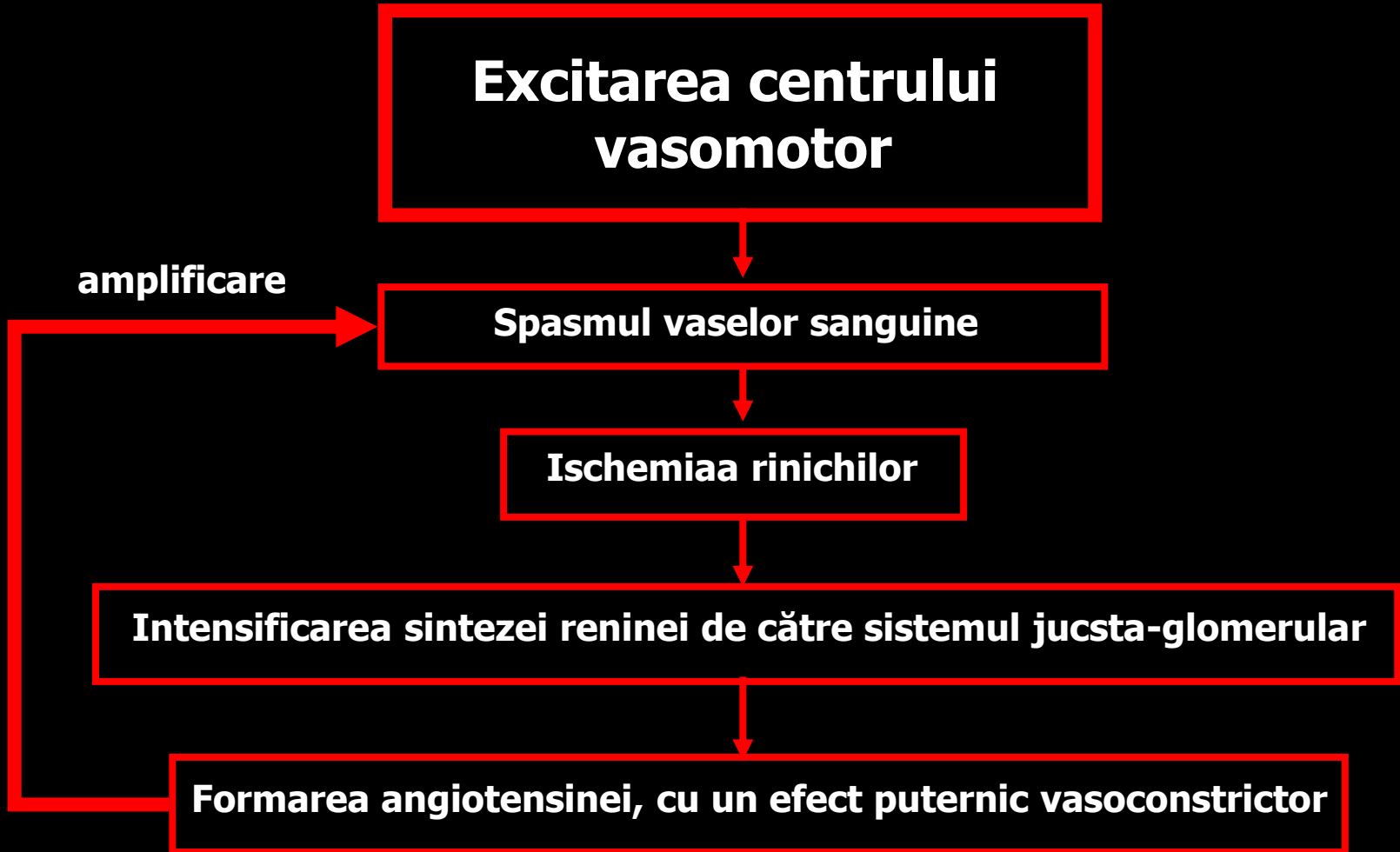
Spasmul vaselor sanguine

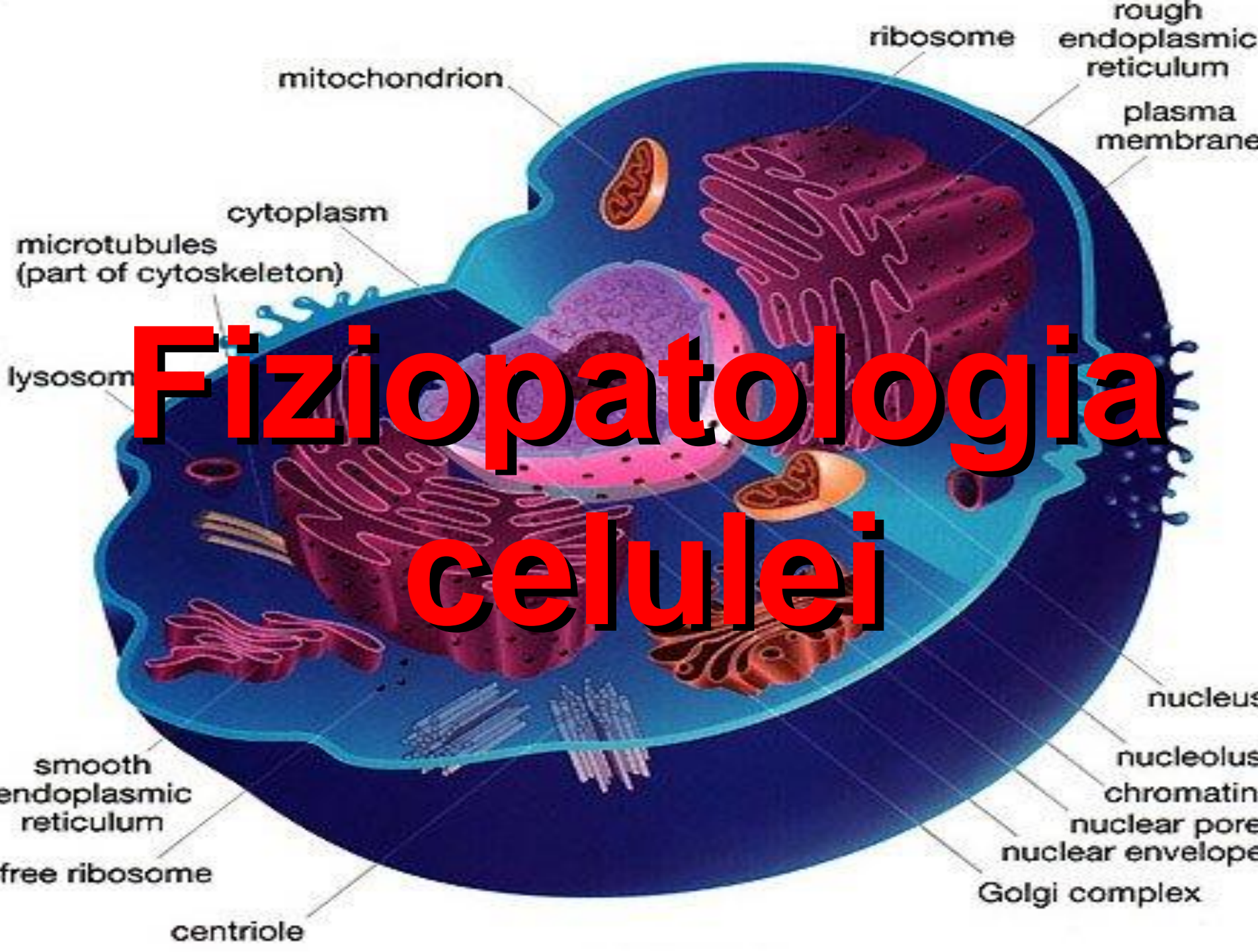
Ischemiaa rinichilor

Intensificarea sintezei reninei de către sistemul juxta-glomerular

Formarea angiotensinei, cu un efect puternic vasoconstrictor

amplificare

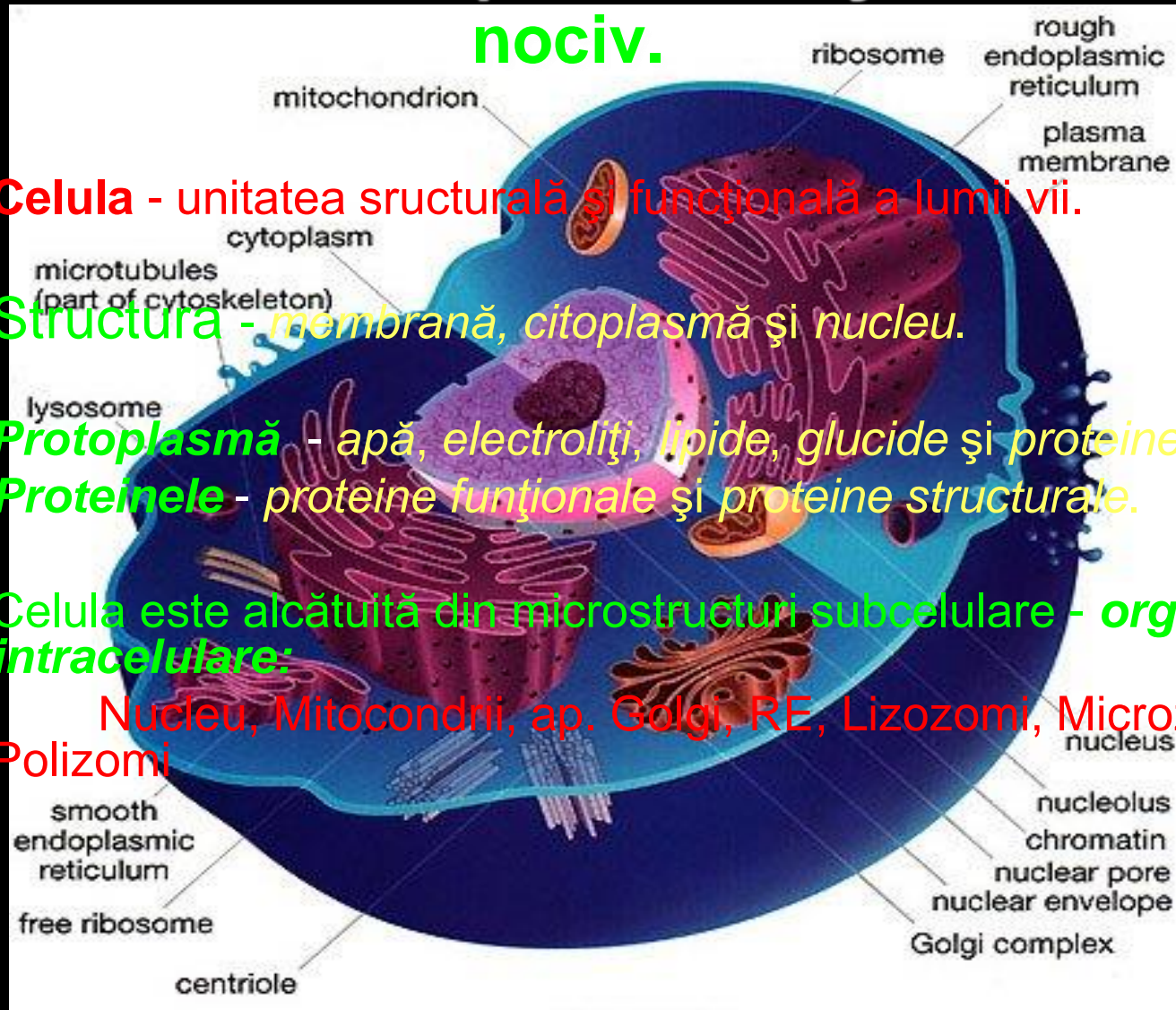




Leziunea celulară este modificarea persistentă a homeostaziei biochimice, structurale și funcționale a celulei apărute la acțiunea factorului nociv.

- **Celula** - unitatea structurală și funcțională a lumii vii.
- **Structura** - membrană, citoplasmă și nucleu.
- **Protoplasmă** - apă, electroliți, lipide, glucide și proteine.
- **Proteinele** - proteine funcționale și proteine structurale.
-
- Celula este alcătuită din microstructuri subcelulare - **organite intracelulare**:

Nucleu, Mitocondrii, ap. Golgi, RE, Lizozomi, Microzomi, Polizomi



Leziunile membranei celulei

Membranele - rolul de a proteja celula și organitele celulare.

Membranele includ:

*membrana celulară (plasmolema)
membrana nucleară,
membrana reticulului endoplasmatic,
membrana mitocondrială,
membrana lizozomilor
membrana aparatului Golgi*

Membrana citoplasmatică (plasmolema) - lipide și proteine.

Fosfolipidele (90%) un strat bimolecular cu porțiunea **hidrofobă** a ambelor straturi orientată în interiorul bistratului, iar cu cea **hidrofilă** – spre periferia bistratului, respectiv în afara și interiorul celulei (**parafina**).

Impermeabilă - apă, ioni și substanțe hidrosolubile (glucide, aminoacizi),

Pemeabilă pentru oxigen, dioxid de carbon, alcooli, alte substanțe liposolubile

Funcțiile membranei celulare

- barieră mecanică;
- menținerea homeostaziei intracelulare;
- permeabilitatea selectivă pentru substanțe;
- menținerea gradientului de concentrație;
- menținerea formei și volumului celulei;
- menținerea potențialului electric membranal;
- recepția semnalelor chimice și antigenice;
- comunicarea intercelulară.

Etiologia și patogenia leziunilor celulare

- **Leziuni mecanice** ale membranei citoplasmatică (extinderea, ruperea, fragmentarea) provocate de forțele mecanice, care acționează direct asupra celulei.
- **Factorul patogenetic primar** (leziunea) → dezintegrarea mecanică a plasmolemei → deschiderea barierei mecanice celulă-interstițiu → formarea de comunicații directe necontrolate dintre spațiul intracelular și cel intercelular → pasajul liber al substanțelor în ambele sensuri: **interstițiu – hialoplasmă și hialoplasmă – interstițiu**.
- **Conseința** - echilibrarea compoziției spațiilor extracelular (Na^+), cu cel intracelular (K^+) → face imposibilă funcționarea normală a organelor celulare

Etiologia și patogenia leziunilor celulare

Leziuni electrice depind de caracterul curentului (continuu sau alternativ) și de tipul celulei.

- Acțiunea asupra celulelor excitabile (neuroni, miocite) este fazică.
- Inițial are loc suscitarea canalelor ionice potențial dependente (Na^+ , K^+ , Ca^{++})
- depolarizarea membranei celulare, excitarea celulei cu generarea și propagarea impulsului electric și contracția miocitului.
- La acțiunea continuă pe celulă a curentului electric se împiedică repolarizarea membranei, restabilirea potențialului de repaus și conduce la inhibiția depolarizantă.
- Ulterior are loc polarizarea hialoplasmei – acumularea de ioni negativi (anioni) la electrodul pozitiv (anod) și a ionilor pozitivi (cationilor) la electrodul negativ (catod).
- Electroliza substanțelor intra- și extracelulare: descompunerea substanțelor cu structură ionică până la atomi neutri (ionii de Na^+ se reduc la catod până la atomi neutri de natriu, iar ionii de Cl^- se oxidează la anod până la atomi neutri de clor; ulterior aceste elemente sunt antrenate în reacții specifice cu formarea hidroxidului de sodiu cu efecte nocive).
- Sub acțiunea curentului electric are loc spargerea electrică a membranei citoplasmatică, formând breșe ireparabile (mișcarea browniană a moleculelor) în bistratul lipidic, urmate de distrugerea completă a membranei cu toate efectele patogenetice secundare.

Rolul biologic intracelular al Ca^{++} constă în inițierea proceselor de activare celulară (neuron, miocit, trombocit).

- La activarea celulei Ca^{++} este eliberat din RE în citoplasmă, cu rol de mesager intracelular \Rightarrow în mușchi cuplează excitația și contracția, în neuroni – excitația și eliberarea de mediatori, în trombocite – activarea și secreția de substanțe depozitate (factori de coagulare).
- Component de bază a țesuturilor tari ai organismului (scheletul, dinții)
- Starea de repaus - depozitarea calciului în reticulul endoplasmatic
- Activarea celulei – cu ieșirea calciului din reticulul endoplasmatic în hialoplasmă.
- Homeostazia intracelulară Ca^{++} - asigurată de echilibrul a două cupluri de procese:
 - a) pătrunderea în celulă și eliminarea din celulă a Ca^{++} prin membrana citoplasmatică (Ca^{2+} – ATP-aza);
 - b) eliberarea Ca^{++} din RE în citoplasmă și recaptarea Ca^{++} din citoplasmă în reticulul endoplasmatic.

Etiologia și patogenia leziunilor celulare

- Hipoxia celulară \Rightarrow diminuarea proceselor oxidative \Rightarrow micșorarea cantității de ATP disponibil \Rightarrow diminuarea activității pompei Ca^{++} -ATP-aze \Rightarrow abolirea gradientului de concentrație a Ca^{++} \Rightarrow **Acumularea intracelulară a Ca^{++}** \Rightarrow creșterea activității fosfolipazelor, proteazelor, endonucleazelor, ATP-azelor \Rightarrow tumefierea mitocondriilor, a reticulului endoplasmatic, destabilizarea lizozomilor \Rightarrow distrofie \Rightarrow moartea celalră;
- **Ca^{++}** \Rightarrow mitocondrii \Rightarrow întrerupe oxidorea, fosforilarea \Rightarrow **ATP**↓
- **Ca^{++}** \Rightarrow activarea enzimelor lizozomale \Rightarrow inițierea proceselor digestive intracelulare \Rightarrow autoliza celulei.

Etiologia și patogenia leziunilor celulare

- **Stresul oxidativ** - provocat de acțiunea radicalilor liberi de oxigen.
- **Radical liber de oxigen** - oxigenul sau compusul oxigenului, care conține pe ultimul strat electronic un electron fără pereche, **electron celibatar**, cu reactivitate extrem de mare, denumite **specii active de oxigen** (superoxidul de oxigen O_2^- , peroxidul de hidrogen H_2O_2), hidroperoxizii HO , radicalul hidroxil OH^-).
- În unele procese fiziologice generatoare de radicalii liberi obișnuiți (în lanțul transportului de electroni în mitocondrii)
- În condiții fiziologice acțiunea lor nocivă este contracarată de sistemele antioxidante.

Etiologia și patogenia leziunilor celulare

Stresul oxidativ

- Din procesele patologice generatoare de radicali liberi sunt inflamația, fagocitoza, hiperoxia, hipoxia, razele ionizante, intoxicația cu cloroform, tetraclorură de carbon, inclusiv în unele boli hepatice, ulcerul gastric, infarctul miocardic ș.a.
-
- Excesul de radicali liberi poate fi cauzat și de **lepuizarea Sistemului antioxidant natural** – alfa-tocoferolul, carotinoizii, riboflavinul, superoxid-dismutaza, arilsulfataza, catalaza, glutat-ion-reductaza, peroxidaza.

Etiologia și patogenia leziunilor celulare

Stresul oxidativ

Patogenia: Radicalul hidroxil OH⁻ - cel mai agresiv, cu dimensiuni mici, pătrunde ușor în porțiunea interioară a bistratului lipidic, unde supune peroxidării acizii grași polinesaturați din componența fosfolipidelor membranare, care conțin legături duble de carbon.

- Rezultatul final este peroxidarea și denaturarea unui număr mare de molecule de fosfolipide, ceea ce are mai multe efecte membranodistructive + dereglarea funcției organelor celulare
- Reducerea grupărilor sulfhidrile ale enzimelor tiolice (Ca²⁺ – ATP-aza) până la grupări disulfidice cu pierderea activității enzimatică
- Alterarea ADN cu efecte mutagene
- Iepuizarea Sistemului antioxidant natural – alfa-tocoferolul, carotinoizii, riboflavinul, superoxid-dismutaza, catalaza, glutatiónperoxidaza.

Etiologia și patogenia leziunilor celulare

- **Leziuni celulare enzimatice** provenind din surse endogene și exogene.

Spectrul de enzime citopatogene este foarte larg: proteazele, peptidazele, colagenaza, elastaza, lipaza, fosfolipaza, amilaza, hialuronidaza ș.a.

- **Surse de enzime endogene** - celulele fagocitare din focarul inflamator, enzimele lizozomale din toate celulele organismului, eliberate la destabilizarea membranei lizozomale, enzimele digestive pancreatice, eliberate în sânge în caz de pancreatită sau pancreonecroză.
- **Surse enzimele exogene** - cele microbiene: lecitinaza streptococică, care scindează fosfolipidele membranare; enzimele elaborate de *Clostridium perfringens*, care induc scindarea citomembranelor.

Lanțul patogenetic este inițiat de scindarea substraturilor specifice pentru aceste enzime: fosfolipidele membranare, proteinele membranare, glicoproteinele ș.a.

Consecințele acțiunii patogene a enzimelor este dezintegrarea membranei cu toată avalanșa de procese patogenetice citodistructive.

Etiologia și patogenia leziunilor celulare

Leziune termică a celulelor survine la acțiunea temperaturilor (înalte, joase) cu patogenia specifică.

- **Acțiunea temperaturilor ridicate** conduce la **denaturarea termică** a substanțelor membranare (celulă, organite) și citoplasmatică (proteine) cu abolirea funcțiilor specifice de canale, pompe ionice, enzime, formarea de autoantigene și ulterior **reacția autoimună**.
- Denaturarea substanțelor din hialoplasmă și organitele celulare are consecință – moartea celulei (necrobioza, necroza).
- **Acțiunea temperaturilor scăzute** conduce la **cristalizarea apei** în momentul congelării și decongelării, iar cristalele formate (cioburi) intracelular în mod mecanic distrug membrana citoplasmatică și membranele organitelor celulare.

Etiologia și patogenia leziunilor celulare

Leziuni hipoxice provocate de hipoxia celulară.

- Cauzele hipoxiei celulare sunt toate formele de hipoxie generală (hipoxică, respiratorie, circulatorie, anemică, histotoxică), dereglările circulației sanguine și limfatice regionale (hiperemia venoasă, ischemia, staza).
- Efectele hipoxiei celulare sunt inițiate de lipsa energiei sub pragul compatibil cu activitatea vitală celulară.
- Lanțurile patogenetice de efecte nocive sunt numeroase ca variante:
- a) hipoxia celulară \Rightarrow diminuarea proceselor oxidative \Rightarrow micșorarea cantității de ATP disponibil \Rightarrow diminuarea activității pompei Na^+, K^+ -ATP-aze \Rightarrow abolirea gradientului de Na^+ și K^+ \Rightarrow hiperosmolaritatea intracelulară \Rightarrow tumefierea celulară \Rightarrow citoliza;
- b) anihilarea potențialului membranal de repaus \Rightarrow inhibiția depolarizantă a celulelor excitabile;
- c) diminuarea activității pompei Ca^{++} -ATP-aze \Rightarrow abolirea gradientului de concentrație a Ca^{++} \Rightarrow creșterea activității fosfolipazelor, proteazelor, endonucleazelor, ATP-azelor \Rightarrow tumefierea mitocondriilor, a reticulului endoplasmatic, destabilizarea lizozomilor;
- d) activizarea proceselor glicolitice \Rightarrow acumularea de acid lactic \Rightarrow acidoza celulară \Rightarrow activarea proteazelor și fosfolipazelor \Rightarrow citoliza.

Manifestările leziunilor membranei celulare

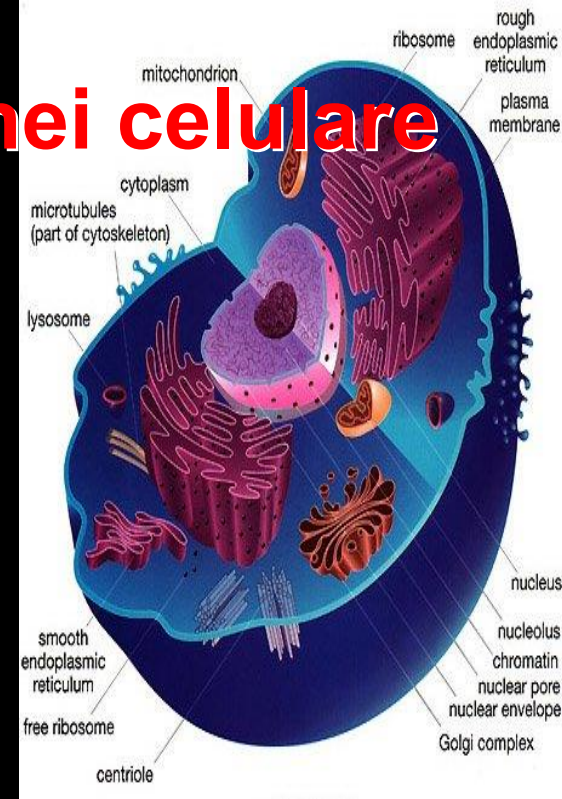
1. Dereglarea permeabilității membranei celulare și a transferului transmembranar de substanțe

- Dereglarea integrității structurale membranare cu abolirea funcției de barieră.
- Are loc pătrunderea neselectivă a substanțelor transportate în mod normal doar prin mecanisme selective de transport (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{+2} , Mg^{+2}) \Rightarrow trecerea intracelulară excesivă a apei prin osmoză (hiperosmolaritate), \Rightarrow distrofia hidropică \Rightarrow deformarea și tumefierea celulei \Rightarrow distrucția mecanică a citoscheletului \Rightarrow citoliză.

Manifestările leziunilor membranei celulare

2. Dereglarea transportului activ transmembrantar

Are loc anihilarea gradientelor de concentrație a electroliților (Na,K,Ca,Cl) între interstițiu și citoplasmă și citoplasmă și structurile intracelulare (mitocondrii, reticulul endoplasmatic) concomitent cu anihilarea potențialului electric membrantar.

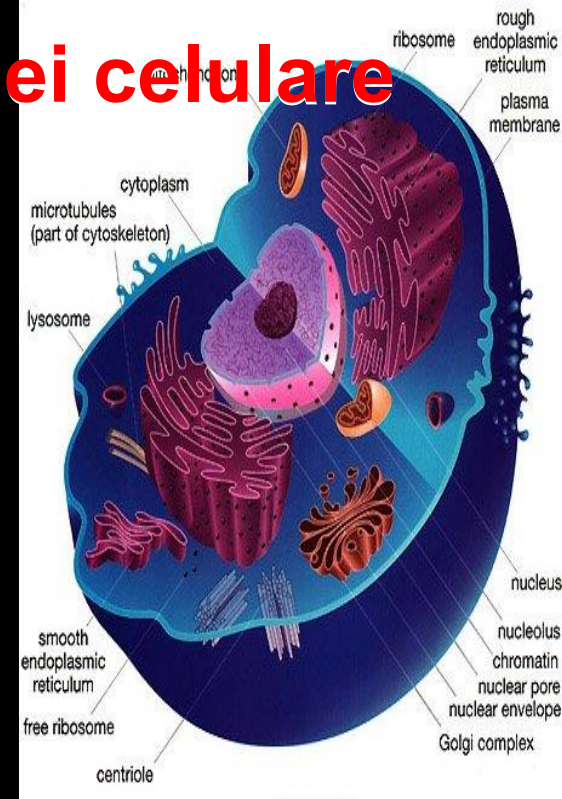


Manifestările leziunilor membranei celulare

3. Anihilarea gradientului de Na^+

Raportul normal Na^+ intracelular și extracelular 1:20

- Izoosolaritatea hialoplasmei - echilibrul onco-osmotic se menține prin expulzarea sodiului din celule
- **Consecințe:** distrucția membranei \Rightarrow pătrunderea intracelulară a Na^+ \Rightarrow anihilarea gradientului de concentrație \Rightarrow hiperosmolaritate intracelulară \Rightarrow care inițiază pătrunderea apei în interiorul celulei prin osmoză \Rightarrow balonarea celulei \Rightarrow citoliza.

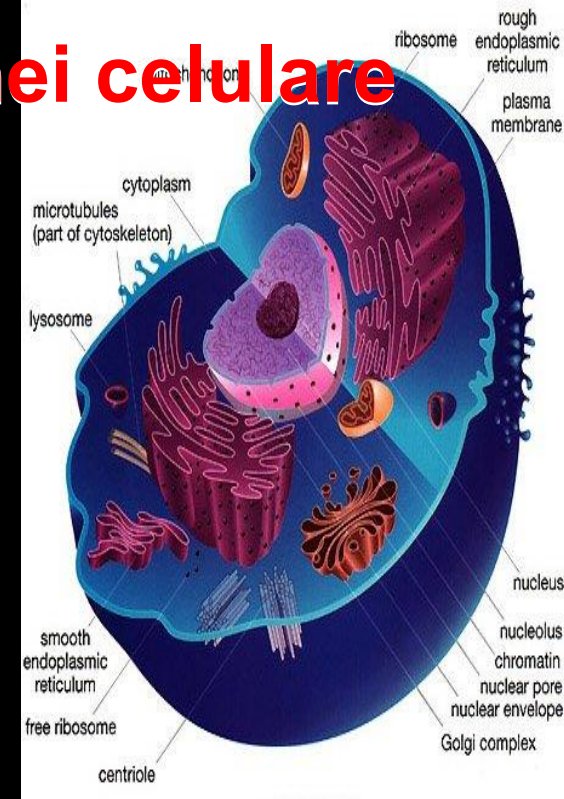


Manifestările leziunilor membranei celulare

4. Anihilarea gradientului de Ca^{++}

(Raportul normal Ca^{++} intracelular și extracelular 1:10.000)

- Izoosolaritatea hialoplasmei - menține prin expulzarea Ca^{++} din celule.
- \downarrow ATP \Rightarrow în celule se inhibă activitatea Ca^{++} -ATP-azei \Rightarrow micșorarea vitezei de expulzare a Ca^{++} din citoplasmă \Rightarrow acumularea Ca^{++} .
- **Consecința:**
- activarea structurilor contractile (actina și miozina),
- activarea enzimelor celulare (ATP-aze, fosfolipaze, proteaze, endonucleaze) \Rightarrow alterează membranele organelor \Rightarrow tulbură procesele metabolice celulare \Rightarrow modificări în citoscheletul celular (fosfolipide, proteine, nucleotide).



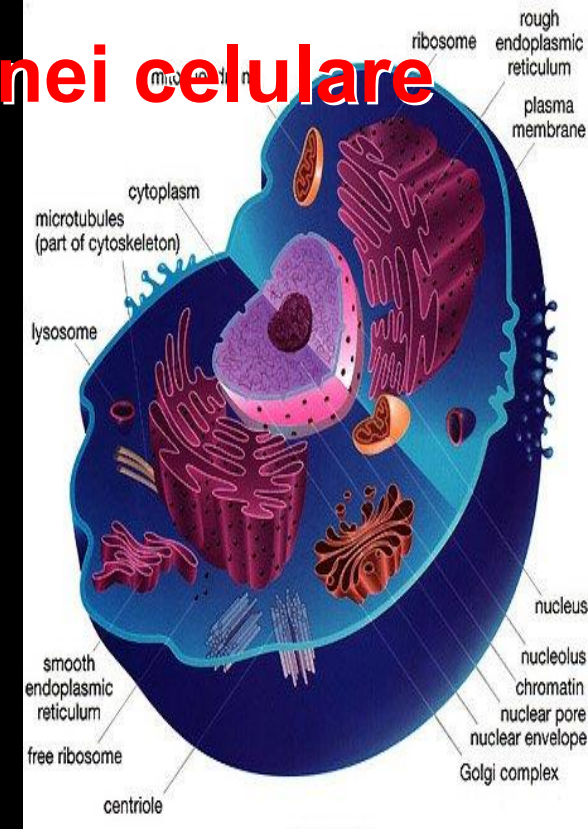
Manifestările leziunilor membranei celulare

5. Acidoza celulară

Glicoliza anaerobă \Rightarrow acumularea intracelulară a lactatului, a ionilor de hidrogen \Rightarrow acidoza celulară decompensată.

Consecințe:

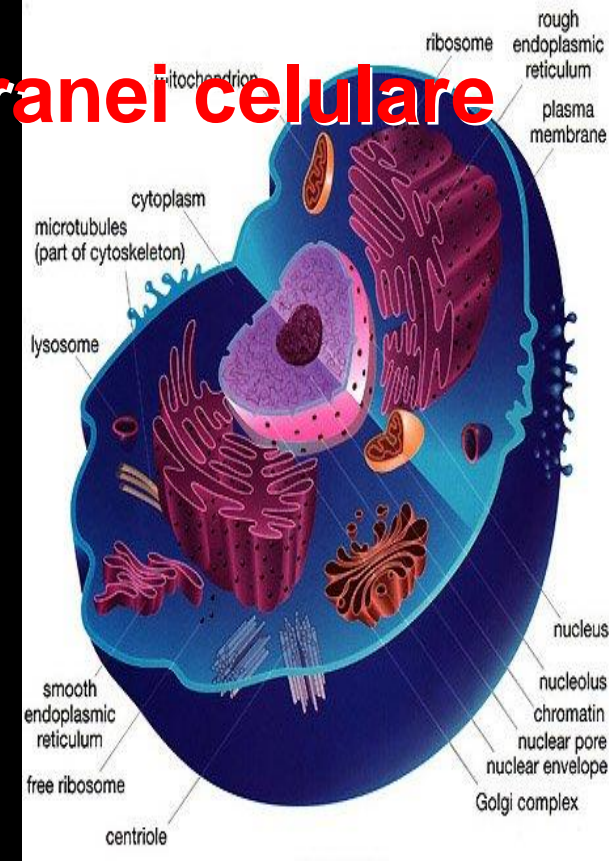
- tulburarea funcționalității proteinelor în urma modificării conformației moleculei,
- activarea enzimelor hidrolitice lizozomale,
- mărirea permeabilității membranelor celulare ca rezultat al dereglării structurii lipidelor membranare



Manifestările leziunilor membranei celulare

Concluzie

- **Toate leziunile membranei celulare în final conduc la dereglarea funcțiilor fundamentale și la moartea celulei.**
- **Consecințele leziunilor membranei celulare sunt distrofiile celulare, necrobioza și necroza celulară, inflamația, atrofia, sclerozarea.**

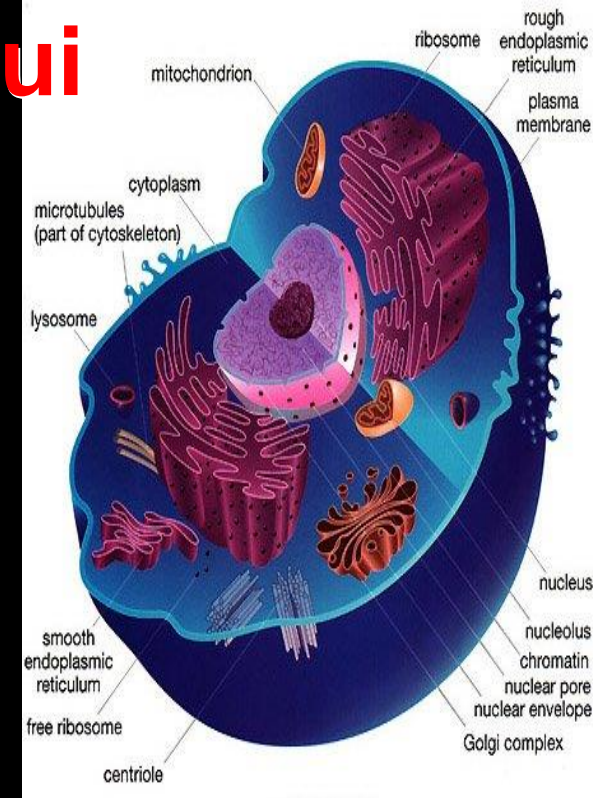


Leziunile nucleului

- **Cauzele** leziunilor sunt factori fizici, chimici, biologici.

Stadiile:

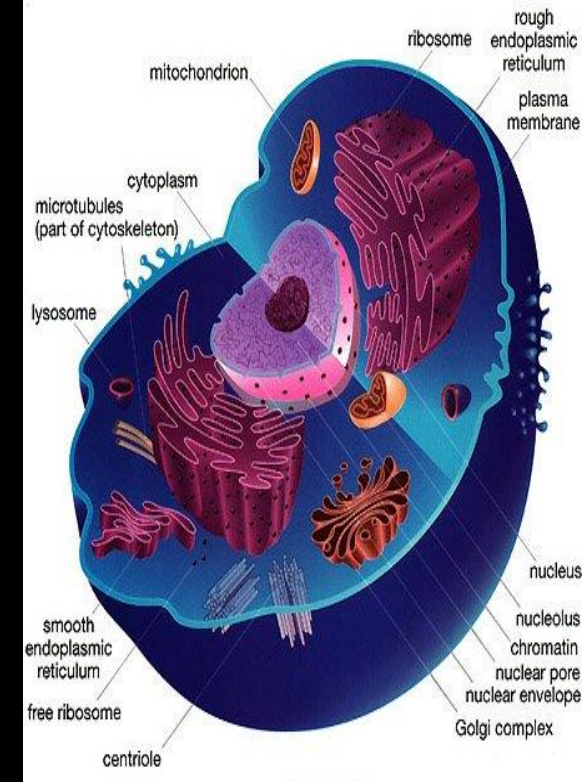
- **Condensarea și marginarea cromatinei** este o alterare reversibilă a nucleului manifestată prin apariția sub membrana nucleară a conglomeratelor de cromatină (\downarrow pH-ului – acidoză).
- **Cariopicinoza** este o consecință a condensării și marginării cromatinei pe toată suprafața nucleului. Fibrele de cromatină se condensează sub acțiunea ADN-azei și enzimelor lizozomale.
- **Cariorexisul** este procesul de fragmentare a cromatinei condensate, care poate fi localizată atât sub membrana nucleară, cât și în citoplasmă.
- **Carioliza** reprezintă lezarea nucleului cu dezintegrarea totală a cromatinei.



Cariopicinoza, kariorexisul și karioliza
sunt procese consecutive de murire a nucleului.

Leziunile RE

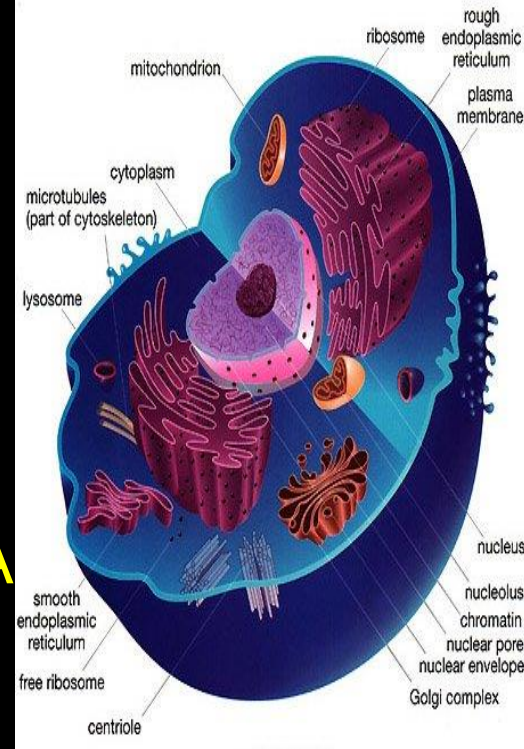
- **Caracterizat prin Tumefierea reticulului endoplasmatic** - un proces patologic determinat de hiperosmolaritatea și tumefierea citoplasmei ($\text{Na}^+ \uparrow$).
- **Consecințe:**
 - detașarea ribozomilor,
 - dezintegrarea polizomilor
 - dereglarea sintezei de proteine celulare și proteine „pentru export”,
 - perturbarea citoscheletului.



Leziunile lizozomilor

Homeostazia este asigurată de membrana lizozomală care împiedică contactul enzimelor din interiorul lizozomilor cu elementele din citoplasmă.

- **Cauze:** hipoxie, acidoză, peroxidarea lipidelor membranare, radiații ionizante, endotoxine bacteriene, hipovitaminoze, hipervitaminoza A
- **Tumefierea și destabilizarea sau chiar ruperea membranei lizozomale** ⇒ ieșirea hidrolazelor în citosol ⇒ hidroliza compușilor organici din hialoplasmă și a organelor celulare ⇒ autodegradarea ⇒ **autoliza celulei** ⇒ spațiul intercelular ⇒ **sânge (enzimemia)** ⇒ dezintegrarea structurilor distanțate de focarul afecțiunii celulare primare.



Leziunile mitocondriei

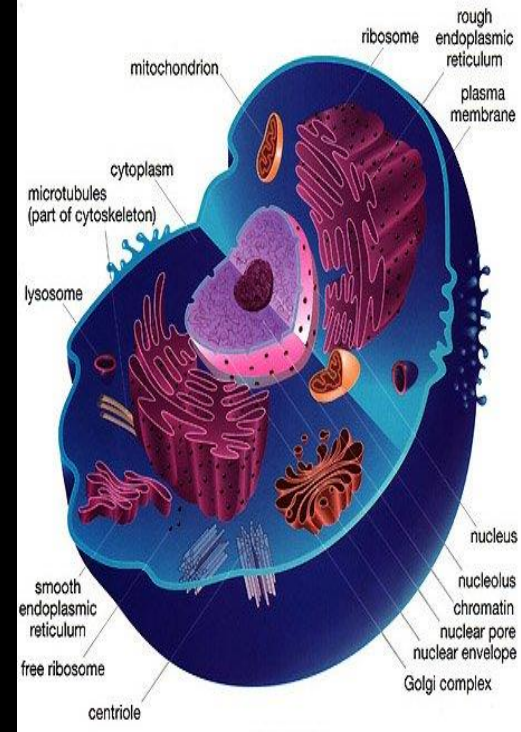
- **Caracterizat prin Tumefierea mitocondrială** - conduce la decuplarea proceselor de fosforilare oxidativă.

- **Cauze:** inaniție, hipoxii, intoxicații, febră.

- **Penuria energetică:**

1. ⇒ afectează pompele ionice de Na^+ și K^+ ⇒ anihilează gradientul ionic, gradientul electric cu depolarizarea membranei citoplasmatică și mitocondriale.

2. ⇒ afectează pompele ionice – Ca^{++} – ATP-aza de pe membrana citoplasmatică, care expulzează Ca^{++} din celulă în exterior și Ca^{++} – ATP - aza din membrana reticulului citoplasmatic ⇒ anihilarea gradientului de Ca^{++} mitocondrii-hialoplasmă și mărirea concentrației acestui ion în hialoplasmă: ⇒ activarea proteazelor lizozomale, a ATP-azelor, endonucleazelor, fosfolipazelor ⇒ citoliză.



Consecințele leziunilor celulare

Enzimemia

Leziunile celulare de orice etiologie cauzează creșterea sau scăderea activității enzimelor celulare în sânge – **enzimemia**

ALAT și ASAT (alaninaminotransferaza și aspartataminotransferaza) sunt specifice pentru hepatocite.

ALAT - localizată exclusiv în citoplasmă,

ASAT - 60% în citoplasmă și 40% în mitocondrii

Revenirea la normal - evoluții favorabile (cca 5–7 săptămâni),

Valorile sporite - cât persistă citoliza.

Consecințele leziunilor celulare

Enzimemia

Fosfataza alcalină sporită - icterul obstructiv, sarcoame osteoblastice, hiperparatiroidism și carcinomul metastatic.

Fosfataza acidă majorată - cancerul de prostată și în unele neoplasme ale glandei mamare.

Amilaza pancreatică sporită în cazurile de obstrucție sfincterului Oddi, pancreatită acută și diabet.

Colinesteraza crescută în sindromul nefrotic.

Consecințele leziunilor celulare

Enzimemia

În leziunile musculare se utilizează dozarea activității CreatinKinazei (CK) în paralel cu dozarea activității ASAT

-activitate CK ridicată indică o leziune musculară activă sau recentă (de tip inflamație sau necroză)

-activitate CK ridicată, ce persistă în timp, indică că procesul lezional este încă într- o fază activă

- activitate ASAT crescută, corelată cu o activitate CK normală indică că procesul lezional nu mai este activ

Consecințele leziunilor celulare

Hipercaliemia

Leziunile celulare \Rightarrow eliberarea din celulele alterate a K^+ \Rightarrow hiperkaliemie.

Consecințe: reduce potențialul de repaus (depolarizare), \Rightarrow excitabilitatea celulelor excitabile – mai întâi o mărește, iar apoi o micșorează până la inhibiție depolarizantă.

Consecințele leziunilor celulare

Răspunsul fazei acute

Un proces patologic integral **consecutiv proceselor patologice celulare, tisulare și organice caracterizat printr-un** complex de reacții din partea sistemelor de reglare și protecție cu modificări ale homeostaziei organismului.

Cauzele răspunsului fazei acute sunt **procesele patologice celulare și tisulare** – leziuni celulare, necroză celulară, distrofii, dereglări circulatorii regionale, inflamație, alergii, neoplazie.

Consecințele leziunilor celulare

Răspunsul fazei acute

Răspunsul fazei acute este declanșat de substanțele biologic active eliberate la activarea, degranularea sau leziunea celulelor de origine mezenchimală: mastocitelor, macrofagilor, limfocitelor, neutrofilelor, endoteliocitelor, fibroblaștilor.

Mediatori celulari: interleukinele IL-1 și IL-6, factorul necrozei tumorale (TNF- α), proteinele fazei acute.

- Mediatorii eliberați din celule în interstițiu declanșează reacție locală inflamatorie,
- Mediatorii secretați în circulația sistemică interacționează cu receptorii specifici celulari din alte organe, → reacții sistemice ale fazei acute: din partea SNC (durerea), febra ($t^{\circ}\text{C}\uparrow$), activarea sistemului endocrin (hormoni stresului), imun (leucocitoză) și ficat (proteinele fazei acute).

Consecințele leziunilor celulare

Febra

- **Febra** (lat. *febris*, gr. *pyrexia*) - proces patologic integral tipic ce apare la om și animalele homeoterme ca răspuns la leziunile celulare și inflamație, caracterizat prin restructurarea termoreglării și deplasarea punctului de reglare a temperaturii («set point») la un nivel mai înalt.
- **Acțiunea** factorului nociv, leziunile celulare, inflamația și febra sunt procese asociate **inseparabil**, care evoluează concomitent și vizează un obiectiv strategic general – **restabilirea homeostaziei organismului.**