

CUPRINS

PREFAȚĂ	8
NOZOLOGIA GENERALĂ	
1. Caracteristica generală a fiziopatologiei – prof. univ. V.Lutan	10
1.1. Definiția fiziopatologiei ca știință și disciplină didactică	10
1.2. Structura și părțile componente ale fiziopatologiei	12
1.3. Sarcinile fiziopatologiei	14
1.4. Obiectul și metodele de studiu. Metoda experimentului fiziopatologic	14
1.5. Locul și importanța fiziopatologiei în procesul de instruire a medicilor	16
2. Etiologia generală – prof. univ. V.Lutan	18
2.1. Caracteristica cauzelor bolii	18
2.2. Caracteristica condițiilor apariției bolii	22
3. Patogenia generală – prof. univ. V.Lutan	24
3.1. Rolul factorului etiologic în procesul apariției și evoluției bolii. Leziunea ca substrat material al bolii	25
3.2. Rolul factorilor patogenetici în evoluția bolii. Interrelațiile de cauză și efect în evoluția bolii. Veriga principală a patogeniei. Cercul vicios	34
3.3. Rolul reactivității organismului în apariția și evoluția bolii	37
4. Nozologia generală – prof. univ. V.Lutan	46
4.1. Noțiuni de sănătate și boală	46
4.2. Clasificarea bolilor	49
4.3. Perioadele evoluției bolii	50
4.4. Structura bolii	54
5. Sanogeneza generală – prof. univ. V.Lutan	57
PROCESE PATOLOGICE TIPICE	
<i>Procese patologice tipice celulare</i>	
6. Leziuni celulare – prof. univ. V.Lutan, conf. A.Vișnevschi .	62
6.1. Leziunile membranei celulare	65
6.2. Leziunile nucleului celular	85
6.3. Leziunile reticulului endoplasmatic	87
6.4. Leziunile mitocondriilor	88
6.5. Leziunile lizozomilor	91
6.6. Consecințele și manifestările generale ale leziunilor celulare	92
6.6.1. Enzimemia	93
6.6.2. Hiperkaliemia	95
6.6.3. Reacția fazei acute	95
6.6.4. Febra – conf. T.Zorkin	98
6.6.5. Stresul – conf. V.Gafencu	112
7. Distrofia celulară – prof.univ. V.Lutan	121
8. Apoptoza – prof.univ. V.Lutan	131

9. Necroza – <i>prof.univ. V.Lutan</i>	134
PROCESE PATOLOGICE TIPICE TISULARE <i>prof. univ. V.Lutan</i>	
10. Dediferențierea celulară	143
11. Dereglările procesului regenerativ	147
12. Hiperplazia. Hipertrofia	151
13. Atrofia	153
14. Sclerozarea	156
PROCESE PATOLOGICE TIPICE ÎN ORGANE	
15. Inflamația – <i>prof.univ. V.Lutan</i>	162
15.1. Caracteristica generală	162
15.2. Etiologia inflamației	164
15.3. Patogenia inflamației	165
15.3.1. Alterația în procesul inflamator. Alterația primară. Alterația secundară	166
15.3.2. Mediatorii inflamației	172
15.3.3. Reacțiile vasculare în focarul inflamator	183
15.3.4. Exsudația în focarul inflamator	188
15.3.5. Emigrarea leucocitelor în focarul inflamator. Fagocitoza	190
15.4. Proliferarea și regenerarea în focarul inflamator	195
15.5. Interrelațiile dintre procesul inflamator și reactivitatea organismului	197
15.6. Modificările generale din organism în inflamație. Semnificația biologică a reacției inflamatorii	200
16. Procese patologice alergice – <i>prof. univ. V.Lutan</i>	201
16.1. Caracteristica generală a reacțiilor alergice	201
16.2. Etiologia alergiei. Caracteristica alergenelor	202
16.3. Patogenia reacțiilor alergice	204
16.3.1. Reacții alergice tip I	210
16.3.2. Reacții alergice tip II	218
16.3.3. Reacții alergice tip III	222
16.3.4. Reacții alergice tip V	229
16.3.5. Reacții alergice tip IV	230
16.4. Hipersensibilitate nespecifică	235
16.5. Reacții autoalergice	235
17. Dereglările circulației sanguine regionale – <i>dr. O.Galbur</i>	243
17.1. Hiperemia arterială	247
17.2. Hiperemia venoasă	255
17.3. Ischemia	260
17.4. Embolia	266
17.5. Staza sanguină	272
17.6. Tulburările reologiei sângelui	277
18. Dereglările schimbului capilaro-interstițial, limfogenezei și limfodinamicii – <i>conf.T.Zorkin, conf. V.Gafencu</i>	282
18.1. Reglarea schimbului capilaro-interstițial	282
18.2. Reglarea limfogenezei și limfodinamicii	284
18.3. Dereglările schimbului capilaro-interstițial	286
18.3.1. Edemele	286
18.4. Dereglările limfodinamicii	304
PROCESE PATOLOGICE TIPICE INTEGRALE	
19. Dishomeostaziile metabolice – <i>prof. univ. V.Lutan</i>	307

19.1. Dishomeostaziile glucidice	309
19.1.1. Etiologia generală a dishomeostaziilor glu- cidice	309
19.1.2. Hipoglicemia	315
19.1.3. Hiperglicemia	321
19.1.4. Hipercetonemia	324
19.1.5. Galactozemia	327
19.1.6. Consecințele dishomeostaziilor glucidice ...	328
19.2. Dishomeostaziile lipidice	329
19.2.1. Etiologia generală a dishomeostaziilor lipi- dice	329
19.2.2. Hiperlipidemia	333
19.2.3. Hipercolesterolemia	340
19.2.4. Dereglările metabolismului lipidic în orga- ne	345
19.3. Dishomeostaziile proteice	351
19.3.1. Etiologia generală a dismetabolismelor proteice	351
19.3.2. Dishomeostaziile proteice	356
19.4. Inaniția – <i>conf. V.Gafencu</i>	359
20. Dishomeostaziile electrolitice – <i>conf. T.Zorkin,</i> <i>conf. V.Gafencu</i>	368
20.1. Dishomeostazia sodiului	368
20.2. Dishomeostazia potasiului	377
20.3. Dishomeostazia calciului	382
20.4. Dishomeostazia magneziului	389
20.5. Dishomeostazia fosfaților	391
20.6. Dishomeostazia clorului	394
21. Dishomeostaziile hidrice – <i>conf. T.Zorkin</i>	394
21.1. Modificările volumului lichidului intracelular și extracelular	399
21.1.1. Hiperhidratarea	399
21.1.2. Deshidratarea	403
22. Dishomeostaziile acido-bazice – <i>conf. T.Zorkin</i>	410
22.1. Acidozele	416
22.2. Alcalozele	420
23. Dizoxiile generale – <i>conf. S.Todiraș, conf. A. Vișnevschi</i> ..	423
23.1. Hipoxia generală	425
23.2. Hiperoxia generală	439
24. Dishomeostaziile hormonale – <i>prof.univ. V.Lutan</i>	446
24.1. Hipo- și hipercorticosteroidismul	446
24.2. Hipo- și hipertirodismul	452
24.3. Hipo- și hiperparatirodismul	455
25. Insuficiența organelor vitale – <i>prof. univ. V.Lutan,</i> <i>conf.E.Borș, conf. S.Todiraș</i>	455
25.1. Insuficiența circulatorie	456
25.2. Insuficiența respiratorie	457
25.3. Insuficiența hepatică	458
25.4. Insuficiența renală	463
25.5. Dereglările activității nervoase. Coma	467
26. Dishomeostaziile termice – <i>dr. O.Galbur</i>	473
27. Șocul – <i>prof. univ. V.Lutan</i>	480
27.1. Stările terminale	492
27.2. Moartea biologică	502
27.3. Principiile patogenice de resuscitare	503

PREFAȚĂ

Cursul teoretic corespunde conceptului colectivului catedrei Fiziopatologie și fiziopatologie clinică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova despre predarea fiziopatologiei studenților facultăților de medicină generală, stomatologie și farmacie.

Concomitent cu dezvoltarea și perfecționarea metodologiei instruirii medicilor au evoluționat și metodele de predare a disciplinelor preclinice, inclusiv a fiziopatologiei. Pe parcursul mai multor ani continuă procesul de căutare atât a formelor de instruire, cât și a conținutului fiziopatologiei. Rezultatul acestor căutări au fost tentativele eșuate de contestare a fiziopatologiei ca disciplină didactică, aceasta fiind asimilată de patologia generală, disciplinele clinice. La fel de incorectă și fără perspectivă este tentativa fiziopatologiei de a se expanda în disciplinele clinice cu expunere detaliată și cu amănunte clinice a entităților nozologice. Se pare că în definiția fiziopatologiei are loc confundarea a două noțiuni – fiziopatologia ca *disciplină didactică* preclinică în procesul de pregătire a medicilor și fiziopatologia ca *știință fundamentală biologică și medicală*. Rolul firesc al fiziopatologiei ca disciplină didactică preclinică urmează din definiția formulată inițial și actuală până în prezent – studierea legităților generale ale originii, apariției, dezvoltării și rezoluției *proceselor patologice*. Anume procesul patologic localizat la diferite niveluri de organizare ale organismului – molecular, celular, tisular, de organ și integral – este în centrul atenției fiziopatologiei. Urmând acest scop fiziopatologia înzestrează studentul-medic cu *alfabetul patologiei* – totalitatea de procese patologice elementare, a căror combinație formează bolile – entitățile nozologice. Deși fiziopatologia ca știință medicală fundamentală studiază etiologia și patogenia bolilor, elaborează principiile de profilaxie și terapie etiotropă și patogenetică a bolilor, sarcina ei în calitate de disciplină didactică nu constă în expunerea realizărilor fundamentale în domeniul medicinei clinice, ci în înzestrarea studenților cu cunoștințe moderne referitoare la procesele patologice elementare ca părți constituente ale bolilor, care vor fi studiate în cadrul disciplinelor clinice.

Spre deosebire de *Fiziopatologia fundamentală*, actualul curs teoretic este denumit *Fiziopatologia medicală*, ceea ce accentuează caracterul didactic, aplicativ al materialului, iar volumul informațiilor expuse corespunde nivelului de informare al

studentului anului trei și cunoștințelor necesare pentru activitatea practică a medicului.

Volumul actual cuprinde doar *fiziopatologia teoretică* (etiologia, patogenia, nozologia și sanogeneza generală) și *fiziopatologia generală* (procese patologice tipice). Expunerea totalității de procese patologice tipice urmează logica naturală a acestora cu evoluție de la celulă la nivelul integral al organismului.

În cursul teoretic nu au fost incluse date istorice, biografii celebre, analiza comparativă a concepțiilor științifice, ci doar informații confirmate și concepții viabile.

Autorii nutresc speranța că prezenta lucrare va fi utilă în primul rând pentru studenții facultăților de medicină, stomatologie și farmacie, dar va suscita și interesul medicilor. Ei vor fi de asemenea receptivi și recunoscători pentru toate obiectiile constructive și opiniile studenților și specialiștilor.

NOZOLOGIA GENERALĂ

1. Caracteristica generală a fiziopatologiei

- 1.1. Definiția fiziopatologiei ca știință și disciplină didactică
- 1.2. Structura și părțile componente ale fiziopatologiei
- 1.3. Sarcinile fiziopatologiei
- 1.4. Obiectul și metodele de studiu. Metoda experimentului fiziopatologic
- 1.5. Locul și importanța fiziopatologiei în procesul de instruire a medicilor

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.

Patologia (din grecește: *pathos* – suferință; *logos* – știință) e 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. Patologia este o știință integrativă, care întrunește mai multe discipline concrete: patobiochimia, morfopatologia, fiziopatologia, genetica, microbiologia, disciplinele clinice.

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

Patologia 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. Or, patologia teoretică studiază boala ca o categorie filozofică, biologică și socială.

Patologia 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. Patologia

generală studiază de asemenea complexul de modificări biochimice, morfologice și funcționale în cadrul proceselor patologice tipice. Convențional patologia generală poate fi divizată în patobiochimia generală, morfopatologia generală și fiziopatologia generală.

Patologia specială – compartiment al patologiei, 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. Convențional patologia specială poate fi divizată în patobiochimia specială, morfopatologia specială și fiziopatologia specială.

Patologia clinică – compartiment al patologiei, 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.

Or, patobiochimia, morfopatologia și fiziopatologia sunt părți componente ale patologiei, sunt simetrice patologiei și repetă structura acesteia, vizând însă respectiv studierea aspectelor biochimice, morfologice sau funcționale ale proceselor patologice și entităților nozologice.

Denumirea disciplinei fiziologia patologică este formată din substantivul *fiziologie* și adjectivul *patologică*.

Fiziologia este disciplina teoretică, care studiază activitatea vitală a organismului sănătos – funcționarea celulelor, țesuturilor, organelor, sistemelor și a întregului organism sănătos.

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

Or, de rând cu celelalte discipline citate mai sus, fiziopatologia este o parte componentă a patologiei, care studiază procesele patologice și bolile în aspect funcțional.

1.2. Structura și părțile componente ale fiziopatologiei

Deoarece fiziopatologia este parte componentă a patologiei, ea repetă structura acesteia. Astfel, structura și părțile componente ale fiziopatologiei corespund simetric structurii patologiei. Fiziopatologia constă din *fiziopatologia teoretică* – nozologia generală, *fiziopatologia generală* sau procesele patologice tipice, *fiziopatologia specială* sau fiziopatologia sistemelor organismului bolnav și *fiziopatologia clinică* sau *fiziopatologia organismului bolnav*.

Nozologia generală (din grecește: *noz* – suferință; *logos* – știință) studiază legile generale ale originii bolii (*etiologia* generală), evoluției bolii (*patogenia* generală), sfârșitului bolii (*sanogeneza*, *tanatogeneza*), structura bolii (nozologia propriu-zisă). La fel ca și patologia teoretică, acest compartiment este explorat de fiziopatologie în cooperare cu alte științe (filozofia, biologia, sociologia).

Fiziopatologia generală studiază legile generale ale originii, apariției, evoluției și rezoluției *proceselor patologice tipice*, 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. Procesele patologice tipice reprezintă “alfabetul” patologiei, iar combinația acestora și particularitățile lor în funcție de

cauza provocatoare, proprietățile specifice biologice și individuale ale organismului, localizarea în diferite organe determină caracterul unic irepetabil al fiecărui caz de boală. În calitate de procese patologice tipice celulare evoluează leziunile celulare, distrofiile celulare, necroza celulară. Evoluția proceselor patologice celulare conduce la procese patologice tisulare – dediferențierea, atrofia, hipertrofia și hiperplazia. Din procesele patologice în organe fac parte dereglările circulației sanguine regionale, inflamația, procesele alergice, dereglările metabolismului capilaro-interstițial. Procesele patologice integrale se manifestă prin dishomeostazii (metabolice, hidrice, electrolitice, acido-bazice), dizoxii, insuficiența organelor vitale, moartea organismului. De menționat că și procesele patologice tipice sunt explorate de fiziopatologie în cooperare cu alte discipline medico-biologice – morfopatologia, patobiocimia, genetica, microbiologia etc.

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.

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.

1.3. Sarcinile fiziopatologiei

Sarcinile fiziopatologiei sunt următoarele: studierea legilor generale ale originii, apariției, evoluției și rezoluției bolii ca categorie filozofică (*nozologia generală*); studierea legilor generale ale originii, apariției, evoluției și rezoluției proceselor patologice tipice (*fiziopatologia generală*); studierea particularităților apariției, evoluției, manifestărilor funcționale și sfârșitului proceselor patologice tipice cu localizare concretă în diferite organe și sisteme ale organismului (*fiziopatologia specială*); studierea modificărilor funcționale la nivel subcelular, celular, tisular, de organ, sistem și în organismul integru pe parcursul bolilor concrete (*fiziopatologia clinică*).

1.4. Obiectul și metodele de studiu. Metoda experimentului fiziopatologic

Obiectul general de studiu al tuturor disciplinelor ce constituie patologia, inclusiv și al fiziopatologiei, este organismul bolnav. Cronologic, din momentul instituirii ca disciplină experimentală, obiectul primordial de studiu al fiziopatologiei au fost animalele de laborator. Studiile efectuate pe animalele de laborator au furnizat informații esențiale despre procesele patologice și bolile experimentale, care, fiind extrapolate și ajustate la organismul uman, au constituit baza teoretică a patologiei și terapiei experimentale. Actualmente, concomitent cu implementarea în practică a metodelor neinvazive de investigații, în focarul cercetărilor tot mai frecvent se află omul bolnav. Or, se poate afirma că obiectul de studii al fiziopatologiei moderne sunt atât animalele de laborator cu procese patologice reproduse experimental, cât și omul îmbolnăvit spontan.

Întru realizarea sarcinilor anunțate principala metodă de cercetare a fiziopatologiei a fost și continuă să rămână metoda *experimentului fiziopatologic*. Esența experimentului fiziopatologic constă în reproducerea, modelarea bolilor

omului la animalele de laborator. Actualmente experiențele fiziopatologice se efectuează și pe organe izolate (cord, stomac, mușchi), culturi celulare, celule izolate (celule nervoase, musculare, endocrine), organite celulare (mitocondrii, lizozomi). Efectuat în condiții acute sau cronice cu utilizarea metodelor suplimentare (biochimice, fiziologice, histologice, microbiologice, hematologice, imunologice, clinice) experimentul permite obținerea informațiilor complexe despre modificările patologice începând cu nivelul molecular și terminând cu nivelul organismului integru.

Experimentul fiziopatologic parcurge câteva etape. Prima etapă este cea preliminară, de pregătire, în care experimentatorul definește experimentul preconizat, stipulează scopurile și sarcinile experimentului, formulează întrebările, la care urmează să obțină răspuns. Etapa a doua include alegerea modelului adecvat al procesului patologic sau al bolii, care corespunde maxim procesului natural întâlnit la om. De asemenea la această etapă are loc selectarea metodelor de cercetări în conformitate cu scopul și sarcinile experimentului. În etapa a treia se formulează algoritmul experimentului, se determină succesiunea intervențiilor asupra obiectului, indicii funcționali, care urmează a fi înregistrați. În etapa a patra se efectuează prelucrarea informațiilor obținute în experiment – descifrarea masivului de date și transformarea acestora în unități acceptate, biometria, care permite sesizarea veridicității modificărilor înregistrate, analiza corelațională, care dezvăluie dinamica procesului, interpretarea informațiilor obținute, formularea concluziilor. Cu această etapă se finisează experimentul fiziopatologic. Ulterior urmează a fi realizată cea mai importantă sarcină, și anume extrapolarea datelor obținute pe animale de laborator în modelul artificial al bolii asupra omului bolnav de o maladie spontană naturală. Această extrapolare necesită evidența particularităților biologice ale omului și animalului de laborator utilizat în experiment, coerența modelului bolii cu prototipul natural al ei, informativitatea și veridicitatea indicilor studiați etc. Doar un studiu minuțios și îndelungat poate confirma sau contesta identitatea procesului patologic natural și a celui artificial, ceea ce va și determina valoarea rezultatelor obținute în experiment.

Dotarea medicinei clinice cu metode neinvazive, care permit studierea profundă a proceselor vitale la diferite niveluri de organizare a organismului uman bolnav, constituie un arsenal viguros în studierea proceselor patologice nemijlocit la om și accelerează validarea datelor experimentale în medicina practică.

1.5. Locul și importanța fiziopatologiei în procesul de instruire a medicilor

Fiziopatologia în calitate de disciplină preclinică în procesul instruirii medicilor este în relații strânse cu alte discipline. Unele dintre acestea precedă fiziopatologiei, pregătind premisele teoretice pentru studierea proceselor patologice și a bolilor (histologia, biochimia, genetica, fiziologia, microbiologia ș.a.). Alte discipline sunt studiate concomitent cu fiziopatologia, integrându-se și formând patologia (de ex., morfopatologia). A treia categorie de discipline sunt cele clinice, care succedă fiziopatologia (boli interne, chirurgicale, infecțioase ș.a.). Astfel, fiziopatologia este o disciplină preclinică, care formează la viitorii medici viziunea științifică referitor la esența bolii, definește procesele patologice tipice, care constituie elementele de bază ale bolilor (“alfabetul” patologiei medicale), formează elemente de rațiune clinică și-i pregătește pentru asimilarea disciplinelor clinice.

Încheind studierea fiziopatologiei, studentul trebuie să cunoască informațiile general-biologice și filozofice referitor la esența bolii drept categorie filozofică, biologică și socială, aceasta constituind conceptul general filozofic al medicului: să cunoască legitățile generale ale originii, apariției, evoluției, rezoluției și manifestările

funcționale ale celor mai răspândite procese patologice tipice (“alfabetul” patologiei clinice); să cunoască mecanismele patogenetice și sanogenetice principale și modificările funcționale la nivel celular, de organ, sistem și al organismului integrat în cele mai răspândite boli (fiziopatologia clinică). Fiziopatologia formează modul dialectic de gândire clinică și dotează studentul cu unele dexterități practice. La finele studierii fiziopatologiei studentul trebuie să poată organiza efectuarea experimentului fiziopatologic, să interpreteze analitic și sintetic rezultatele investigațiilor paraclinice și de laborator (hemograme, analize de urină, suc gastric și duodenal, electrocardiograme, spirograme ș.a.). Realizarea acestor sarcini asigură însușirea succesivă a disciplinelor clinice ulterioare și formarea conceptului profesional-științific al medicului.

2. Etiologia generală

2.1. Caracteristica cauzelor bolii

2.2. Caracteristica condițiilor apariției bolilor

Etiologia (din grecește *aitia* – cauză; *logos* – știință) se traduce literalmente ca știința despre cauză (a bolii). Actualmente etiologia se definește ca știință și compartiment al fiziopatologiei, care studiază cauzele și condițiile apariției bolilor. Or, etiologia răspunde la întrebarea: *De ce* este provocată boala?

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. Or, etiologia generală studiază doar acele legi, care sunt comune pentru originea tuturor bolilor. În contrast, etiologia specială cercetează legile originii, cauzele și condițiile apariției fiecărei boli concrete și este prerogativa disciplinelor clinice.

Boala în context etiologic se definește ca rezultanta interacțiunii dintre cauză și organismul viu în anumite condiții.

2.1. Caracteristica cauzelor bolii

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. Cauza, la fel ca și efectul, sunt doar categorii abstracte, manifestându-se în mod concret în diferite condiții. Orice substanță, energie sau informație devine cauză doar în momentul, când, interacționând cu altă substanță, energie sau informație din organismul uman, provoacă un efect. Acest moment dialectic trezește și anumite colizii semantice, în special pentru diferențierea noțiunilor de factor etiologic și cauză. Factorul etiologic este

complexitatea cauzei și a condițiilor în momentul când, interacționând cu organismul, provoacă boala. (De menționat că în ultimul timp uneori noțiunile de cauză și factor etiologic se echivalează).

Teoretic orice substanță, energie sau informație interacționând cu organismul poate provoca boala, însă în realitate probabilitatea aceasta variază de la zero până la 100%. Cunoașterea acestei probabilități de către medic este un mijloc de prognoști-care a morbidității. Multitudinea și diversitatea factorilor materiali (substanțe, energie, informație), care ar evolua în calitate de cauze eventuale ale bolilor necesită o sistematizare a acestora.

Clasificarea factorilor ce pot servi drept cauze pentru dezvoltarea bolilor se face în funcție de numeroase criterii, predominant de o importanță pragmatică.

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.

Cunoașterea originii cauzei bolii este importantă pentru profilaxia acestora și pentru strategia terapeutică. Astfel, bolile cauzate de factorii exogeni pot fi preîntâmpinate prin ameliorarea ambiantului, în timp ce bolile cauzate de factori endogeni (de ex., bolile ereditare) necesită o profilaxie specifică.

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 traumele fizice – combustii termice, congelatii, boala actinică, formarea de radicali liberi ș.a.;

c) *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.; 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 biologice 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 psiho-somatică;

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.

C. Clasificarea după potențialul patogen:

a) *factori indiferenți* pentru organism; acești factori nu provoacă în organism nici un fel de modificări sau reacții (de ex., gazele inerte din atmosferă), iar posibilitatea provocării bolilor de către acțiunea propriu-zisă a factorilor indiferenți este zero. Acționând însă repetat, concomitent cu alt factor patogen aceștia pot declanșa ulterior boala prin mecanismul reflex condiționat;

b) *factori fiziologici* – acționând asupra organismului în diapazonul optim de intensitate și durată provoacă reacții rezonabile, fiziologic adecvate atât calitativ, cât și cantitativ, vizând menținerea homeostaziei și, prin urmare, adaptarea organismului; factorii fiziologici 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, deci, produc dezechilibrarea «coexistenței pașnice» a organismului cu factorul convențional patogen (de ex., microflora saprofită din tractul digestiv). Este ușor de observat că probabilitatea îmbolnăvirii sub acțiunea factorilor convențional patogeni variază într-un șir larg;

d) *factori patogeni* – factorii, care provoacă boala în orice condiții cu o probabilitate aproape absolută egală cu 100%.

D. Clasificarea după topografia acțiunii asupra organismului:

a) *acțiune generală* orientată concomitent spre întregul organism, când eventual toate structurile organismului sunt expuse acțiunii patogene a factorului nociv (factorii cosmici, gravitația). La rândul lor, factorii generali pot exercita *acțiune izotropă* cu intensitate egală și leziuni uniforme ale tuturor structurilor aflate în zona de acțiune (de ex., câmpul gravitațional) și *acțiune anizotropă sau tropă* – acțiune direcționată selectiv asupra anumitelor structuri (de ex., acțiune hepatotropă, cardiotropă, nefrotropă, neurotropă, psihotropă a substanțelor chimice în toxemia generală).

b) *acțiune locală*, limitată de o structură anumită – organ, regiune anatomică.

Proprietatea comună pentru toate cauzele bolilor (factori patogeni, factori nocivi) este capacitatea acestora de a modifica homeostazia biochimică, structurală, funcțională, informațională, psihică și socială a omului.

Rolul cauzei în originea bolii este decisiv, determinant. Cauza determină însăși posibilitatea apariției bolii și caracterul specific al acesteia. Determinismul relațiilor dintre cauza și boală nu poartă un caracter absolut. Astfel în lipsa cauzei apariția bolii este imposibilă, însă prezența cauzei nu face inevitabilă apariția bolii. Relațiile dintre cauză și boală ar putea fi formulate în expresia următoare: *în lipsa cauzei boala nu apare; la acțiunea cauzei boala poate să apară*. Probabilitatea apariției bolii la acțiunea cauzei depinde în mare măsură de prezența celui de-al doilea element al etiologiei și anume a condițiilor.

Cunoașterea cauzei bolilor este baza teoretică a *profilaxiei specifice*, orientate spre evitarea acțiunii cauzei asupra organismului. Cunoașterea cauzei este de asemenea și baza *terapii specifice* axate spre înlăturarea cauzei din organism deja după declanșarea bolii. Atât profilaxia, cât și terapia specifică este eficientă pentru fiecare boală în parte.

2.2. Caracteristica condițiilor apariției bolii

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

acesteia. Pornind de la principiul antropocentrismului acceptat în medicină (în centru este situat omul), condițiile, care împiedică acțiunea cauzei și apariția bolii se numesc favorabile (pentru om), iar cele, care facilitează acțiunea cauzei și contribuie la apariția bolii – nefavorabile (pentru om).

În funcție de originea și sediul (proveniența) lor, condițiile se divizează 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.

Cât privește natura lor, atât condițiile interne cât și cele externe, pot fi mecanice, fizice, chimice, informaționale, biologice.

După cum se vede, condițiile drept categorie dialectică poartă un caracter concret: unul și același factor (substanță, energie, informație) în anumite circumstanțe poate evolua atât în rol de cauză, cât și în rol de condiție pentru apariția bolii.

Rolul condițiilor constă în crearea posibilității (sau imposibilității) de a realiza acțiunea cauzei și de a provoca boala.

Cunoașterea condițiilor este baza teoretică pentru profilaxia nespecifică și terapia nespecifică. *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. Or, noțiunea de etiologie are importanță atât pentru formarea conceptuală a medicului, cât și importanță pur pragmatică.

3. Patogenia generală

3.1. Rolul factorului etiologic în procesul apariției bolii. Leziunea ca substrat material al bolii

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

3.3. Rolul reactivității organismului în evoluția bolii

Patogenia (din grecește *pathos* – suferință; *logos* – știința) este știința și unul din compartimentele fiziopatologiei teoretice, care studiază mecanismele apariției, dezvoltării și rezoluției bolii. Patogenia răspunde la întrebarea: *Cum* apare, se dezvoltă și se sfârșește boala?

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.

3.1. Rolul factorului etiologic în procesul apariției bolii. Leziunea ca substrat material al bolii

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

Leziune se numește orice dereglare persistentă și irecuperabilă a homeostaziei organismului – biochimice, structurale, funcționale, psihice. Concret dishomeostazia se manifestă prin dezintegrarea structurii și dereglarea funcției. (Din aceste considerente cauza se mai numește *factor patogen* (*pathos* – boală + *genesis* – a da naștere), factor nociv, factor lezant. Astfel patogenitatea cauzei este determinată de capacitatea acesteia de a provoca leziunea organismului, iar leziunea reprezintă efectul nemijlocit, primordial al acțiunii cauzei bolii și concomitent primul *factor patogenetic*, absolut indispensabil pentru desfășurarea completă și evoluția ulterioară a bolii (Factor patogenetic – factorul ce aparține patogeniei, menține dezvoltarea bolii).

Leziunea este substratul material al oricărei boli. Specificul leziunii depinde de proprietățile cauzei provocatoare, iar specificul bolii – de specificul leziunii.

Clasificarea leziunilor se efectuează în funcție de mai multe criterii.

A. În funcție de proprietățile (*natura*) factorului nociv și caracterul leziunilor:

a) *leziuni mecanice* provocate de factorii mecanici (distrucția, dezintegrarea formațiunilor structuralizate ale organismului – organite celulare, celule, țesut, organe ș.a.);

b) *leziuni fizice* provocate de factorii fizici (denaturare termică a substanțelor organice, ionizarea moleculelor, formarea radicalilor liberi și peroxidarea substanțelor proprii, polarizarea celulelor ș.a.);

c) *leziuni chimice* provocate de substanțe chimice (dezintegrarea sau transformarea chimică a substanțelor din componența organismului);

d) *leziuni complexe* mecanice, fizice, chimice, antigenice, informaționale provocate de *factorii biologici*;

e) *dereglări psihice* provocate de factorii psihogeni, iar ulterior și leziuni somatice survenite prin mecanismul psiho-somatic.

De menționat că efectele acțiunii factorului patogen poartă amprenta specificului acestuia.

B. În funcție de localizarea leziunii la diferite niveluri ierarhice de organizare a organismului:

a) *leziuni "atomare"* – modificarea structurii elementare a atomilor din componența organismului la acțiunea asupra lor a energiilor înalte. La acțiunea razelor sau particulelor ionizante se produce ionizarea atomului cu pierderea sau acapararea electronilor și cu formarea respectiv a perechilor de ioni pozitivi și negativi; la acțiunea neutronilor are loc absorbția acestora de către atomii stabili cu

transformarea în elemente nestabile, radioactive. Aceste modificări primare ale structurii atomilor pot antrena modificări secundare, de exemplu, leziuni moleculare, radioactivitate indusă cu leziuni radiacionale ș.a. Totalitatea de *leziuni "atomare"* s-ar putea denumi convențional «patologie atomară».

b) *leziuni moleculare* – modificări în structura primară, secundară, terțiară sau cuaternară a moleculelor, în special a celor complexe ca proteinele, lipo- și glicoproteinele, ADN, ARN, enzimele, hemoglobina, imunoglobulinele, receptorii ș.a. Totalitatea de boli, care au la bază leziuni moleculare întrunesc *patologia moleculară* cu așa compartimente, ca bolile ereditare genice, mutațiile genice, hemoglobinopatiile, enzimopatiile, receptoropatiile, membranopatiile, imunopatiile.

c) *leziuni subcelulare* – afectarea organitelor celulare în mod selectiv sau nespecific de diferiți factori patogeni: membranele citoplasmatică, care sunt primele ținte ale acțiunii factorilor patogeni și sunt lezate de majoritatea acestora, antrenând leziuni secundare ale altor organite celulare, nucleul și aparatul genetic la acțiunea mutagenelor în diferite boli ereditare, lizozomii cu eliberarea de enzime lizozomale și autoliza ulterioară a celulei, mitocondriile cu dereglările proceselor de fosforilare oxidativă, generare sau conservare a energiei, aparatul Golgi. Deoarece celula este o structură complexă cooperatistă, leziunea oricăror organite conduce la dezintegrarea celulei ca sistem biologic.

d) *leziuni celulare* – sunt consecință directă a leziunilor irecuperabile a structurilor subcelulare; totalitatea de leziuni celulare constituie patologia celulară (de ex., distrofiile celulare, necroza).

e) *leziuni tisulare* sau sistemice – afectarea selectivă concomitentă a celulelor de origine unică, indiferent de localizarea acestora: osteopatiile (osteoporoza, osteodistrofia), miopatiile (afectarea mușchilor striati în miastenie), afectarea sistemului sanguin (eritrocitoza primară absolută, limfocitopenia, mielocitopenia), a țesutului conjunctiv (colagenozele), epitelului (avitaminoza A) ș.a.

f) *leziuni la nivelul organismului integru (leziuni integrale)* – afectarea concomitentă a tuturor structurilor organismului (boala actinică, hipoxia, intoxicații, șoc ș.a.).

Boala poate să debuteze cu acțiunea factorului patogen la orice nivel de organizare a organismului, însă oricare ar fi nivelul ierarhic lezat de acțiunea nemijlocită a cauzei în consecință apar efecte pe scară ascendentă, până la dereglări integrale, pentru ca acestea să provoace noi dereglări și leziuni în direcție descendentă până la nivel celular. În acest context boala este totalitatea de procese patologice situate la toate nivelurile de organizare a organismului.

C. În funcție de consecutivitatea apariției leziunilor:

a) *leziuni primare* apărute nemijlocit ca efect al acțiunii factorului patogen;

b) *leziuni secundare* provocate consecutiv de acțiunea leziunilor primare. Acestea, la rândul lor, cauzează alte leziuni, pentru ca și ele să provoace al treilea val de leziuni ș.a. Totalitatea de leziuni ulterioare provocate de efectele acțiunii factorului nociv provocator de boală constituie leziunile secundare. Este ușor de observat faptul că boala niciodată nu se limitează doar la leziunile primare, ci include și leziuni secundare, care le depășesc ca volum pe cele primare.

Or, substratul material al tuturor bolilor sunt diversele leziuni provocate primordial de factorul nociv, iar ulterior și de efectele acțiunii acestuia. Între leziunile primare și cele secundare se instalează interrelații dialectice de cauză și efect cu transformarea efectului în cauză nouă, ceea ce conduce la autoamplificarea și expansia în progresie a leziunilor.

Importanța pragmatică a postulatului despre relațiile dintre procesele primare și secundare constă în posibilitatea aplicării procedurilor terapeutice, care vor înlătura atât leziunile primare provocate de factorul nociv, cât și procesele secundare cu semnificație negativă pentru organism. De exemplu, în procesul inflamator se aplică atât terapie antimicrobiană, cât și oprirea efectelor secundare, ca hiperemia și exsudația exagerată.

D. În funcție de câmpul afectat:

- a) *leziuni locale*, regionale – cuprind o structură anatomică delimitată (parte de organ, organ, regiune anatomică);
- b) *leziuni generale* – cuprind concomitent mai multe regiuni sau chiar întreg organismul.

Între leziunile locale și cele generale se instalează anumite corelații dialectice.

Pe parcursul bolii indiferent de nivelul leziunilor (atomic, molecular, subcelular, celular), de debutul bolii (cu leziuni localizate sau generalizate) are loc o îmbinare de leziuni locale și generale prin *generalizarea* modificărilor locale și *localizarea* modificărilor generale. În acest context orice boală reprezintă *un ansamblu de modificări locale și generale*.

La acțiunea locală a factorului nociv inițial are loc afectarea structurilor din zona de acțiune a acestuia, însă ulterior apar leziuni situate în afara zonei supuse acțiunii patogene. Astfel de fenomen se *numește generalizarea procesului local*.

Căile și mecanismele generalizării procesului patologic sunt următoarele:

a) *mecanismul neurogen*: leziunile primare locale prin intermediul sistemului nervos (receptori, căi aferente, centri nervoși, căi eferente) inițiază diferite reflexe animale și vegetative cu reacții din partea organelor efectoare, care nu au fost nemijlocit lezate de factorul patogen; o altă cale neurogenă este transportul axonal neuronal al toxinelor (tetanos) sau al infectului (rabia) spre sistemul nervos central cu generalizarea efectelor patologice;

b) *mecanismul hematogen* – diseminarea toxinelor, germenilor patogeni cu torentul sanguin din zona afectată primar în organele distanțate și implicarea acestora în procesul patologic, care devine astfel general (de ex., toxemia, septicemia ș.a.);

c) *mecanismul limfogen* – vehicularea cu torentul limfatic a toxinelor, germenilor patogeni, celulelor blastomotoase din focarul local primar în organele distanțate de acesta cu apariția focarelor secundare multiple (de ex., metastazarea procesului septic, a tumorilor maligne);

d) *generalizarea prin continuitate* – răspândirea procesului patologic din focarul primar spre structurile limitrofe prin contact direct (de ex., procesul inflamator purulent localizat în ficat poate afecta prin contact direct diafragma, iar mai apoi și plămânul);

e) *mecanismul funcțional* – abolirea funcției unui organ afectat izolat induce dereglări în alte organe dependente de această funcție (de ex., subalimentația organismului cu oxigen din cauza afecțiunii plămânului induce modificări hipoxice în toate organele consumatoare de oxigen).

În cazul acțiunii vaste a factorului patogen, care cuprinde în egală măsură și intensitate organismul întreg, nu toate structurile organismului sunt afectate în același grad: unele organe sunt afectate într-o măsură mai mare comparativ cu celelalte. Afectarea preferențială a unor structuri la acțiunea generalizată a factorului nociv poartă denumirea de *localizarea procesului patologic*.

Căile și mecanismele de localizare sunt următoarele:

a) localizarea ca rezultat al *sensibilității diferite* a structurilor organismului la acțiunea nocivă a factorului patogen (vulnerabilitatea diferită). Astfel, la acțiunea

razelor ionizante asupra întregului organism cele mai vulnerabile, și respectiv cele mai lezate, sunt țesuturile cu o activitate mitotică înaltă (de ex., organele hematopoietice, epiteliul intestinal, epiteliul germinativ), din care cauză anume aici sunt localizate preponderent afecțiunile radiaționale; la acțiunea generală a hipoxiei atmosferice cei mai vulnerabili sunt neuronii corticali, ceea ce și provoacă moartea acestora înaintea altor celule;

b) localizarea *prin excreția* de către anumite organe a unor toxine exogene și acumularea acestora până la concentrații nocive – astfel are loc lezarea preponderentă a rinichilor în intoxicațiile generale cu mercur, a tractului digestiv în intoxicația cu plumb;

c) localizarea prin mecanismul *tropismului* – o afinitate specifică a factorului patogen față de diferite structuri, mediată de prezența receptorilor specifici factorului patogen (sensibilitatea SNC și a organelor inervate la acțiunea mediatorilor respectivi, sensibilitatea organelor-țintă la acțiunea hormonilor), a antigenelor (sensibilitatea celulelor de depozitare de anticorpi la acțiunea antigenelor în anafilaxie ș.a.), prin microecologie favorabilă (de ex., bila reprezintă un mediu nutritiv selectiv pentru salmonele).

Or, indiferent de debutul procesului patologic (local sau general), boala reprezintă o îmbinare inseparabilă de leziuni locale și generale. În această viziune *boala este un proces general, însă cu o localizare predominantă într-o structură sau alta.*

Importanța pragmatică a postulatului despre relațiile dintre procesele locale și cele generale constă în formularea strategiei terapeutice. Astfel, în fiecare boală medicul aplică atât procedee terapeutice topice, orientate spre lichidarea fenomenelor locale, cât și terapie generală, orientată spre lichidarea fenomenelor patologice generale din organism.

E. În funcție de caracterul predominant al leziunilor:

- a) modificări structurale;
- b) dereglări funcționale.

Interrelațiile dintre modificările structurale și dereglările funcționale poartă un caracter dialectic.

Structura și funcția sunt două categorii dialectice cuplate, derivate de la formă și conținut. Interpretarea incorectă a acestor două categorii conduce la colizii conceptuale, inițiate de întrebarea incorectă: Ce este primordial în boală – leziunile structurale sau modificările funcționale? Raportul dintre leziunile structurale și dereglările funcționale observate în diferite boli nu este totdeauna egal, ceea ce a permis evidențierea unor boli “organice” cu predominarea aparentă a leziunilor structurale și a bolilor «funcționale», în care predomină dereglările funcționale, în timp ce leziunile structurale aparent lipsesc. De menționat că o dată cu aprofundarea cunoștințelor noastre despre structura materiei, cu aprofundarea nivelului de studiere a materiei vii, tot mai mult se estompează demarcarea dintre structură și funcție, pentru ca la nivelul molecular să dispară completamente, moleculele fiind concomitent și structură și funcție (de ex., proteinele din componența membranelor celulare sunt concomitent și structură de barieră, și elemente funcționale). Păstrarea până în prezent a divizării bolilor în «organice» și «funcționale» poate fi justificată doar de pe poziții pragmatice în funcție de faptul cu ce metode diagnostice pot fi depistate mai ușor – prin înregistrarea sau vizualizarea defectelor structurale (de ex., ulcerul gastric) sau prin înregistrarea dereglărilor funcționale (de ex., neurozele).

În viziunea dialectică *boala este o combinație inseparabilă de leziuni structurale și de dereglări funcționale.*

De regulă, în majoritatea bolilor gradul dereglărilor funcționale corespunde gradului leziunilor structurale (de ex., intensitatea dereglărilor funcționale în hemoragie este proporțională cu masa sângelui pierdut). În unele cazuri acest raport este dezechilibrat. Astfel, în unele boli leziunilor structurale vaste nu le corespund dereglări funcționale de aceeași anvergură, ceea ce se explică prin excesivitatea biologică a unor structuri (de ex., lipsa unui rinichi nu se manifestă prin dereglări funcționale). Pe de altă parte, se întâlnesc patologii, în care leziunile structurale foarte limitate (cu dimensiuni de milimetri) conduc la dereglări funcționale severe, chiar și la moarte, ceea ce depinde de importanța vitală a acestor structuri (de exemplu, centrul respirator, sistemul conductor al inimii).

Or, în orice boală pot fi depistate concomitent modificări de structură și dereglări funcționale, deși raportul dintre acestea nu totdeauna este proporțional. Din acest postulat urmează tactica terapeutică, care va consta în aplicarea terapiei combinate – orientată spre reparația defectelor structurale și redresarea funcțiilor perturbate.

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 causal – 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 causal 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.

Cunoașterea rolului concret al factorului etiologic în evoluția fiecărei boli permite aplicarea corectă a terapiei etiotrope (specifice, cauzale) în cazurile, când factorul etiologic joacă rol decisiv și în anularea terapiei etiotrope cu accent pe terapia patogenetică atunci, când rolul factorului etiologic diminuează.

3.2. 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 factorii 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, ci 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 periodizată 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*, orientată spre lichidarea verigii dominante. Astfel, în evoluția bolii arșilor se pot evidenția distinctiv perioadele șocului combustional, a toxemiei, bacteriemiei, care au diferite verigi patogenetice dominante și necesită terapie patogenetică specifică acestora.

Spre deosebire de *terapia etiotropă*, axată pe factorul cauzal și condițiile nefavorabile, *terapia patogenetică vizează* limitarea sau înlăturarea factorilor patogenetici.

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. Or, are loc o escaladare a leziunilor în formă de

spirală în direcția ascensiunii leziunilor, care conduce la atingerea unui grad incompatibil cu viața.

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. Or, *cercul vicios* este lanțul patogenetic închis de cauze și efecte, în care ultimul efect are o acțiune similară cu prima cauză. De exemplu, la acțiunea generală a temperaturilor scăzute are loc diminuarea proceselor catabolice și consecutiv micșorarea termogenezei; or, încetinirea proceselor catabolice are același efect ca și acțiunea primei cauze – micșorarea temperaturii corpului. Astfel de cercuri vicioase se întâlnesc în fiecare boală, iar sarcina medicului constă în depistarea și întreruperea acestora prin intervenții terapeutice.

3.3. Rolul reactivității organismului în apariția și evoluția bolii

Legitățile descrise mai sus constituie principalele mecanisme de apariție și evoluție a fenomenelor patologice ale bolii – a leziunilor manifestate prin modificări structurale și dereglări funcționale. Boala însă nu constă doar din fenomene patologice, iar organismul nu este un corp mort areactiv. Chiar și în lumea materiei moarte orice acțiune suscită o reacție.

Materia vie este dotată suplimentar 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. Or, la acțiunea lezantă a factorului nociv organismul răspunde cu diferite reacții, predominant cu caracter biologic benefic. Reactivitatea organismului se manifestă prin *reacții* – acte elementare ale organismului suscitade atât de acțiunea factorilor patogeni, cât și de cei fiziologici. În acest context boala nu este numai rezultatul acțiunii factorului nociv, ci *rezultanta interacțiunii factorului nociv cu organismul* viu reactiv și include în componența sa atât fenomene patologice distructive, cât și fenomene fiziologice orientate spre restabilirea homeostaziei dereglate. Importanța pragmatică a acestui postulat constă în faptul că strategia terapeutică a medicului va consta atât în limitarea acțiunii lezante a factorului patogen, cât și concomitent în susținerea și amplificarea reacțiilor fiziologice de restabilire a homeostaziei.

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 parametrii normali ai reactivității individuale a pacientului concret (rasa acestuia, sexul, vârsta, ereditatea ș.a.).

Facultatea de a reacționa o posedă nu numai organismele întregi, ci, de asemenea, și moleculele, organitele celulare, celulele, țesuturile, organele și sistemele organismului pluricelular, fapt ce permite de a vorbi despre reactivitatea în plan larg biologic ierarhizată la diferite niveluri de organizare a organismului. Pentru uz medical pragmatic noțiunea de reactivitate se utilizează în sens de reactivitate a organismului, privită ca o totalitate dialectică a reactivității tuturor componentelor ierarhice ai organismului – celule, țesuturi, organe, sisteme.

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 corectează 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 presingul mediului și de a-și păstra identitatea sa biologică. Or, în cuplul categoriilor dialectice reactivitate – rezistență, primatul aparține rezistenței. Anume rezistența este scopul major biologic, în timp ce reactivitatea este mijlocul de atingere a acestui scop.

După cum s-a menționat mai sus capacitatea de a reacționa la modificările mediului este proprie tuturor structurilor organismului la toate nivelurile de organizare. Astfel, unele molecule complexe își modifică proprietățile sale în funcție de modificările mediului. De ex., afinitatea hemoglobinei față de oxigen se modifică în funcție de concentrația oxigenului și a dioxidului de carbon, de valoarea pH, de temperatură, aceasta exprimându-se prin curba de disociere a oxihemoglobinei. La fel și activitatea enzimelor digestive depinde de reacția mediului.

Organitele celulare răspund la diferiți stimulenți prin replicarea ADN din nucleu, intensificarea sintezei proteinelor în ribozomi, modificarea raportului dintre procesele oxidative și de fosforilare în mitocondrii, generarea de către lizozomi a oxigenului atomic și a halogenaților, inducția sintezei sau activarea diferitelor enzime.

Exemple de reactivitate celulară pot servi reacțiile celulare elementare așa ca multiplicarea, excitația, secreția, excreția, contractia, fagocitoza, apoptoza, modificările vitezei de regenerare a țesuturilor, a respirației celulare ș.a.

Reactivitatea tisulară se manifestă prin reacții complexe la nivel de țesut: hipo- și hiperplazie, hipo- și hipertrofie.

La nivel de organ reactivitatea se manifestă prin modificarea funcției specifice, a trofice, metabolismului, circulației sanguine ș.a.

Reactivitatea sistemelor este suscitată de modificarea parametrilor intrinseci proprii sistemului sau de stimulenții extrinseci parveniți din alt sistem sau din mediul ambiant. Vectorul reacțiilor sistemice este dirijat spre menținerea homeostaziei sistemului și a organismului. De ex., homeostazia presiunii sanguine arteriale este menținută prin reacții din partea vaselor și a cordului atât la modificarea funcției acestor structuri, cât și la solicitări parvenite din afara sistemului cardiovascular. Un alt sistem reactiv este sistemul imun, care reacționează la contactul cu orice substanță antigenică xenogenă prin reacții imune specifice.

Reactivitatea organismului integru este determinată de reactivitatea tuturor nivelurilor de organizare și este supusă obiectivelor majore ale organismului. Reactivitatea organismului se exprimă prin reacții integrale complexe atât fiziologice (acte locomotorii, dobândirea hranei, reproducerea, autoconservarea) cât și patologice (stres, șoc, boală).

Dispozitivele reactivității includ mai multe structuri cu funcții diferite: dispozitivele de recepție a acțiunii excitanților și de percepție a modificărilor parametrilor homeostatici, comparatorul, care compară valoarea parametrilor actuali cu cea normativă, păstrată în memorie genetică, aparatul, care elaborează comanda de răspuns și aparatul, care efectuează răspunsul.

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) e vorba despre *reactivitate patologică*. În linii generale reacția patologică se caracterizează prin trei neadecvatități: neadecvatitatea calitativă, cantitativă și individuală.

Coerența calitativă a reacțiilor și excitantului constă în faptul că reacția suscitată de excitant este orientată spre lichidarea consecințelor antihomeostatice survenite de pe urma acțiunii acestuia.

Coerența cantitativă este corespunderea intensității reacției organismului și volumului dishomeostaziei produse de excitant. O atare reactivitate, intensitatea căreia corespunde volumului dishomeostaziei și care poartă un caracter adaptativ este denumită *normoergie*. Parametrii reactivității normoergice sunt stabiliți prin studii populaționale, ținând cont de rasă, sex, vârstă, constituție și sunt declarați normative pentru majoritatea reprezentanților păturilor omogene ale populației. Reactivitatea cu atare caracter este echivalentă cu rezistența organismului, prin urmare cu capacitatea de a-și păstra homeostazia.

La unele persoane se înregistrează reactivitatea, care fie că depășește diapazonul normoergiei și este denumită *hiperergie*, fie că se află sub limitele normei – *hipoergie*. De regulă, nivelul reactivității corespunde cu cel al rezistenței și astfel normoergia corespunde rezistenței optime, în timp ce mărirea sau micșorarea reactivității sunt însoțite de mărirea sau micșorarea rezistenței. De exemplu, intensitatea răspunsului imun măsurată prin titrul anticorpilor este totodată și măsura rezistenței. Excepții din această regulă constituie cazurile, în care hiperergia este însoțită de micșorarea rezistenței, devenind ea singură cauză a leziunilor (de ex., în reacțiile alergice cu reactivitate exagerată și rezistență nulă), iar hipoergia este manifestarea măririi rezistenței organismului (de ex., la persoanele imunizate lipsește reacția la inocularea factorului infecțios respectiv) însă rezistența este maximă.

Pornind de la aceste premise, sarcina medicului vis-a-vis de deviațiile reactivității (diminuarea sau intensificarea excesivă) constă în ajustarea reactivității până la intensitatea normativă caracteristică omului – reactivitatea exagerată va fi atenuată, iar reactivitatea insuficientă va fi stimulată. În prezent medicina practică posedă atare posibilități, de exemplu prin remedii imunostimulatoare sau imunosupresive, factori proinflamatori sau antiinflamatori, remedii pirogene sau antipiretice ș.a.

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. Diapazonul intensității 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 (incapsulația, granulația, petrificația focarului 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 organitelor 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 organitelor celulare), la nivel tisular și de organ. Esența reacțiilor reparative este restabilirea homeostaziei structurale și funcționale.

Or, totalitatea de reacții ale organismului (adaptative, protective, compensatorii și reparative) este orientată spre menținerea homeostaziei organismului prin preîntâmpinarea acțiunii factorului patogen sau prin restabilirea homeostaziei structurale și funcționale a organismului dereglate de factorul patogen.

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 voma 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 ele singure 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).

Rezultanta finală a patogeniei este instalarea bolii. În contextul interrelațiilor dintre factorul etiologic și organism boala reprezintă o combinație inseparabilă de *leziuni*, orientate spre dezintegrarea organismului, și de *reacții ale organismului*, orientate spre menținerea integrității. De raportul acestor două tendințe va depinde apariția sau neapariția bolii, evoluția acesteia spre convalescență sau spre moarte va depinde de raportul dintre caracterul și volumul leziunilor și caracterul și intensitatea reacțiilor organismului. De menționat că acest raport nu este o valoare absolută, ci relativă: consecințele leziunilor sunt determinate nu numai de volumul acestora, ci și de intensitatea reacțiilor organismului. Importanța pragmatică a acestui postulat constă în faptul că pentru a dirija evoluția bolii în direcția convalescenței este necesar ca medicul să mențină predominanța reacțiilor organismului față de leziunile structurale și dereglările funcționale. Aceasta se poate efectua atât prin diminuarea acțiunii distructive a factorului patogen, cât și prin stimularea reacțiilor fiziologice adaptative, protective, compensatorii și reparative. De exemplu, în ulcerul gastric intervențiile medicale urmăresc atât atenuarea acțiunilor ulcerogene (reducerea acidității gastrice), cât și stimularea regenerării mucoasei stomacului.

Impulsul evoluției bolii îl constituie confruntarea a doi antipodi dialectici – a leziunii, orientate spre dezintegrarea organismului, și a reacțiilor homeostatice, orientate spre conservarea integrității organismului.

Forțele motrice ale evoluției bolii sunt, pe de o parte, acumularea leziunilor în volum suficient pentru a transforma o calitate (organismul sănătos) în altă calitate (organism bolnav), iar pe de altă parte, acumularea reacțiilor homeostatice, care se împotrivesc acestei transformări sau țin să reîntoarcă organismul bolnav la calitatea precedentă – organism sănătos.

Vectorul evoluției bolii este negarea dublă: *organismul sănătos – organismul bolnav – organismul însănătoșit* sau în altă variantă: *organismul sănătos – organismul bolnav – materie moartă*. După cum se vede, în ambele cazuri rezoluția bolii reprezintă o dublă negație – organismul însănătoșit neagă organismul de până la boală, iar organismul mort neagă organismul viu.

4. Nozologia generală

- 4.1. Noțiune de sănătate și boală
- 4.2. Clasificarea bolilor
- 4.3. Perioadele evoluției bolii
- 4.4. Structura bolii

4.1. Noțiuni de sănătate și boală

Noțiunile de sănătate și boală sunt două categorii dialectice cuplate, care se supun legilor proprii tuturor categoriilor dialectice și pot fi studiate doar împreună prin comparație.

Până în prezent s-a discutat aprig despre esența sănătății și bolii, rezultatul acestor discuții fiind numeroasele definiții ale noțiunilor de boală și sănătate de pe poziții filozofice, sociale, juridice, biologice și medicale, care, în pofida caracterului sofisticat, pentru medicul practic au doar o valoare relativă.

Organizația Mondială a Sănătății definește sănătatea astfel: «Sănătatea este starea de confort fizic, spiritual și social, dar nu numai lipsa bolii sau a defectelor fizice». Deși laconică, aproape aforistică, această definiție nu poate servi drept punct de pornire, nici conduită în activitatea medicului practic. Mult mai utilă pentru medic este definiția sănătății prin intermediul noțiunii de *normă*. În activitatea sa practică medicul vis-a-vis de potențialul pacient nu este în stare să determine gradul de confort fizic, psihic sau social al persoanei în cauză. Medicul culege informații subiective și obiective despre pacient (senzațiile subiective și informațiile comunicate de pacient, parametrii homeostaziei biochimice, structurale, funcționale și psihice) și, comparându-le cu un anumit etalon recunoscut normativ, stabilește în ce măsură parametrii pacientului concret diferă de valorile normative. Aceasta permite de a trage concluzie despre starea de sănătate sau boală la persoana concretă. Astfel, apare o alta categorie denumită *normă*.

Norma este valoarea statistică medie a parametrilor structurii și funcției organismului omului stabilită prin înregistrări de screening în masă. Norma este o categorie concretă, specifică pentru anumite grupuri de populație și este în funcție de rasă, sex, vârstă, constituție ș.a. *Or, 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.* De exemplu, dacă la o persoană nu se înregistrează modificări ale homeostaziei morfologice (prin metodele de radiografie, ultrasonografie, endoscopie, tomografie computerizată ș.a.), modificări ale homeostaziei biochimice (prin investigații biochimice ale sângelui, lichidului cefalo-rahidian, ale urinei, sucului gastric și duodenal ș.a.), modificări ale homeostaziei funcționale (prin înregistrarea ECG, EEG, spirogramei, electromiogramei ș.a.), modificări ale homeostaziei psihice (prin diferite teste psihologice), modificări ale adaptabilității (prin proba cu efort fizic, suprasolicitarea cu glucoză ș.a.), atunci se poate concluziona cu probabilitate aproape absolută că persoana în cauză este sănătoasă. Anume astfel procedează medicul vis-a-vis de pacient și nu prin aprecierea gradului de “confort fizic, spiritual și social”.

Norma nu este o categorie statică și nu poate fi caracterizată doar printr-o cifră fixă. Toți parametrii organismului uman (biochimici, morfologici, fiziologici) depind atât de genotip, cât și de fenotip, de starea funcțională și de condițiile de existență. Viabilitatea omului ca entitate biologică este exprimată prin *adaptabilitate* – capacitatea organismului de a-și modifica parametrii coerent cu condițiile de viață și de a-și menține invariabilitatea funcțiilor vitale în condiții variabile de existență. Or, sănătatea este nu numai starea caracterizată prin valoarea normală a parametrilor organismului în condiții optime și în stare de repaus fizic și psihic, ci și capacitatea de a menține homeostazia organismului în diapazonul oscilațiilor condițiilor externe proprii arealului de trai. Din această cauză stabilirea valorii parametrilor organismului în condiții optime și în stare de repaus nu este suficientă pentru a determina starea sănătății omului, ci mai este necesar de a determina și modificarea acestor parametri la suprasolicitare în diapazonul obișnuit pentru persoana în cauză. Și numai dacă

organismul este în stare să răspundă la suprasolicitare prin modificarea adecvată a parametrilor, ceea ce determină gradul de adaptabilitate, se poate constata starea de sănătate. În legătură cu aceasta au fost stabilite și apoi stipulate valorile normative ale oscilațiilor parametrilor organismului în funcție de condițiile de existență și gradul de suprasolicitare funcțională.

Sănătatea se caracterizează prin valorile normative ale parametrilor morfologici, funcționali, biochimici ai organismului în condiții optime de repaus fizic și psihic și prin deviațiile normative ale aceluiași parametri la modificarea dozată a condițiilor de existență. Generalizând această definiție se mai poate stipula că *sănătatea este capacitatea organismului de a-și păstra homeostazia structurală, funcțională, biochimică și psihică în condițiile variabile de existență.*

Boala este antipodul dialectic al sănătății. Urmând contextul aprecierii sănătății, boala se poate defini ca *o stare calitativ nouă a organismului, care apare la acțiunea factorilor nocivi și se caracterizează prin dezechilibrul homeostatic (morfologic, funcțional, biochimic și psihic), dizadaptabilitate, dezechilibrul social, pierderea capacității de muncă și valorii social-economice pe o anumită perioadă de timp.*

Discutabilă este noțiunea de «stare premorbidă» propusă de savantul rus С.М.Павленко. Starea premorbidă a fost definită de autor ca perioada specifică ce precedă boala și care echivalează fie cu perioada latentă a bolii (pentru maladiile infecțioase – perioada de incubație), fie cu acțiunea anumitor factori de risc pentru unele boli (stare de preinfarct, preictus, precancer ș.a.). După cum constata fiziopatologul rus А.Д.Адо, noțiunea de «stare premorbidă» nu este universală pentru nozologie în întregime și nici nu se întâlnește în toate bolile.

4.2. Clasificarea bolilor

Actualmente sunt înregistrate în calitate de boli circa o mie de entități nozologice de sine stătătoare, care se divizează în clase în funcție de mai multe principii de clasificare.

A. Clasificarea după principiul cauzal (etiologic):

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

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 geriatrie.

D. Clasificarea după modul de răspândire:

- a) boli contagioase (infecțioase);

b) boli endemice.

4.3. Perioadele evoluției bolii

Nozologia este știința despre boală. *Nozologia generală* descrie etapele evoluției comune pentru toate bolile, indiferent de etiologia și caracterul acesteia, pe când *nozologia specială* descrie evoluția fiecărei boli concrete.

Fiecare boală reprezintă un proces complex ce se dezvoltă în conformitate cu legile dialecticii și parcurge în evoluția sa anumite etape comune pentru toate bolile. Aceste etape caracterizează cele mai generale legi ale debutului, culminației și rezoluției bolii. Bineînțeles că particularitățile factorului etiologic și ale organismului bolnav își lasă amprenta lor, modificând însă doar detaliile evoluției bolii.

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

A. *Perioada latentă* (pentru bolile infecțioase – perioada de incubație) se începe o dată cu acțiunea factorului patogen și se termină o dată 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). Deși în perioada de latență lipsesc caracteristicile manifeste ale bolii (leziunile evidente, dereglările homeostaziei, pierderea adaptabilității, disconfortul fizic, psihic și social), latența acestei perioade (lipsa manifestărilor clinice) este aparentă și depinde de performanța metodelor de diagnostic. Fără îndoială, lipsa manifestărilor clinice sesizate de medic sau chiar de pacient nu exclude modificări la nivel molecular, subcelular, celular inaccesibile metodelor contemporane de investigații. Ceea ce nu poate fi depistat prin metode clinice (leziuni la nivel molecular și subcelular, vestigii de substanțe biochimice, produse ale activității vitale a microorganismelor, antigene străine, material ereditar xenogen) poate fi înregistrat prin metode performante biochimice, imunologice, prin reacția de multiplicare a ADN, prin microscopie electronică ș.a. O dată cu majorarea performanței metodelor de diagnostic perioada de latență a tuturor bolilor se va scurta tot mai mult până ce va fi exclusă definitiv din vocabularul medical.

În pofida denumirii «perioada latentă» pe parcursul acesteia au loc evenimente importante pentru debutul și evoluția de mai departe a bolii. De exemplu, în cazul bolilor infecțioase are loc multiplicarea și acumularea în organism a germenului patogen până la cantități apte de a provoca leziuni considerabile (“masa critică” a factorului patogen), acumularea leziunilor până la nivelul critic (“masa critică” a leziunilor), necesar pentru a transforma structura lezată într-o calitate nouă (celula sănătoasă – celula afectată (“bolnavă”), organ sănătos – organ afectat (“bolnav”), organism sănătos – organism bolnav). Acest nivel critic de leziuni se exprimă prin numărul de molecule lezate, care face imposibilă funcționarea organitelor celulare, prin numărul de organite lezate, care face imposibilă funcționarea celulei, prin numărul de celule lezate, care face imposibilă funcționarea organului etc. Escalația clinic latentă va dura în această succesiune ascendentă până când nu va atinge nivelul de organ, sistem sau organism și atunci manifestările «ascunse» se vor evidenția clinic.

Concomitent cu acumularea leziunilor structurale și a dereglărilor funcționale are loc și declanșarea reacțiilor organismului (adaptative, protective, compensatorii, reparative). Or, chiar de la debut boala reprezintă o interacțiune a factorului patogen cu organismul, o îmbinare a leziunilor și reacțiilor organismului, rezultanta căreia va

depinde de raportul acestor două categorii de fenomene. Astfel, în caz de predominare a reacțiilor organismului boala poate fi întreruptă chiar și în perioada latentă; la predominarea forțelor distructive și la acumularea masei critice de leziuni boala trece în următoarea sa perioadă de evoluție.

Importanța pragmatică a perioadei latente (în special a perioadei de incubație în bolile infecțioase) este posibilitatea medicului de a interveni cu mijloace specifice (de ex., ser imun specific) sau nespecifice pentru a înclina bilanțul forțelor în predilecția organismului și de a întrerupe boala chiar în perioada înmuguririi.

B. Perioada prodromală (perioada prevestitorilor bolii) durează de la apariția primelor manifestări clinice și până la desfășurarea completă a bolii. În această perioadă predomină simptome generale fără o localizare topografică concretă în anumite structuri (slăbiciune generală, astenie fizică și psihică, inapetență, disconfort gastrointestinal, senzații de durere vagă nelocalizată, febră ș.a.). Totodată manifestările din perioada prodromală poartă un caracter nespecific, întâlnindu-se în mai multe boli. Din această cauză în perioada prodromală este dificil de a stabili caracterul bolii și de a o identifica (nominaliza).

În organism în perioada prodromală continuă acumularea leziunilor și desfășurarea reacțiilor organismului. Rezultanta acestor procese de asemenea depinde de raportul tendințelor antipode (de distrucție și de conservare) și se poate solda cu întreruperea bolii în mod avortiv în perioada prodromală sau cu evoluția progresivă și escalarea în faza următoare.

Importanța pragmatică a perioadei prodromale constă în faptul că medicul, chiar necunoscând diagnosticul bolii, poate întreprinde măsuri nespecifice pentru a consolida forțele organismului și atenua tendințele distructive și înclina dinamica bolii spre o evoluție mai favorabilă. Astfel, în această perioadă pot fi întreprinse măsuri de terapie nespecifică (alimentație calitativă, vitamine, microelemente, adaptogene 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 termina cu însănătoșire completă, însănătoșire incompletă, trecere în stare patologică sau cu moartea organismului.

Însănătoșirea completă este restabilirea structurilor lezate și a funcțiilor dereglate, a homeostaziei, a adaptabilității organismului și reabilitarea socială a individului. Totodată nu este corect să afirmăm că însănătoșirea completă este reîntoarcerea organismului la starea precedentă bolii: organismul însănătoșit reprezintă o nouă calitate, diferită de cea de înaintea îmbolnăvirii (de ex., achiziționarea imunității față de infecția combătută ș.a.).

Însănătoșirea incompletă este o variantă mai frecventă în medicina practică și constă în persistența după sfârșitul bolii a fenomenelor reziduale (deficiența de structură), care, însă, sunt completamente compensate și astfel aparent însănătoșirea pare completă.

O variantă a rezoluției bolii este finalizarea prin trecerea în *stare patologică* – un proces staționar, stagnant, fără dinamică evidentă sau cu lipsa totală a dinamicii, persistent pentru o perioadă lungă, maxim – pe viață și care nu poate fi completament compensat. Starea patologică știrbește adaptabilitatea organismului și împiedică reabilitarea socială a individului (de ex., amputarea unui membru afectat de gangrenă).

Moartea organismului este trecerea într-o nouă calitate și reprezintă rezultatul insuficienței absolute a reacțiilor organismului necesare pentru a menține homeostazia în diapazonul compatibil cu viața.

4.4. Structura bolii

Indiferent de etiologie toate bolile au o structură similară și includ în componența lor mai multe elemente stereotipe. Dintre acestea fac parte *leziunile* (dishomeostaziile biochimice, structurale, funcționale) și *reacțiile organismului* (adaptative, protective, compensatorii, reparative, patologice). Clinic acestea se traduc prin *simptome*. În cadrul fiecărei boli aceste fenomene elementare se asociază, formând complexe tipice pentru anumite boli sau pentru anumite perioade ale bolii – procese patologice. Echivalentul clinic al proceselor patologice sunt *sindroamele*.

Procesul patologic reprezintă o îmbinare de fenomene elementare (leziuni și reacții ale organismului), care derivă de la o cauză generală. Procesul patologic este totalitatea de fenomene succesiv desfășurate de la acțiunea factorului cauzal și include complexul de *leziuni* structurale și dereglări funcționale locale și generale plus *reacțiile organismului* la aceste leziuni (reacții adaptative, protective, compensatorii și reparative). Procesul patologic poate fi localizat la orice nivel de organizare ierarhică a organismului: celular, tisular, organ, sistem și nivelul integral al organismului, prezentând respectiv procese patologice celulare, tisulare, de organ, integrale. Procesul patologic reprezintă nucleul bolii, determinând esența și specificul acesteia; fiecare boală conține unul sau câteva procese patologice. Procesul patologic localizat în anumite structuri induce prin diverse mecanisme patogenetice de generalizare și localizare numeroase reacții din partea altor structuri neafectate nemijlocit de factorul nociv. *Procesul patologic și suita de reacții induse de acesta formează boala*. Or, procesul patologic este un fenomen delimitat în hotarele celulei, țesutului, organului, sistemului, pe când boala este un fenomen propriu doar organismului întreg. Relațiile dintre procesele patologice și boală pot fi ilustrate prin exemplele simetrice de proces patologic – boală: ulcerul gastric – boala ulceroasă; arsura – boala arșilor; hipertensiunea arterială – boala hipertensivă ș.a.

Procesul patologic are legile sale proprii ale originii, apariției, evoluției și rezoluției. Patologia generală include noțiunea de *proces patologic tipic* – un proces patologic cu caractere esențiale similare indiferent de factorul etiologic, care l-a provocat, de specia biologică a individului la care se dezvoltă și de organul, în care este localizat. Aceasta, desigur, nu presupune în toate cazurile un tablou absolut identic în toate detaliile procesului patologic tipic. Particularitățile de specie și individuale ale organismului bolnav, particularitățile organului afectat, calitățile factorului patogen modulează tabloul clinic al proceselor patologice tipice. Combinația procesului patologic tipic cu particularitățile de etiologie, sex, vârstă, constituție etc. formează tabloul unic și irepetabil al fiecărui caz de boală.

Procesele patologice tipice se dezvoltă la diferite niveluri de organizare ierarhică a organismului – celular (leziuni celulare, distrofii celulare, necroză celulară), tisular

și de organ (inflamație) și nivel integral (dihomeostazii generale termice, metabolice, hidrice, acido-bazice, dizoxii).

Or, 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.

5. Sanogeneza generală

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.

Noțiunea de sanogeneză a fost formulată de fiziopatologul rus C.M.Павленко, 1966 ca un complex dinamic de mecanisme adaptativ-protective de ordin fiziologic și fiziopatologic, declanșate de acțiunea asupra organismului a factorului patogen. Mecanismele sanogenetice funcționează pe tot parcursul procesului morbid (din perioada premorbidă și până la convalescență) și sunt orientate spre restabilirea autoreglării organismului.

Esențial în definiția acestui proces este afirmația că *sanogeneza* (mecanismele însănătoșirii) este contrapunctul dialectic al *patogenezei* (mecanismele îmbolnăvirii) și că mecanismele sanogenezei demarează chiar de la debutul bolii, dar nu numai într-o perioadă anumită, clinic marcată prin involuția bolii. În timp ce mecanismele generatoare de boală sunt orientate spre dezintegrarea organismului ca entitate biologică, vectorul mecanismelor sanogenetice este păstrarea homeostaziei și a integrității organismului.

Or, pe tot parcursul bolii are loc contrapunerea mecanismelor patogenetice (leziuni, dereglări) cu mecanismele sanogenetice (adaptare, protecție, compensare, reparație), iar rezultanta va depinde de raportul acestor două tendințe.

Mecanismele sanogenetice se sistematizează în: primare și secundare .

Mecanismele sanogenetice primare includ reacțiile adaptative, protective și compensatorii. Caracteristica generală a mecanismelor sanogenetice primare este faptul că ele se includ până la apariția leziunilor și sunt orientate spre *menținerea homeostaziei* organismului confruntat cu factorul patogen.

Spre deosebire de mecanismele general adaptative care se desfășoară în cadrul reglării fiziologice a funcțiilor organismului sănătos situat în condițiile variabile ale mediului extern, mecanismele adaptative sanogenetice adaptează organismul la acțiunea factorilor patogeni, preîntâmpinând declanșarea leziunilor (de ex., spasmul vaselor periferice adaptează organismul la acțiunea temperaturilor joase și preîntâmpină dezvoltarea hipotermiei).

Mecanismele sanogenetice protective primare protejează organismul de acțiunea nocivă a factorilor patogeni – evită pătrunderea în organism, provoacă distrugerea acestora sau îi elimină din organism până la apariția leziunilor și în așa fel preîntâmpină boala (de ex., barierele naturale mecanice, factorii imunității nespecifice din secrețiile pielii, reacțiile de detoxicare ale ficatului).

Mecanismele sanogenetice compensatorii primare restituie organismului deficitul funcțional al structurilor alterate de factorul patogen, stopând astfel progresarea procesului patologic (de ex., hiperfuncția vicară a unui plămân la afectarea perechii sale).

Despre rolul mecanismelor sanogenetice primare fiziopatologul rus B.A.Фролов, 1987 scrie: «...Atât timp cât funcționează mecanismele sanogenetice primare nu avem boală, ci doar stare premorbidă, care poate trece în stare de boală în cazul, în care mecanismele sanogenetice primare nu-și îndeplinesc menirea».

La epuizarea absolută sau insuficiența relativă a mecanismelor sanogenetice primare se instalează procesul patologic, boala, concomitent începând să funcționeze mecanismele sanogenetice secundare.

Mecanismele sanogenetice secundare includ mecanismele protective, compensatorii și terminale (după cum se vede în acest grup lipsesc mecanismele adaptative).

Mecanismele sanogenetice protective secundare sunt aceleași procese din perioada premorbidă, însă evoluează în cadrul procesului patologic deja declanșat și au rolul de a împiedica progresarea acestuia.

Mecanismele sanogenetice compensatorii secundare sunt similare cu aceleași procese compensatorii din perioada premorbidă, dar care se dezvoltă deja în cadrul bolii și restituie funcțiile alterate de procesul patologic.

Mecanismele sanogenetice terminale survin în situații extreme, critice pentru organism și reprezintă o ultimă rezervă a organismului în condițiile leziunilor structurale și dereglărilor funcționale grave, care pun în pericol existența organismului.

Semnificația biologică a mecanismelor sanogenetice secundare, spre deosebire de cele primare, este nu păstrarea, ci *restabilirea homeostaziei* deja dezechilibrate.

Un exemplu elocvent, care ilustrează principiile clasificării mecanismelor sanogenetice, este hipertermia: toate reacțiile fiziologice, care se declanșează din momentul acțiunii temperaturii înalte și mențin homeotermia, sunt mecanisme sanogenetice primare; aceleași reacții fiziologice din momentul ridicării temperaturii corpului mai sus de normă (hipertermia propriu-zisă) sunt deja mecanisme sanogenetice secundare.

Importanța pragmatică a conceptului despre sanogeneză este posibilitatea practică de a preveni boala în perioada premorbidă prin consolidarea mecanismelor sanogenetice primare sau de a stopa progresarea bolii în orice perioadă a acesteia prin stimularea mecanismelor sanogenetice secundare. O altă latură a acestui concept este coexistența și confruntarea mecanismelor sanogenetice și patogenetice pe tot parcursul bolii și posibilitatea medicului de a înclina echilibrul acestor procese în favoarea organismului atât prin atenuarea proceselor distructive, cât și prin amplificarea celor sanogenetice.

PROCESE PATOLOGICE TIPICE

PROCESE PATOLOGICE TIPICE CELULARE

Celula este atomul vieții, leziunea celulară – atomul patologiei.

Celula este supusă acțiunii patogene a numeroșilor factori exogeni și endogeni. Anume de la procesele celulare își iau startul majoritatea proceselor patologice la nivel de țesut, organ, sistem și procesele patologice integrale. Cunoașterea patogeniei, evoluției și sfârșitului proceselor patologice celulare și reacțiilor sanogenetice celulare stă la baza principiilor terapiei patogenetice a tuturor bolilor.

Acțiunea factorilor patogeni exogeni și endogeni asupra celulei declanșează procese patologice celulare.

Procesele patologice celulare reprezintă totalitatea succesivă de fenomene desfășurate în celulă de la acțiunea factorului nociv și până la rezoluție. Procesele patologice celulare includ leziunile celulare, distrofiile celulare, apoptoza, necroza. Aceste fenomene la nivel celular se manifestă inseparabil atât prin leziuni propriu-zise (modificări structurale și dereglări funcționale; dereglări ale homeostaziei biochimice, structurale și funcționale), cât și prin reacțiile celulare la leziuni (reacții adaptative, compensatoare, protective și reparative). Procesele patologice celulare tipice sunt acele procese, care au trăsături comune indiferent de specificul factorului etiologic și de particularitățile celulelor.

6. Leziuni celulare

6.1. Leziunile membranei celulare

6.2. Leziunile nucleului celular

- 6.3. Leziunile reticulului endoplasmatic
- 6.4. Leziunile mitocondriilor
- 6.5. Leziunile lizozomilor
- 6.6. Consecințele și manifestările generale ale leziunilor celulare
 - 6.6.1. Enzimemia
 - 6.6.2. Hiperkaliemia
 - 6.6.3. Reacția fazei acute
 - 6.6.4. Febra
 - 6.6.5. Stresul

Leziunea celulară este modificarea persistentă a homeostaziei biochimice, structurale și funcționale a celulei apărute la acțiunea factorului nociv. Deoarece leziunile celulare în mod determinant inițiază și reacțiile celulare adaptative, protective, compensatoare și reparative este justificată viziunea asupra leziunilor celulare ca *proces patologic celular*.

Leziunile apărute la acțiunea nemijlocită a factorului nociv asupra oricărei structuri celulare sunt numite *leziuni primare*. Orice leziune celulară primară declanșează fenomene alterative *secundare*. Leziunile secundare cuprind consecutiv celula lezată până la includerea în proces a tuturor structurilor celulare, conducând în final la moartea ei. Leziunile celulare inițiază de asemenea și procese patologice în țesutul și organul de reședință (*proces patologice tisulare și de organ* – atrofie, sclerozare, inflamație) și în mediul intern (*proces patologice integrale* – dishomeostazii). La rândul lor, procesele patologice secundare tisulare, de organ și integrale afectează în mod retrograd atât celulele afectate primar, cât și celulele neafectate de factorul patogen, lărgind astfel arealul patologiei până la limitele organismului integru.

Or, procesele patologice celulare, deși apărute local, conduc la generalizarea procesului. În așa mod, procesul devine general, integral, cu localizarea predominantă la nivel celular. Ulterior aceste procese integrale se localizează iarăși la nivel celular, amplificând și multiplicând leziunile celulare. Reverberarea fenomenelor de generalizare-localizare conduce la escalarea și aprofundarea procesului patologic.

Leziunile provocate de factorul nociv conduc la declanșarea reacțiilor celulare reparative, care în unele cazuri, în funcție de gradul alterației, recuperează leziunile cu restabilirea structurii și funcțiilor celulei. La insuficiența relativă a reacțiilor reparative în celulă se dezvoltă procese patologice neletale – *distrofiile celulare*. În caz de leziuni ireparabile celula declanșează *apoptoza* – mecanismul de autoanihilare a celulei lezate fără consecințe nocive pentru populația de celule sănătoase. În majoritatea cazurilor afecțiunile celulare irecuperabile conduc la *necroză* – moartea necontrolată a celulei cu consecințe nocive pentru populația de celule sănătoase și cu poluarea mediului intern al organismului.

Deși caracterul leziunilor celulare depinde de specificul factorului nociv și de particularitățile celulelor supuse acțiunii lezante, totuși leziunile poartă și caractere nespecifice, care depind de proprietățile generale celulare. Din manifestările *nespecifice* ale leziunilor celulare face parte mărirea permeabilității neselective a membranei citoplasmatică și organitelor celulare, activarea sistemelor enzimatică intracelulare – proteinkinazelor, fosfolipazelor, sistemelor de biosinteză a proteinelor cu consecințele respective, dereglarea proceselor de energogeneză etc. Manifestările *specifice* ale leziunilor celulare reprezintă abolirea funcțiilor specifice ale acestora prin eliberarea componentilor specifici celulari din celulele lezate în mediul intern al organismului (de ex., enzimele intracelulare) ș.a.

Toate celulele organismului provenite de la celula totipotentă – zigot – au trăsături comune structurale (plasmolema, hialoplasma, organitele celulare) și funcționale (metabolismul, multiplicarea). Deoarece structura principială și funcțiile bazale ale tuturor celulelor organismului uman sunt similare, la fel sunt similare și manifestările esențiale ale proceselor patologice celulare, din care cauză acestea pot fi definite ca *procese patologice tipice celulare*. Doar la etapa inițială procesele patologice celulare și primii factori patogenetici poartă amprenta specificului factorului nociv, în timp ce procesele patogenetice ulterioare sunt în mare măsură stereotipe, determinate de proprietățile morfofiziologice și genetice ale celulei.

În unele cazuri alterarea celulară și procesele patologice celulare au rol de factor primar în dezvoltarea proceselor patologice tisulare, de organ și integrale (de ex., trauma termică locală conduce la procesul integral, care este boala arșilor).

În alte cazuri alterarea celulară poate fi rezultatul tulburării primare a homeostaziei organismului din cadrul proceselor patologice integrale primare (de ex., hipobaria atmosferică conduce la hipoxie hipoxică și la procese patologice celulare, până și la moartea celulelor).

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, congelatie, 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.

6.1. Leziunile membranei celulare

Acțiunea patogenă a factorului nociv este în majoritatea cazurilor orientată spre membrana celulară, unde sunt localizate leziunile primare, în timp ce leziunile organelor celulare mai frecvent sunt de ordin secundar și mediate de dishomeostaziile intracelulare – consecințe ale leziunilor membranei citoplasmatică. De rând cu aceasta este posibilă acțiunea directă a unor factori nocivi asupra organelor celulare cu dezvoltarea în acestea a proceselor patologice primare.

Membrana citoplasmatică (plasmolema) este constituită din lipide și proteine. Cca 90% din lipidele membranare sunt fosfolipide (în special lecitina), care reprezintă molecule amfipatice, conținând grupări hidrofile și hidrofobe. În structura membranei citoplasmatică fosfolipidele formează 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. Astfel, partea internă a membranei este formată în exclusivitate din două grupări hidrofobe, ceea ce determină și proprietățile acesteia similare cu proprietățile parafinei: impermeabilitatea pentru apă, ioni și substanțe hidrosolubile (glucide, aminoacizi), dar permeabilă pentru oxigen, dioxid de carbon, alcoolii, alte substanțe liposolubile (De menționat că apa trece liber prin canalele și porii membranari.). O altă proprietate importantă a membranei citoplasmatică este capacitatea dielectrică – rezistența electrică mare și incapacitatea de a conduce curentul electric. Capacitățile dielectrice determină și rezistența celulei la acțiunea nocivă a curentului electric. Astfel, celula normală rezistă la acțiunea directă a potențialului electric de până la 200 mv (potențialul electric propriu al membranei citoplasmatică a celulelor excitabile este egal în mediu cu 70 mv, iar a membranei mitocondriale – cu 175 mv). Bistratul lipidic posedă tensiune superficială interfațială (dintre fazele apă-lipide), care echilibrează presiunea hidrostatică intracelulară. Interacțiunea acestor forțe – tensiunea superficială și presiunea intracelulară – determină volumul celulei (De menționat că forma celulei este determinată de citoschelet.). Modificarea echilibrului forței de tensiune superficială și presiunea intracelulară conduce la micșorarea volumului celulei (“zbârcirea” celulei) sau la mărirea volumului până la ruperea acesteia (citoliza; referitor la eritrocite – hemoliza). La fel, tensiunea superficială a membranei contribuie la repararea de sine stătător a defectelor bistratului lipidic formate perpetuu prin spargerea acestuia de către mișcarea browniană a moleculelor dizolvate în hialoplasmă, ceea ce menține integritatea și proprietățile de barieră ale plasmolemei. Or, spațiul intracelular este închis pentru schimbul liber al majorității substanțelor, cu excepția apei, oxigenului, dioxidului de carbon, substanțelor liposolubile.

Compoziția lipidică a membranei citoplasmatică (predominarea fosfolipidelor cu o cantitate mică de trigliceride și colesterol), punctul jos de topire și starea semilichidă la temperatura corpului, vâscozitatea relativ mică asigură atât rezistența mecanică a membranei, cât și fluiditatea, capacitatea de “curgere”, posibilitatea flotării, migrării și rotației moleculelor de proteine în limitele tridimensionale ale membranei. Întrucât aceste proprietăți depind de raportul dintre trigliceridele, fosfolipidele și colesterolul din componența membranei, deficitul de fosfolipide, la fel ca și excesul de trigliceride și colesterol, măresc vâscozitatea membranei, diminuând fluiditatea acesteia și motilitatea structurilor proteice – receptorilor, enzimelor ș.a.

Al doilea component al membranei citoplasmatică îl constituie proteinele. Moleculele de proteine sunt încrustate în stratul lipidic, ocupând diferite poziții: proteine integrale, care străbat în întregime membrana citoplasmatică, având un capăt al moleculei în spațiul intracelular, iar celălalt – în spațiul intercelular și proteine periferice, care ocupă doar jumătate din bistratul lipidic, având un capăt al moleculei cufundat în membrana citoplasmatică, iar celălalt – în interiorul sau exteriorul celulei. Proteinele membranare efectuează diferite funcții. Proteinele-receptori recepționează semnalele din mediul intern al organismului și le transmit celulelor prin sistemul de mesageri secunzi. Proteinele-antigene membranare caracterizează individualitatea antigenică de specie, individuală și celulară și servesc în calitate de receptori de recunoaștere (marcherii self-ului) pentru celulele imunocompetente; antigenele servesc de asemenea la interacțiunea celulelor cu imunoglobulinele specifice sau limfocitele sensibilizate. Proteinele-canale ionice servesc pentru pasajul ionilor și a substanțelor hidrosolubile prin bistratul lipidic în celulă și din celulă; selectivitatea canalelor depinde de configurația moleculei substanței și a canalului, iar deschiderea canalului se efectuează prin două mecanisme – mecanismul potențial dependent și mecanismul dependent de receptori, care recunosc substanța. Astfel, canalele pentru ionii de sodiu și calciu se deschid la depolarizarea celulelor excitabile la acțiunea excitanților. Proteinele-enzime membranare asigură diferite funcții celulare, inclusiv și unele reacții protective. De natură enzimatică sunt și proteinele, pompe ionice ce transportă diferite substanțe în mod activ contra gradientului de concentrație cu consum de energie – ionii de Na și K ($\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATP-aza}$), ionii de Ca ($\text{Ca}^{++} \text{-ATP-aza}$).

Din structura membranei celulare rezultă și funcțiile acesteia: funcția de barieră mecanică, menținerea homeostaziei intracelulare prin permeabilitatea selectivă în ambele direcții pentru majoritatea substanțelor, formarea, menținerea și restabilirea gradientului de concentrație pentru unele substanțe, menținerea formei și volumului celulei, formarea, menținerea și restabilirea potențialului electric membranar, recepția semnalelor chimice și antigenice, comunicarea intercelulară.

Glucidele membranei celulare aproape în mod invariabil se află în asociație cu proteinele sau cu lipidele. Astfel, majoritatea proteinelor integrale sunt glicoproteine, iar o zecime dintre moleculele lipidice sunt glicolipide. Partea glucidică a acestor molecule proemină la exterior, în afara suprafeței celulei. Alți compuși glucidici denumiți proteoglicani sunt dispuși în jurul unui miez proteic și atârnă pe suprafața externă a membranei, învelind-o cu un strat glucidic lax numit glicocalix. Componența glucidică a glicocalixului determină funcții și caracteristici importante ale celulei: sarcina electrică negativă a grupărilor glucidice conferă majorității celulelor suprafețe negative și forță mutuală de respingere, ceea ce împiedică agregarea acestora și interacțiunea cu alte particule negative;

solidarizarea celulelor între ele prin atașarea moleculelor din componența glicocalixului; grupările glucidice acționează ca substanțe receptoare, ce leagă hormonii, activizând astfel proteinele integrale, de care sunt atașate, declanșând o întreagă cascadă de activări enzimactice intracelulare; participă în reacții imunologice.

Etiologia și patogenia leziunilor membranare

Distrucția membranei citoplasmatică poate fi provocată de numeroase cauze: factori mecanici, fizici (curent electric, câmpuri, radiații, temperatura scăzută sau ridicată), hiper- și hipoosmolaritatea, factori chimici, enzime, anticorpi și limfocite sensibilizate, hipoxie și hiperoxie, dishomeostazii ale substanțelor nutritive, inaniție, acidoză și alcaloză, dishidroze, dismineraloze, dereglările circulației sanguine ș.a.

Procesele patologice celulare sunt inițiate de leziunile primare ale membranei celulare sub acțiunea factorului patogen. Aceste leziuni reprezintă primul factor patogenetic specific pentru cauza provocatoare. Leziunile secundare, care constituie factorii patogenetici ulteriori, sunt în mare măsură stereotipe și determinate genetic de structura și funcțiile celulare, ceea ce justifică calificarea proceselor patologice celulare ca procese tipice, ce nu depind de cauza provocatoare și de specificul histo-fiziologic al celulei.

Leziunile primare ale membranei citoplasmatică poartă amprenta specifică a factorului etiologic și pot fi clasificate în funcție de natura acestuia.

A. *Leziuni primare mecanice* ale membranei citoplasmatică (extinderea, ruperea, formarea de defecte, fragmentarea) provocate de forțele mecanice, care acționează direct asupra celulei. Factorul patogenetic primar îl constituie astfel dezintegrarea mecanică a membranei, deschiderea barierei mecanice celulă-interstițiu și formarea de comunicări directe necontrolate dintre spațiul intracelular și cel intercelular cu pasajul liber al substanțelor în ambele sensuri: interstițiu – hialoplasmă și hialoplasmă – interstițiu. Rezultatul final este echilibrarea compoziției acestor spații, pătrunderea în celulă a substanțelor menținute extracelular (de ex., Na^+) și ieșirea din celulă a substanțelor menținute aici (de ex., K^+). Dishomeostazia mediului intracelular face imposibilă funcționarea normală a organelor celulare cu implicarea acestora în lanțul patogenetic al procesului patologic.

B. *Leziuni electrice* provocate de curentul electric, care depind de caracterul curentului (continuu sau alternativ) și de tipul celulei. Astfel, acțiunea curentului electric asupra celulelor excitabile (neuroni, miocite) este fazică. Inițial are loc suscitarea canalelor ionice potențial dependente (Na^+ , K^+ , Ca^{++}) cu anihilarea gradientului lor de concentrație și a potențialului de repaus – depolarizarea membranei celulare, excitarea celulei cu efectele respective – generarea și propagarea impulsului electric, contracția miocitului. La acțiunea continuă curentul electric aplicat pe celulă 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). De asemenea sub acțiunea curentului electric are loc electroliza substanțelor intra- și extracelulare: descompunerea substanțelor cu structură ionică până la atomi neutri (de ex., ionii de Na^+ se reduc la catod până la atomi neutri de sodiu, 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 și acidului clorhidric cu efecte nocive).

Sub acțiunea curentului electric are loc spargerea electrică a membranei citoplasmatică (*electrical break-down*). Acest fenomen are loc atunci, când potențialul electric aplicat pe celulă depășește forța tensiunii superficiale și vâscozitatea membranei citoplasmatică. Din această cauză breșele formate în bistratul lipidic de către mișcarea browniană a moleculelor nu numai că nu pot fi reparate, dar au tendința

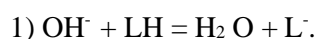
de a se mări până la distrugerea completă a membranei, rezultând toate efectele secundare.

C. *Stresul oxidativ* provocat de acțiunea radicalilor liberi de oxigen. Radical liber de oxigen se numește oxigenul sau compusul oxigenului, care conține pe ultimul strat electronic un electron fără pereche, electron celibatar, ceea ce conferă acestor compuși o reactivitate chimică extrem de mare, din care cauză sunt denumite specii active de oxigen. Radicalii liberi sunt produși obișnuiți pentru unele procese fiziologice (de ex., în lanțul transportului de electroni în mitocondrii), însă în condiții fiziologice acțiunea lor potențial nocivă este contracarată de sistemele antioxidante existente în organism, care anihilează rapid acești compuși. Din procesele patologice generatoare de radicali liberi vom nota inflamația, reacția fagocitară, hiperoxia, hipoxia, razele ionizante, intoxicația cu cloroform, tetraclorură de carbon etc. În prezent tot mai mare devine șirul de procese patologice, în patogenia cărora se implică radicalii liberi (de ex., bolile hepatice, ulcerul gastric, infarctul miocardic ș.a.).

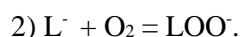
Formele de radicali liberi sunt: superoxidul de oxigen (O_2^-), peroxidul de hidrogen (H_2O_2), radicalul hidroxil (OH^-). Din sistemele antioxidante vom menționa superoxidismutaza (anihilează superoxidul de oxigen), catalaza (scindează peroxidul de hidrogen), peroxidazele (anihilează peroxizii), ceruloplasmina, transferina și feritina (asociază ionii de fier, preîntâmpinând reacțiile de peroxidare în lanț a substanțelor endogene inițiate de radicalii liberi), vitamina E, polifenolii ș.a.

Mecanismul acțiunii nocive a radicalilor liberi constă în peroxidarea substanțelor endogene: lipide, acizi grași polinesaturați, acizi nucleici, proteine, aminoacizi, enzime tiolice, care conțin în moleculă grupul sulfhidrilic ș.a. Din cele mai nefaste consecințe ale acțiunii radicalilor liberi fac parte mutațiile genice și peroxidarea acizilor grași polinesaturați din componența membranelor citoplasmice. Mecanismul ultimei reacții constă în următoarele.

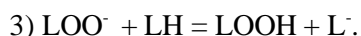
Radicalul hidroxil OH^- este considerat cel mai agresiv. Fiind de dimensiuni mici, acesta pătrunde ușor în porțiunea interioară a bistratului lipidic, unde supune peroxidării acizii grași polinesaturați din componența fosfolipidelor membranare, care conțin legături duble de carbon. Sub acțiunea radicalului hidroxil are loc prima reacție – răpirea unui proton de la lipid (LH) (mai exact de la AGPN – acizii grași polinesaturați) cu formarea de apă și a *radicalului lipid*, notat prin simbolul L^- :



Radicalul lipidic format în prima reacție interacționează cu oxigenul molecular dizolvat în mediul intern sau intracelular, formând *radicalul lipoperoxid* LOO^- conform reacției 2:

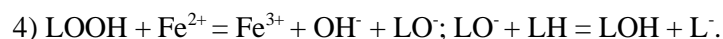


Radicalul lipoperoxid interacționează cu o nouă moleculă de lipid LH, formând doi radicali noi: *radicalul hidropoxid* $LOOH$ și radicalul lipid L^- (reacția 3):



Astfel, reacția devine autocatalitică, formând un lanț lung și afectând mai multe molecule de lipide. Rezultatul acestor reacții este formarea de către un radical hidroxil inițial prezent a trei radicali noi: radicalul lipid, radicalul lipoperoxid și radicalul hidropoxid.

În unele condiții, de exemplu în prezența fierului bivalent, lanțul autocatalitic de formare a peroxizilor de lipide poate să se ramifice conform reacției 4 :



Or, în urma ultimei reacții se formează radicalul lipidic L^{\cdot} , care poate iniția un nou lanț etc. Rezultatul final este peroxidarea și denaturarea unui număr mare de molecule de fosfolipide, ceea ce are mai multe efecte membranodistructive:

- a) distrucția membranei și formarea de breșe irecuperabile cu diminuarea rezistenței mecanice;
- b) mărirea permeabilității neselective și lichidarea gradientelor ionice;
- c) diminuarea rezistenței electrice a membranei și spargerea electrică a acesteia;
- d) anihilarea potențialului electric pe membranele celulelor excitabile cu inhibiția depolarizantă;
- e) mărirea concentrației ionilor de calciu în citoplasmă cu toate efectele asociate;
- f) dereglarea funcției organitelor celulare;
- g) necrobioza, necroza și autoliza celulei.

De rând cu lipidele o altă țintă a atacului oxidativ pot fi și alte substanțe din componența membranei citoplasmatică. Astfel, sub acțiunea radicalilor liberi are loc reducerea grupărilor sulfhidrice ale enzimelor tiolice (de ex., Ca^{2+} – ATP-aza) până la grupări disulfidice cu pierderea activității enzimatică și cu toate efectele asociate. Încă o consecință a stresului oxidativ poate fi alterarea ADN cu efecte eventual mutagene.

D. Leziuni celulare enzimatică provocate de acțiunea enzimelor endogene și exogene. Surse de enzime endogene pot fi 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. Din enzimele exogene fac parte cele microbiene (de ex., lecitinaza streptococică, care scindează fosfolipidele membranare; enzimele elaborate de *Clostridium perfringens*, care induc scindarea citomembranelor).

Spectrul de enzime citopatogene este foarte larg: proteazele, peptidazele, collagenaza, elastaza, lipaza, fosfolipaza, amilaza, hialuronidaza ș.a. Lanțul patogenic al efectelor nocive citopatogene este inițiat de scindarea substraturilor specifice pentru aceste enzime: fosfolipidele membranare, proteinele membranare, glipoproteinele ș.a. Rezultatul final al acțiunii patogene a enzimelor este dezintegrarea membranei cu toată avalanșa de procese patogenetice citodistructive.

E. Leziunile imunocitopatogene sunt mediate de reacțiile imune, autoimune și alergice, care se desfășoară la nivelul membranei citoplasmatică. Din acestea fac parte reacțiile alergice citolitice tip II, reacțiile autoimune. Rezultatele reacțiilor imunocitopatogene sunt multiple după mecanism, dar se soldează cu același efect final – moartea celulei. Astfel, interacțiunea antigen-anticorp în reacțiile alergice tip II conduc la activarea complementului și la “perforarea” membranei celulare de complexe activate ale complementului C5-C9 cu toate efectele consecutive pierderii integrității membranei. Totodată opsonizarea celulelor de către imunoglobuline și complementul fixat induce fagocitoza prin interacțiunea dintre Fc (fragmentul constant) al imunoglobulinelor și C_{3b} al complementului asociat de celula atacată și receptorii pentru Fc și C_{3b} de pe macrofagi cu digestia intracelulară a celulei fagocitate. În reacțiile citolitice tip IV inițiate de limfocitele sensibilizate are loc distrucția celulei atacate prin mecanisme imune specifice sau mecanisme citolitice nespecifice (proteine cationice ș.a.).

F. Trauma termică a celulelor survine la acțiunea temperaturilor înalte și conține mecanisme patogenetice specifice. Acțiunea temperaturilor ridicate conduce la denaturarea termică a substanțelor din componența membranei citoplasmatică (proteine) cu abolirea funcțiilor specifice de canale, pompe ionice, enzime, antigene,

formarea de autoantigene și reacția autoimună ulterioară. Denaturarea substanțelor din hialoplasmă și organitele celulare are consecințe respective.

Acțiunea temperaturilor scăzute conduce la cristalizarea apei în momentul congelării și decongelării, iar cristalele formate intracelular în mod mecanic distrug membrana citoplasmatică și membranele organitelor celulare cu consecințele respective.

G. Leziuni hipoxice provocate de hipoxia celulară. Energia necesară pentru efectuarea tuturor funcțiilor celulei este furnizată aproape în întregime de procesele de oxidare a substanțelor nutritive; cuplarea oxidării cu procesele de fosforilare rezultă înmagazinarea energiei în formă de compuși macroergici. Energia înmagazinată este utilizată pentru efectuarea activităților vitale celulare: anabolism, reparația structurilor celulare, activitatea pompelor ionice și menținerea homeostaziei intracelulare, a gradientului de ioni, a potențialului electric membranar ș.a. Cauzele hipoxiei celulare sunt toate formele de hipoxie generală (hipoxică, respiratorie, circulatorie, anemică, histotoxică), dereglările circulației sanguine și limfatice regionale (hiperemia venoasă, ischemia, staza), afecțiunea directă a proceselor celulare de oxidare și fosforilare, dereglările circulației sistemice (insuficiența circulatorie cardiogenă, vasculară, hematogenă, colaps, șoc). De menționat că în dereglările circulatorii de rând cu deficitul de energie provocat de hipoxia celulară mai evoluează și alți factori patogenetici citodistructivi – hipoperfuzia, hiponutriția, hipercapnia, acidoza, acumularea în celule și spațiul intercelular a deșeurilor metabolice.

Efectele hipoxiei celulare sunt inițiate de penuria de energie 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 $\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATP-aze}$ \Rightarrow abolirea gradientului de Na^+ și K^+ \Rightarrow hiperosmolaritatea intracelulară \Rightarrow intumescența celulară \Rightarrow citoliza;

b) anihilarea potențialului membranar de repaus \Rightarrow inhibiția depolarizantă a celulelor excitabile;

c) diminuarea activității pompei $\text{Ca}^{++} \text{-ATP-aze}$ \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.

H. Leziuni celulare dishomeostatice provocate de perturbările homeostaziei mediului intern. Mediul intern al organismului (mediul de viață al celulelor), se caracterizează prin menținerea strictă a parametrilor fizici, fizico-chimici și biochimici. Deviațiile extremale ale parametrilor spațiului interstițial sunt consecințe directe ale modificării compoziției sângelui și pot deveni factori nocivi, declanșând procese patologice celulare. Din cele mai severe și frecvente acțiuni patologice fac parte dismineralozele (hiper- și hiponatriemia, hiper- și hipokaliemia, hiper- și hipocalciemia, hiper- și hipocloremia, hiper- și hipomagneziemia, hiper- și hipo-H-ionia), deshidratarea și hiperhidratarea, hiper- și hipoosmolaritatea.

I. Leziuni celulare metabolice provocate atât de defectele enzimatiche ereditare, cât și de dismetabolismele extracelulare. Din dismetabolismele extracelulare, care pot afecta celulele, fac parte hipo- și hiperglicemiile, galactozemia, hipoproteinemia și disproteinemiile, hiperlipidemia și dislipidemiile, cetonemia.

J. Leziuni infecțioase. Leziunile primare celulare de origine infecțioasă sunt provocate de factori biologici (virusuri, bacterii, protozoare, metazoare), iar inflamația ulterioară a organului afectat conduce la leziuni celulare secundare. Leziunile secundare sunt plurifactoriale și au o patogenie complexă, determinată de acțiunea multor factori nocivi din focarul inflamator (acidoză, dereglări circulatorii, stres oxidativ, atac imun, dismetabolisme, hipoxie).

Manifestările leziunilor membranei celulare

După cum s-a descris anterior, rezultatul final al acțiunii directe a factorilor nocivi și primul factor patogenetic al proceselor patologice celulare este *dezintegrarea membranei citoplasmatică*. Indiferent de factorul etiologic și de caracterul leziunilor primare, dezintegrarea membranei declanșează următorii factori patogenetici secundari, care continuă procesul patologic celular.

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

Pătrunderea în celule a substanțelor necesare activității celulare, precum și eliminarea produșilor de catabolism se realizează prin fenomene de transport transmembranar de o mare diversitate și eficiență. Situată la limita dintre celulă și mediul extracelular membrana celulară controlează și modulează schimburile, asigurând supraviețuirea, funcționarea și adaptarea homeostatică permanentă a celulei la condițiile de mediu.

Transferul transmembranar se realizează prin transport pasiv și transport activ. Transportul pasiv este realizat prin osmoză, difuziunea simplă, difuziunea facilitată, echilibrul Donnan, co-difuziunea (difuziune cuplată), toate mecanismele fiind efectuate în sensul gradientelor transmembranare fizico-chimice (electrice, ionice și de concentrație) fără consum de energie metabolică. Formele de transport depind în primul rând de dimensiunile substanței transportate. Sunt descrise sisteme de microtransfer (permeație moleculară continuă) și macrotransferul, care asigură pătrunderea discontinuă de macroparticule.

Transportul pasiv micromolecular este efectuat de trei categorii de structuri membranare cu rol în transportul pasiv al moleculelor hidrosolubile: canalele ionice, transportorii și ionoforii.

Deplasarea transmembranară a moleculelor de apă se realizează prin fenomenul de osmoză. În cazul a două soluții separate printr-o membrană semipermeabilă, după cum este membrana citoplasmatică, moleculele de solvent se deplasează din compartimentul cu concentrație mică spre compartimentul cu concentrație mai mare a substanțelor dizolvate.

Difuziunea simplă se realizează datorită unor gradiente fizice de concentrație sau electrice. Inegalitatea de concentrație între două compartimente generează o energie de concentrație. Această energie propulsează moleculele de solvit dinspre compartimentul cu concentrație mare spre cel cu concentrație mică.

Difuziunea facilitată este o formă de transport pasiv, în care este inclus un transportor membranar specific capabil să mărească mult viteza de difuziune a substanței în cauză. Când concentrația substanței transportate crește foarte mult, survine saturarea dispozitivului de transport și viteza de difuziune scade.

Echilibrul Donnan este o formă de difuziune simplă care se produce atunci, când de o parte a membranei există un ion impermeant. O astfel de situație apare în cazul celulei, a cărei membrană este impermeabilă pentru anionii organici de dimensiuni mari (proteine din interiorul celulei), dar este permeabilă pentru cationi și anioni. În acest caz starea de echilibru se va realiza în condițiile unui exces de ioni de K^+ pe fața internă și a unui exces de Cl^- pe fața externă. Forțele de difuziune astfel generate sunt compensate pentru fiecare specie ionică prin forțe electromotorice dirijate în sens invers.

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 (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , 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).

2. Dereglarea transportului activ transmembranar de substanțe

Transportul transmembranar selectiv de substanțe se efectuează prin funcționarea canalelor ionice și a pompelor ionice specifice.

Canalele ionice sunt formate de unele proteine integrale din structura membranei, care pot crea căi hidrofile omogene ce traversează membrana ca un tunel, asigurând traiecul apos necesar difuziunii pasive a unor molecule simple sau ioni. Există canale specifice pentru fiecare specie ionică principală (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-). Specificitatea acestor canale este determinată de caracteristicile macromoleculei proteice ce le constituie, în special de „gura” canalului. Reglarea transferului prin canalele ionice se efectuează prin diferite mecanisme. Atunci, când canalul conține o subunitate de recunoaștere – receptor, canalul se deschide la cuplarea acestuia cu un semnal chimic specific din mediu – hormon sau mediator. O altă modalitate de reglare a activității canalelor ionice este cea potențial dependentă. Astfel, scăderea potențialului de repaus al celulelor excitabile (neuroni, miocite) mai jos de un grad critic (depolarizare pragmată) conduce la deschiderea canalelor de sodiu cu pătrunderea sodiului în citoplasmă și generarea potențialului de acțiune.

O particularitate a cineticii fluxurilor ionice prin canalele membranare este faptul că odată activat canalul rămâne deschis un anumit timp, după care se închide automat. Această constantă de inactivitate este caracteristică fiecărui tip de canal, iar amplitudinea curentului ionilor de Na^+ în fiecare moment al unei depolarizări depinde de numărul de canale active în momentul respectiv. O dată cu repolarizarea inițiată și pe măsura restabilirii potențialului membranar, probabilitatea deschiderii canalelor individuale diminuează, numărul de canale activate simultan scade, iar curentul de sodiu se reduce treptat. Se consideră că ionii de Ca^{2+} ar participa la mecanismele de activare a canalelor de Na^+ – voltaj – dependente, deoarece reducerea calciului din mediul extracelular scade pragul de declanșare al activității canalului, în timp ce creșterea concentrației calciului tinde să stabilizeze canalul.

În absența unei proteine integrale cu rol de canal, transportul pasiv transmembranar se poate realiza dacă ionul este inclus într-o cavitate hidrofilă a unei structuri membranare mobile, al cărei exterior să fie lipofil. Această structură, numită și *transportor*, încărcându-se cu substanța transportată pe o față a membranei, poate difuza spre fața opusă unde eliberează substanța.

Există substanțe numite *ionofori*, care acționând la nivelul membranelor naturale sau artificiale, pot mări de cca 10.000 ori permeabilitatea acestora pentru anumite specii ionice. Din această categorie a ionoforilor fac parte unele antibiotice (ionofori de K^+ și de Na^+). Din preparate de membrane s-a izolat și un ionofor endogen AX347 – specific pentru ionii de calciu.

Transportul activ transmembranar de substanțe se realizează cu consum de energie metabolică contra gradientelor de concentrație și electric. Mecanismele de transport activ se efectuează prin activitatea pompelor ionice, care intervin pentru deplasarea transmembranară a unor ioni și molecule: H^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , aminoacizi, glucide etc. Din cele mai studiate pompe ionice fac parte pompele de Na^+ - K^+ și Ca^{++} .

Transportul primar activ transmembranar al Na^+ , K^+ și Ca^{++} se efectuează de către enzime speciale – *pompe ionice* (de ex., K^+ , Na^+ – ATP-aza de pe membrana citoplasmatică, Ca^{2+} – ATP-aza de pe membrana reticulului endoplasmatic sau sarcoplasmatic al cardiomiocitelor), care hidrolizează ATP și astfel furnizează energia necesară pentru transport. ATP-azele de transport formează conformații diferite E_1 și E_2 cu afinitate diferită pentru Na^+ și K^+ . Astfel, conformația E_1 a enzimei Na^+ , K^+ -ATP-aza posedă afinitate mărită pentru Na^+ , asociază trei ioni de Na^+ intracelular, și, reorientându-se (rotindu-se), expune Na^+ în exteriorul celulei. O dată cu expunerea Na^+ în spațiul extracelular enzima se transformă în conformația E_2 , care își pierde afinitatea pentru Na^+ , eliberându-l extracelular, iar concomitent crește afinitatea pentru K^+ extracelular. Aceasta conduce la asocierea a 2 ioni de K^+ din spațiul extracelular, ceea ce transformă enzima iarăși în conformația E_1 , și la reorientarea intracelulară a acesteia cu pierderea afinității pentru K^+ , care este eliberat intracelular. Ulterior procesul reverberează, ceea ce duce la funcționarea continuă cu crearea gradientului de concentrație intra-extracelulară a Na^+ și K^+ . Concomitent, deoarece schimbul de ioni are loc în raport de 3 la 2 pentru Na^+ , intracelular se formează un deficit de ioni de Na^+ și de sarcini pozitive – acțiunea electrogenă a pompei ionice, ce conduce la formarea diferenței de potențial pe ambele suprafețe ale membranei. Activitatea pompei Na^+ - K^+ asigură gradientul de concentrație a acestor ioni în celulă și interstițiu egal pentru Na^+ cu 1:20, iar pentru K^+ – cu 4:1. Pompa este blocată specific de glicozidele cardiace (în special strofantina G) și în mod nespecific de diminuarea energogenezei, de ex., de decuplarea oxidării și sintezei de ATP.

Pompa ionică Ca^{2+} – ATP-aza funcționează la fel prin modificarea consecutivă a afinității față de Ca^{2+} , pompând calciul intracelular în exterior și în reticulul endo- (sarco) plasmatic, asigurând astfel crearea unui gradient considerabil de Ca^{2+} intracelular față de concentrația acestui ion în spațiul extracelular și în reticulul endo- (sarco) plasmatic egal cu cca 1:10.000.

În urma distrucției membranei citoplasmatică 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.

3. 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.

Pe de altă parte, potasiul eliberat din celule invadează mediul intern al organismului, inclusiv și sângele (hiperkaliemie), ceea ce influențează în mod similar și alte celule excitabile distanțate de focarul leziunilor primare (neuroni, cardiomiocite). Creșterea concentrației ionilor de potasiu în sânge ca rezultat al eliberării acestora din celule s-a depistat în cadrul traumei mecanice, în stări alergice și hipoxice, la administrarea dozelor exagerate de hormoni mineralocorticoizi și glicozide cardiace, fapt ce se manifestă prin modificarea electrocardiograamei și a electroencefalograamei.

4. 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 acțiune pentru celulele excitabile. Gradientul de K^+ și Na^+ este menținut prin funcționarea canalelor ionice de Na^+ și K^+ potențial dependente și a pompelor ionice membranare selective – Na^+ , K^+ -ATP-aza. Din cauza impermeabilității membranei citoplasmatică pentru substanțele macromoleculare concentrația intracelulară a proteinelor este mai mare decât în spațiul extracelular, ceea ce creează un gradient de concentrație a proteinelor și un exces de presiune oncotică intracelulară. În aceste condiții izoosmolaritatea hialoplasmei poate fi menținută prin intermediul concentrației scăzute de sodiu în celulă. Astfel, echilibrul onco-osmotic se menține prin expulzarea sodiului din celule, micșorarea concentrației intracelulare și creșterea concomitentă a concentrației extracelulare de ioni de sodiu. 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.

5. Anihilarea potențialului de repaus

Datorită diferenței de concentrație a ionilor din spațiile intra- și extracelulare pe membrana citoplasmatică a celulelor excitabile se determină o diferență de potențial egală aproximativ cu $-70mV$. În cazul întreruperii funcționării pompelor membranare ionice crește permeabilitatea membranelor pentru ioni și se egalează concentrația ionilor în spațiul intra- și extracelular. Drept consecință are loc micșorarea potențialului transmembranar, depolarizarea membranei, imposibilitatea restaurării potențialului de repaus și în final inhibiția depolarizantă a celulei.

6. Micșorarea rezistenței electrice a membranei citoplasmatică

Membrana citoplasmatică și cea a organitelor celulare reprezintă un dielectric (izolator electric), care poate rezista până la o diferență de potențial egală cu cca 200 mv (potențialul de spargere), ceea ce depășește potențialul obișnuit pentru aceste structuri (75 mv pentru membrana citoplasmatică și 175 mv pentru membrana mitocondrială). Or, în condiții obișnuite potențialul electric propriu nu poate sparge membrana, deoarece forța tensiunii superficiale și vâscozitatea membranei citoplasmatică depășesc potențialul electric, iar breșele formate în bistratul lipidic de către mișcarea browniană a moleculelor sunt ușor reparabile. Micșorarea rezistenței electrice a membranei citoplasmatică (de ex., la scindarea lipidelor membranare de către fosfolipază, a proteinelor membranare de către proteinaze) conduce la creșterea

intensității curentului și coborârea pragului de spargere electrică. Atunci, când pragul de spargere este coborât sub limitele critice, potențialul electric propriu celular depășește forța tensiunii superficiale și vâscozitatea membranei citoplasmatică, iar breșele formate în bistratul lipidic de către mișcarea browniană a moleculelor nu numai că nu pot fi reparate, ba chiar au tendința de a se mări până la distrugerea completă a membranei. Astfel potențialul propriu membranelor sparge membrana și o distruge (spargerea electrică, “electrical break-down”).

7. Anihilarea gradientului de calciu

În condiții normale concentrația ionilor de 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.

Ionii de calciu pătrund în celule atât prin intermediul difuziei, cât și prin canalele membranare de calciu, care se deschid ca răspuns la modificarea potențialului transmembranar (de ex., la excitarea celulei) sau în urma interacțiunii hormonilor cu receptorii membranari specifici. Eliminarea continuă a calciului din celule și menținerea gradientului normal de concentrație se efectuează de către pompele de calciu (Ca^{2+} -ATP-aza) din membrana celulară și din reticulul endoplasmatic (sarcoplasmatic pentru miocite), și sistemul de acumulare a ionilor de Ca^{2+} în mitocondrii.

La micșorarea generării de ATP în celule se inhibă activitatea 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 enzimatice celulare (ATP-aze, fosfolipaze, proteaze, endonucleaze), se alterează membranele intracelulare și se tulbură procesele metabolice la nivel de celulă.

8. 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 spargerea electrică a membranei.

9. Dereglarea funcționării mecanismului de schimb transmembranar al ionilor de Na^+ și H^+ . Acidoza celulară

Alterarea celulară este însoțită de micșorarea pH intracelular sub nivelul 6,0, instalându-se acidoza citoplasmatică. Acidoza poate fi determinată de următoarele mecanisme:

a) influxul sporit al ionilor de hidrogen în celulă din spațiul extracelular, determinat de dishomeostazia primară a echilibrului acido-bazic în organism; b) formarea excesivă a produșilor intermediari acizi nemijlocit în celulă în cadrul intensificării procesului de glicoliză, dereglării proceselor ciclului Krebs, scindării

hidrolitice a fosfolipidelor membranare, degradării intense a nucleotidelor adenilice; c) epuizarea și insuficiența sistemelor tampon, din care cauză devine imposibilă contracararea creșterii concentrației ionilor de hidrogen care nu pot stopa creșterea concentrației ionilor de hidrogen; d) ineficiența mecanismelor de eliminare din celulă a ionilor de hidrogen.

Mărirea concentrației intracelulare a ionilor de hidrogen induce un șir de modificări ca: tulburarea funcționalității proteinelor în urma modificării conformației moleculei, activarea enzimelor hidrolitice lizozomale, mărirea permeabilității membranelor celulare ca rezultat al dereglării structurii lipidelor membranare.

10. Hiperosmolaritatea intracelulară

Izoosmolaritatea celulei normale – presiunea osmotică intracelulară egală cu cea a mediului interstițial este asigurată de echilibrul optim dintre concentrația proteinelor și electroliților din ambele spații. Izoosmolaritatea menține volumul constant al celulei și al organelor celulare. În celulele normale se conține o cantitate mai mare de proteine, comparativ cu mediul extracelular. Acest fapt ar crea un gradient osmotic și ar putea conduce la mărirea volumului celulei. Grație activității pompei ionice de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATP-ază, ionii de sodiu sunt expulzați din celulă, ceea ce micșorează presiunea osmotică intracelulară și menține izoosmolaritatea și volumul constant al celulei.

La alterarea membranei și pompei ionice Na^+ , K^+ – ATP-azei, în intoxicațiile cu sărurile metalelor grele, la dereglarea proceselor de energogeneză în hipoxii, în intoxicații cu oxid de carbon surplusul de ioni de sodiu nu este expulzat și astfel în celulă se creează hiperosmolaritatea intracelulară. Hiperosmolaritatea intracelulară creată de pătrunderea în celulă a sodiului induce pătrunderea paralelă prin osmoză a apei, provocând intumescența celulară, mărirea în volum (balonarea celulei), creșterea presiunii mecanice intracelulare și chiar ruperea membranei citoplasmatică. Procese similare au loc și la nivelul organelor celulare.

11. *Intensificarea proceselor catabolice anaerobe*, în special celor glicolitice, este un răspuns universal al celulei la deficitul de energie. Acest mecanism inițial are semnificație compensatorie pentru celula lezată, vizând recuperarea deficitului de energie. Ulterior catabolismul intens conduce la acumularea intracelulară a produșilor metabolici intermediari, de ex., a lactatului, acumularea de ioni de hidrogen și acidoza celulară decompensată cu coborârea valorii pH până la nivelul incompatibil cu viața pentru celulă.

Or, toate leziunile membranei celulare în finală conduc la dereglarea funcțiilor fundamentale ale celulei și la moartea acesteia.

Consecințele leziunilor membranei celulare sunt distrofiile celulare, necrobioza și necroza celulară, inflamația, atrofia, sclerozarea.

6.2. Leziunile nucleului celular

Nucleul celular este sediul materiei ereditare. Celula umană posedă 46 cromozomi aranjați în 23 perechi. Majoritatea genelor celor 2 cromozomi ai fiecărei perechi sunt identice sau aproape identice. Fiecare genă își are perechea sa, deși uneori există și excepții. În afară de ADN, cromozomii conțin și importante cantități de proteine cu greutate moleculară mică și cu sarcină electrică pozitivă, numite histone. Histonele sunt organizate într-un imens număr de structuri minuscule.

Replicarea tuturor cromozomilor se produce în următoarele câteva minute după replicarea helixurilor de ADN; noile helixuri de ADN își procură proteinele necesare. În această etapă, cei doi cromozomi nou-formați poartă numele de cromatide.

Cauzele leziunilor directe ale nucleului celular sunt diferiți factori fizici, chimici, biologici.

Leziunile nucleului au diferite manifestări morfologice și funcționale.

Condensarea și marginarea cromatinei este o alterare reversibilă a nucleului manifestată prin apariția sub membrana nucleară a conglomeratelor de cromatină. Acest proces poate fi determinat în cazurile micșorării pH-ului celulei la intensificarea proceselor glicolitice.

La acțiunea unor factori nocivi, membrana nucleară formează vacuole prin invaginarea foșei interne.

Cariopicnoza este o consecință a condensării și marginării cromatinei pe toată suprafața nucleului. Fibrele de cromatină se condensează în urma acțiunii 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. Cariopicnoza, cariorexisul și carioliza sunt procese consecutive de murire a nucleului. În realitate se determină și cariorexis fără cariopicnoză și carioliză, fragmentele de cromatină fiind eliminate în exterior.

Tulburările mitozei și anomaliile ritmului mitotic

Ritmul mitotic, adecvat cerințelor de restabilire a celulelor descumate sau moarte, în condiții patologice poate fi modificat. Scăderea ritmului mitotic se determină în țesuturile prostvascularizate sau îmbătrânite; intensificarea ritmului mitotic se înregistrează în cadrul proceselor inflamatoare, în tumori, la acțiunea hormonilor.

Unii agenți patogeni (radiația ionizantă, antimetaboliții ca metatrexatul, 6-mercaptopurina) acționează asupra celulei în faza S a ciclului celular și micșorează sinteza și duplicarea ADN-ului. Aceiași factori acționând asupra celulei în faza M a mitozei pot induce blocarea mitozei în metafază până la moartea acută a celulei sau mitonecroză. Mitonecroza se determină în țesuturile tumorale și focarele inflamatorii cu necroză.

La acțiunea radiației ionizante, agenților chimici, în inflamații, tumori, mitoza rezultă un număr și o structură anormală de cromozomi – *mitoze multipolare*. Una din manifestările patologiei mitozei este apariția celulelor polinucleare, ce conțin mai multe nuclee. Celulele multinucleare se întâlnesc și în stări normale, de exemplu osteoclaștii, celulele megacariocitare. În patologie așa celule se întâlnesc în tuberculoză, tumori. Citoplasma acestor celule conține granule și vacuole, numărul nucleelor variind de la câteva până la sute. Proveniența acestor celule este diferită – epitelială, mezenchimală, histiocitară. În unele cazuri are loc formarea celulelor gigante polinucleare, determinată de contopirea celulelor mononucleare, în altele – prin divizarea nucleelor, fără divizarea citoplasmei. Anomaliile mitozei pot apărea sub acțiunea radiației ionizante, la administrarea preparatelor citostatice în cadrul proceselor tumorale.

6.3. Leziunile reticulului endoplasmatic

Reticulul endoplasmatic prezintă o rețea de structuri veziculare, tubulare și aplatizate. Pereții acestora sunt formați din bistraturi lipidice, similare cu structura membranei citoplasmatică, conținând mari cantități de proteine. Spațiul interior al tubilor și al veziculelor este umplut cu matricea endoplasmatică, mediu lichid diferit de citosol. Substanțele formate în anumite porțiuni ale celulei pătrund în interiorul reticulului, fiind apoi transportate în alte părți ale celulei. În acest mod suprafața vastă a reticulului împreună cu numeroase enzime atașate de membranele acestuia joacă un rol major în activitatea metabolică a celulei.

Pe fața externă a membranei reticulului endoplasmatic se află un mare număr de mici particule granulare numite ribozomi. Ribozomii sunt compuși dintr-un amestec de acid ribonucleic (ARN) și proteine și sunt importante în biosinteza proteinelor celulare.

Aparatul Golgi se află în relații strânse cu reticulul endoplasmatic și se prezintă în mod obișnuit ca un ansamblu din 4 sau mai multe straturi suprapuse de vezicule subțiri, izolate, dispuse în vecinătatea nucleului. Acest

aparatur este foarte dezvoltat la celulele secretorii. Aparaturul Golgi funcționează în ansamblu cu reticulul endoplasmatic. Din reticulul endoplasmatic se desprind în permanență mici vezicule de transport ce fuzionează cu aparaturul Golgi. În acest mod are loc transportul de substanțe între reticulul endoplasmatic și aparaturul Golgi. Substanțele transportate sunt prelucrate în aparaturul Golgi, din care se formează lizozomii, veziculele secretorii sau alți componenți citoplasmatici.

Tumefierea reticulului endoplasmatic este un proces patologic tipic drept consecință a hiperosmolarității și tumefierii citoplasmei, care conduce la detașarea de acesta a ribozomilor, dezintegrarea polisomilor cu dereglarea sintezei de proteine celulare și proteine „pentru export” cu consecințele respective.

6.4. Leziunile mitocondriilor

Mitocondriile sunt formate din două membrane constituite din bistrat lipidic în asociație cu proteine. Membrana internă a mitocondriilor are numeroase cute ce formează criste, de care sunt atașate enzimele oxidative. Cavitatea interioară a mitocondriei o constituie matricea, care conține enzime dizolvate necesare pentru scindarea oxidativă a principiilor nutritive. Aceste enzime conlucrează cu enzimele oxidative de pe criste, determinând oxidarea principiilor alimentare cu producere de dioxid de carbon și apă. Energia eliberată este utilizată la sinteza unei substanțe macroergice – adozin trifosfatul (ATP). ATP-ul este transportat apoi din mitocondrie în afară și difuzează peste tot în celulă, spre a elibera energia sa oriunde este necesar pentru îndeplinirea funcțiilor celulare. ATP este folosit pentru promovarea funcțiilor celulare majore, inclusiv transportul activ de sodiu, potasiu, calciu, magneziu, fosfat, clor, urat, hidrogen prin membrana celulară, biosinteze de substanțe, lucrul mecanic.

Mitocondriile se pot autoreplica ori de câte ori crește necesitatea de ATP a celulei.

Leziunile mitocondriilor au diferite aspecte.

Tumefierea mitocondrială este o modificare calitativă comună pentru multiplele alterări ale mitocondriilor, care conduce la decuplarea proceselor de fosforilare oxidativă. Tumefierea mitocondriilor este condiționată de mărirea permeabilității membranei externe a mitocondriilor, în caz de hiperosmolaritate și tumefiere a citoplasmei celulare. Acest fenomen patologic se mai întâlnește și în inaniție, hipoxii, intoxicații, febră, la administrarea de tiroxină.

In vitro s-au constatat două tipuri de tumefiere. Primul tip este tumefierea de amplitudine joasă. În cadrul acestui tip de tumefiere creșterea activității energogene conduce la alterarea reversibilă a structurilor proteice. Tumefierea de amplitudine joasă este însoțită de pătrunderea apei prin membrana externă a mitocondriilor în spațiul format între criste și matricea mitocondrială. În același timp matricea mitocondrială se contractă și devine foarte dură. După faza de contracție mitocondriile revin la starea lor inițială.

Al doilea tip de tumefiere – tumefierea de amplitudine înaltă, apare ca rezultat al creșterii permeabilității membranei interne a mitocondriilor. Consecința acestui proces este nivelarea și fragmentarea cristelor mitocondriale. Tumefierea de amplitudine înaltă poate fi corectată prin creșterea nivelului de ATP și a concentrației de magneziu. Alterarea membranei externe a mitocondriilor este un proces ireversibil, însoțit de pierderea granulelor matricei. Etapa finală e caracterizată prin distrugerea membranelor interne și externe ale mitocondriilor, formarea pe membrana internă a precipitatelor de fosfat de calciu, ce contribuie la calcificarea ireversibilă a mitocondriilor.

Deformarea cristelor mitocondriale cu micșorarea numărului acestora atestă o activitate funcțională joasă a mitocondriilor, în timp ce creșterea numărului de criste denotă intensificarea energogenezei conform necesităților celulei.

Paralel cu modificările cantitative și calitative ale cristelor mitocondriale se determină modificări structurale ale granulelor matricei mitocondriale. Aceste granule cu diametrul de la 20 la 50 nm acumulează cationi bivalenți. Matricea granulelor e formată din proteine, lipide, ioni de potasiu, magneziu, fosfor. Creșterea volumului granulelor se determină în celulele ce conțin în exces ioni de calciu. Hipertrofia

granulelor poate fi depistată în ischemia miocardului, în hepatocite la intoxicații cu CCl_4 , în celulele musculare în caz de tetanos. Micșorarea numărului de granule sau chiar lipsa acestora se constată în celulele tumorale, în epitelocitele intestinale și hepatocite supuse ischemiei.

Creșterea numărului și dimensiunilor mitocondriilor s-a depistat în celulele tumorale, în celulele țesuturilor hipertrofiate și în inflamații, în glandulocitele tiroidei, paratiroidelor, glandelor mamare, glandelor salivare și bronhiale.

O dereglare funcțională a mitocondriilor comună pentru toate leziunile descrise este *decuplarea oxidării și a fosforilării oxidative*.

Cristele mitocondriale conțin ATP-sintetază, care cuplează oxidarea substanțelor în ciclul Krebs și fosforilarea ADP-ului până la ATP. În urma cuplării acestor procese energia eliberată în procesul oxidării este stocată în legăturile macroerge ale ATP-ului. Ulterior energia eliberată din ATP poate fi folosită pentru realizarea funcțiilor celulare multiple.

Procesul de fosforilare oxidativă din mitocondrii posedă un randament energetic mai mare comparativ cu procesul de glicoliză anaerobă din citozol. Astfel, dintr-o moleculă de glucoză în primul caz se formează 38 molecule de ATP, iar în al doilea doar 2 molecule.

Sunt cunoscuți numeroși factori ca 2,4-dinitrofenolul, dicumarolul, bilirubina, care pot decupla oxidarea de fosforilare cu eliberarea energiei sub formă de căldură. Decuplarea acestor procese conduce la diminuarea sintezei de ATP și penuria energetică a celulei, ceea ce alterează procesele energodependente atât în însăși mitocondrii, cât și în alte structuri celulare (pompele ionice din plasmolemă ș.a.). Astfel, consecutiv decuplării proceselor de oxidare și fosforilare mitocondriile își pierd capacitatea de a acumula ionii de calciu și potasiu, ceea ce micșorează potențialul transmembranar, provoacă ieșirea ionilor de Ca^{2+} din mitocondrii, spargerea electrică a membranei mitocondriale sub acțiunea propriului potențial. Conform viziunii contemporane, anume alterarea mitocondriilor prezintă un factor decisiv în dezvoltarea proceselor patologice celulare ireversibile.

Penuria energetică a celulei drept consecință a leziunilor mitocondriale afectează pompele ionice de Na^+ și K^+ , ceea ce anihilează gradientul ionic, gradientul electric cu depolarizarea membranei citoplasmatică și mitocondriale. Menținerea gradientelor de Ca^{++} este datorată activității canalelor de Ca^{++} potențial dependente și a pompelor ionice – Ca^{++} – ATP-aza de pe membrana citoplasmatică, care expulzează Ca^{++} din celulă în exterior, Ca^{++} – ATP-aza din membrana reticulului citoplasmatic, care recaptază ionii de Ca din citoplasmă și îi înmagazinează în interiorul reticulului și în pompa similară de pe membrana mitocondriilor. Consecință a leziunilor mitocondriale este anihilarea gradientului de Ca^{++} mitocondrii-hialoplasmă și mărirea concentrației acestui ion în hialoplasmă. Concentrația sporită de calciu în hialoplasmă are mai multe consecințe: persistența contracției miofibrilelor, activarea proteazelor lizozomale, a ATP-azelor, endonucleazelor, fosfolipazelor.

6.5. Leziunile lizozomilor

Lizozomii sunt organite veziculare, formate în aparatul Golgi și dispersate în toată citoplasma. Lizozomii reprezintă un sistem digestiv intracelular, ce conferă celulei posibilitatea de a digera diferite particule străine. În lizozomi s-au depistat peste 50 hidrolaze acide (catepsine, ribonucleaze, hialuronidaza, fosfataza acidă), fosfataza alcalină, iar principalele substanțe pe care le digeră sunt proteinele, acizii nucleici, mucopolizaharidele, lipidele și glicogenul.

Manifestare a leziunilor lizozomale este *tumefierea și destabilizarea membranelor lizozomale*.

În mod normal membrana lizozomală împiedică contactul enzimelor din interiorul lizozomilor cu elementele din citoplasmă, și astfel sunt evitate procesele autolitice eventuale. Destabilizarea sau chiar ruperea membranei lizozomale conduce la ieșirea hidrolazelor în citosol, la hidroliza compușilor organici din hialoplasmă și a organitelor celulare și, în final, la autodegradarea, autoliza celulei.

Tumefierea și destabilizarea membranelor lizozomale cu creșterea permeabilității acestora sunt provocate de hipoxie, acidoză, peroxidarea lipidelor membranare și se instalează la acțiunea radiației ionizante, a endotoxinelor bacteriene în toate tipurile de șoc, hipovitaminoze, hipervitaminoza A. Consecință a lezării lizozomilor este ieșirea hidrolazelor lizozomale în hialoplasmă cu degradarea substratelor specifice, inclusiv a proteinelor, cu inițierea proceselor autolitice intracelulare, care conduc la dezintegrarea celulei. Totodată enzimele lizozomale ies din citoplasma celulelor afectate în spațiul intercelular, pătrund în mediul intern, inclusiv și în sânge (enzimemia) cu dezintegrarea structurilor distanțate de focarul afecțiunii celulare primare.

Ca stabilizatori ai membranei lizozomale pot fi numiți colesterolul, glucocorticoizii, vitamina E, antihistaminicele.

6.6. Consecințele și manifestările generale ale leziunilor celulare

Consecințe ale leziunilor celulare ireparabile și 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 biologice active.

6.6.1. Enzimemia

Orice celulă specializată dispune numai de acele enzime, care catalizează efectiv reacții în conformitate cu specia celulei date. Unele enzime (sau seturi de enzime) se află în toate tipurile de celule, de exemplu, enzimele implicate în căi metabolice fundamentale cum sunt biosinteza proteinelor și acizilor nucleici, glicoliza, ciclul acizilor tricarboxilici etc.).

În unele cazuri aceeași enzimă apare în forme ce diferă de la un tip de celule la altul. Pe de altă parte, fiecare tip de celulă specializată dispune de seturi de enzime, care catalizează reacțiile metabolice particulare: enzimele implicate în biosinteza hormonilor tiroidieni se află numai în tireocite, cele care participă la biosinteza ureei se află numai în hepatocite, creatinkinaza se află aproape în totalitate în mușchi etc.

Localizarea unor enzime în mitocondriile celulelor hepatice

Membrana externă	Monoaminoxidaza
	Acetil-CoA sintetaza
	Fosfolipaza A2
Spațiul intermembranar	Nucleoziddifosfatkinaza
	Adenilatkinaza
Membrana internă	NADH dehidrogenaza
	Citocromi (b, c, c1, aa3)

Matrix	Succinat dehidrogenaza
	Citratsintetaza
	Izocitratdehidrogenaza
	Fumaraza
	Glutamatdehidrogenaza
	Enzimele de oxidare ale acizilor grași

Structura subcelulară, în care se află diverse enzime coincide cu locul de desfășurare a căii metabolice specifice pentru această structură: enzimele glicolitice și unele enzime ale biosintezei ureei sunt localizate în citoplasmă, enzimele ciclului Crebs – în mitocondrii, enzimele implicate în biosinteza ARN-urilor sunt localizate în nucleul celular.

Există o serie de enzime, care își manifestă activitatea catalitică la nivelul sângelui circulant. Printre acestea se menționează în primul rând enzimele implicate în coagularea sângelui, o serie de lipaze și pseudocolinesteraza (colinesteraza nespecifică). Aceste enzime sunt sintetizate de diferite organe, în special de ficat, și sunt secretate în stare activă în sânge, unde catalizează reacții specifice. Celelalte enzime, care circulă în plasmă – numărul lor este destul de mare – nu au rol catalitic la acest nivel. Prezența lor în plasmă este pusă în relație cu reinnoirea fiziologică a celulelor, precum și cu eliberarea enzimelor celulare în cursul activității fiziologice (de ex., kreatin-kinaza la efortul fizic). Ieșirea enzimelor intracelulare în sânge este datorată permeabilității membranelor celulare, care permit în mod constant trecerea unor cantități mici de enzime în plasmă. Acest proces se amplifică fie pe parcursul activității fiziologice (de ex., la eforturi musculare intense), fie la distrucția celulelor.

În condiții normale concentrația enzimelor, cu sau fără rol catalitic în plasmă, este cuprinsă între anumite limite considerate valori normale. Constanța concentrației în plasmă a fiecărei enzime este rezultatul echilibrului dintre viteza distrucției celulare, pe de o parte, și a inactivării și eliminării urinare, pe de altă parte. Într-adevăr, durata circulației enzimelor în plasmă este mult mai mică decât în celule. Ea se exprimă prin “timpul de înjumătățire” – timpul, după care activitatea enzimei se reduce la jumătate.

Leziunile celulare de orice etiologie sunt cauzele creșterii sau scăderii activității enzimelor celulare în sânge – a *enzimemiei*. Spectrul enzimemiei și concentrația enzimelor în sânge corespunde atât organului lezat (prezența enzimelor organospecifice), cât și profunzimii alterării celulare (prezența enzimelor specifice pentru diferite organite celulare). Astfel, două enzime – AlAT și AsAT (alaninaminotransferaza și aspartataminotransferaza) sunt specifice pentru hepatocite, însă AlAT este localizată exclusiv în citoplasmă, în timp ce AsAT se află în proporție de 60% în citoplasmă și 40% în mitocondrii. La o leziune discretă a celulelor hepatice, fără afectarea mitocondriilor, se vor elibera în sânge predominant enzimele citoplasmatic. Aceasta face ca raportul AsAT/AlAT, numit raportul lui De Ritis, care la indivizii sănătoși are valoarea în jur de 1,3, să se modifice devenind mai mic decât 1,0 (între 0,7–0,4) la cei suferinzi de hepatită. De menționat și faptul că în cazul icterului hepatocelular activitatea serică AsAT și AlAT crește cu cca o săptămână înaintea creșterii bilirubinei. Revenirea spre normal a acestor indici se face, în cazul unei evoluții favorabile, după cca 5–7 săptămâni, valorile rămânând ridicate atâta vreme cât persistă procesele citolitice.

Fosfataza alcalină prezintă valori ridicate în icterul obstructiv, dar și în cazul unor sarcoame osteoblastice, în hiperparatiroidism și carcinomul metastatic. Nivelul fosfatazei acide este crescut în cazul cancerului de prostată și în unele neoplasme ale glandei mamare.

Valori crescute ale activității amilazei se constată în cazurile de obstrucție intestinală, pancreatită acută și diabet. Colinesteraza este una din puținele enzime care oferă informații referitor la funcția renală; ea prezintă activitate crescută în sindromul nefrotic.

6.6.2. Hiperkaliemia

Leziunile celulare se asociază cu eliberarea din celulele alterate a potasiului și cu hiperkaliemie consecutivă. Creșterea concentrației de potasiu în sânge reduce gradientul de concentrație a acestui electrolit dintre citoplasmă și interstițiu, reduce poten-

țialul de repaus (depolarizare), modificând excitabilitatea celulelor excitabile – mai întâi o mărește, iar apoi o micșorează până la inhibiție depolarizantă. Deosebit de sensibile la kaliemie sunt miocardiocitele, care primele reacționează la aceste dishomeostazii prin modificări caracteristice ale ECG.

6.6.3. Răspunsul fazei acute

Una din reacțiile stereotipe ale organismului la leziunile celulare este răspunsul fazei acute.

Răspunsul fazei acute reprezintă un proces patologic integral consecutiv proceselor patologice celulare, tisulare și în organe 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 discirculatorii regionale, inflamație, alergii, neoplazie.

Răspunsul fazei acute este declanșat de substanțele biologice active eliberate la activarea, degranularea sau leziunea celulelor de origine mezenchimală: mastocitelor, macrofagilor, limfocitelor, neutrofilelor, endoteliocitelor, fibroblaștilor. Cei mai importanți mediatori celulari sunt interleukinele IL-1 și IL-6, factorul necrozei tumorale (TNF- α), proteinele fazei acute. Mediatorii eliberați din celule în interstițiu declanșează reacție locală inflamatorie, iar fiind secretați în circulația sistemică interacționează cu receptorii specifici celulari din alte organe, inițiind diverse reacții sistemice ale fazei acute – reacții din partea SNC, febra, activarea sistemului endocrin, leucocitar și imun. Sub acțiunea mediatorilor primari ficatul secretă proteinele fazei acute, care de asemenea mediază diferite efecte generale.

Efectele mediatorilor fazei acute sunt multiple și diverse. *Interleukina 1* este o citokină polifuncțională secretată de leucocite, macrofagi, fibroblaști, celulele neuronale și gliale. Ea stimulează ciclooxigenaza și producția de prostaglandine (efect proinflamator), provoacă febra (efect pirogen), stimulează sistemul imun prin activizarea limfocitelor Th, activează secreția corticotropinei și a glucocorticoizilor (efect stresogen). Efectul proinflamator al IL-1 servește ca factor patogenetic în evoluția aterosclerozei, șocului septic, artritei reumatoide, distresului respirator la adulți, inflamației intestinelor, rinichilor.

Interleukina-6 este produsă de mai multe celule (macrofage, endoteliocite, epiteliocite, imunocite ș.a.) activate de acțiunea bacteriilor, antigenelor heterogene, mediatorilor inflamatori. IL-6 este principalul stimulator al sintezei și secreției proteinelor fazei acute de către ficat. Din efectele principale fac parte activarea secreției corticotropinei și a glucocorticoizilor, febra, stimularea leucopoiezei cu leucocitoză, diferențierea limfocitelor B și T. Hiperproducția IL-6 inițiază procese autoimune, osteodistrofice, reacții inflamatoare.

Factorul necrozei tumorale (TNF- α) este produs de macrofagi, limfocite, leucocite neutrofile, mastocite sub acțiunea bacteriilor și toxinelor bacteriene, a IL1 și IL-6 și a. TNF- α posedă acțiune antitumorală și o puternică acțiune proinflamatoare, provoacă cașexia în bolile cronice. Hiperproducția de TNF- α exercită efecte toxice sistemice – diminuarea contractibilității miocardului, insuficiență circulatorie, hipotensiune arterială, reducerea returului venos spre cord, hiperpermeabilitate vasculară, coagularea intravasculară diseminată și, în integral, șocul cu insuficiența poliorganică.

Din *proteinele fazei acute* sintetizate și secretate de ficat fac parte proteina C-reactivă, amiloidul A seric, fibrinogenul, haptoglobina, α -1 antitripsina, α -1-antihimotripsina ș.a. Producția și concentrația în sânge a proteinelor fazei acute crește în leziunile celulare. Totodată, concentrația altor proteine (transferina, albuminele) se micșorează. Se consideră că glucocorticoizii și Il-1 stimulează sinteza în ficat a proteinelor fazei acute. Funcțiile majore ale proteinelor fazei acute sunt declanșarea inflamației, stimularea fagocitozei, fixarea radicalilor liberi de oxigen, inactivarea enzimelor serice.

Proteina C-reactivă, component al sistemului protectiv natural, stimulează secreția citokinelor, activează complementul, recunoaște și se asociază la antigenele heterogene de pe celulele microbiene, opsonizându-le și contribuind astfel la fagocitoza acestora.

Amiloidul A seric din componența lipoproteinelor de densitate mare provoacă adeziunea și chimiotactismul limfocitelor și macrofagilor, contribuie la inițierea inflamației în plăcile ateromatoase din peretele vascular, predispune la amiloidoză.

Fibrinogenul posedă acțiune antiinflamatoare, creează carcasa necesară pentru reparația plăgilor.

Ceruloplasmina posedă efect antioxidant, iar haptoglobina asociază hemoglobina eliberată din eritrocite în procesul hemolizei.

Antienzimele inhibă activitatea enzimelor pătrunse în sânge în cadrul leziunilor celulare (tripsina și chimotripsina, elastaza, colagenaza, plasmina, trombina, renina, proteazele leucocitare), atenuând efectele patogene ale acestora.

Manifestările răspunsului fazei acute sunt exprimate prin activarea sistemelor nervos, endocrin, imun, sanguin. Clinic acestea se traduc prin simptome generale (febră, apatie, anorexie), artromiogene (mialgia, artralgia), endocrine (hipersecreția de corticotropină și glucocorticoizi, insulină, vasopresină), metabolice (intensificarea catabolismului), sanguine (hipoalbuminemia, apariția în circulație a proteinelor specifice ale fazei acute, accelerarea VSH, activarea complementului, a sistemului fluidocoagulant, leucocitoza neutrofilă).

Semnificația biologică a reacției fazei acute este dialectic ambiguă – la intensitate adecvată ea este favorabilă pentru organism, având rol protectiv, reparativ, iar la o intensitate exagerată provoacă procese inflamatorii hiperergice și procese patologice integrale – șocul, cașexia.

6.6.4. Febra

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. Or, 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 febrei

Febra este cauzată în mod exclusiv de substanțe specifice – pirogeni (de la gr. *pyr* – foc, gerăție). 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 hepatitei, mononucleozei infecțioase etc.). Ei constituie o parte componentă a endotoxinelor microbiene. 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 muraminic, 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, litiazei 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. Oppenheim (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 ale 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.

Proprietăți pirogene posedă de asemenea și IL-L-alfa (eliminată de celulele endotelului vascular, fibroblaști), IL-6, limfotoxina, factorul necrozogen, interferonii etc. Surse de PL sunt celulele fagocitare ale sângelui (neutrofilele, monocitele) și macrofagele tisulare, astrocitele, precum și T- și B-limfocitele. Pirogenii secundari nu intră în componența celulelor, ci se sintetizează sub influența stimulului corespunzător. Un astfel de stimul pentru inițierea sintezei de pirogene leucocitare poate fi fagocitoza microorganismelor sau celulelor lezate, a complexelor imune, particulelor heterogene.

Formarea pirogenilor endogeni constituie veriga principală a patogeniei febrei, independent de cauzele care o provoacă.

Patogenia febrei

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. Sinteza pirogenilor secundari se realizează *de novo* și este determinată de derepresia represorului fiziologic specific (după mecanismul feed-back), ceea ce se manifestă prin accelerarea sintezei acidului ribonucleic (m-ARN) respectiv. Eliminarea din celule a pirogenilor secundari necesită prezența cationilor Ca^{2+} și K^+ . Spre deosebire de pirogenii primari (bacteriali și nebacteriali), cei secundari au un caracter strict specific și pot fi considerați adevărații mediatori ai febrei.

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 prevăzute cu receptori specifici, care interacționând cu PL activează sistemul adenilatciclazei. Ca rezultat în celule crește cantitatea de adenzinmonofosfat 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 receptori 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 tiroidieni, 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, când hipertermia este dovadă a dereglării activității centrului termoreglator.

Stadiile febrei

În dezvoltarea reacției febrile putem urmări trei stadii:

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

Stadiul ridicării temperaturii se caracterizează prin predominarea termogenezei asupra termolizei 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 – contractarea 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»).

Ridicarea 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 narcotice 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 înaltă 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 osteomielita nevindecată);

8) *febra ondulantă* se distinge prin ascensiuni și scăderi ritmice ale temperaturii corpului și prin perioade cu valori normale (de ex., în bruceloză, leișmanioză, 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 (*lizis*). Criza conduce adesea la dezvoltarea insuficienței circulatorii acute (colaps) și poate avea sfârșit letal. Scăderea temperaturii prin lizis 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 formarea 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, iar ulterior crește, ceea ce contribuie la reducerea inițială a termolizei cu intensificarea ulterioară.

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 hipochinezie totală, stagnarea bolului fecal (constipație spastică sau atonică). 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 CO₂ 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 cazul febrei 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 corpiilor 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 la bolnavi. În urma epuizării rezervelor de glicogen se dereglează oxidarea acizilor alifatici superiori, se intensifică elaborarea corpiilor cetonici. La bolnavi se constată hiperketonemie și hiperketonurie.

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 evoluția unei deshidratări 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. În febră scade cantitatea de zinc și crește cantitatea de cupru.

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. Luând în considerare cele spuse mai sus, în prezent nu se recomandă administrarea substanțelor antipiretice în terapia febrei moderate.

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, 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. Febra îndelungată (de exemplu, în cazul tuberculozei, proceselor septic 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.

6.6.5. Stresul. Sindromul general de adaptare

Procesele patologice la nivel celular, tisular și de organ (leziuni celulare, distrofii celulare, necroza, inflamația) prin mecanismele nespecifice de generalizare (neurogene, umorale) provoacă inevitabil și reacții generale ale organismului prin intermediul sistemelor integrative (SNC și glandele endocrine). Aceste reacții generale, ca și orice fenomen biologic, poartă caractere dualiste – ele prezintă reacții biologic benefice (adaptare, compensare, protecție, reparație), dar posedă și calități eventual patogene, alterative. Complexul de reacții generale ca răspuns la leziunile celulare în aspect istoric au fost evidențiate ca “homeostazie” (W.Kennon), “măsură fiziologică a organismului contra leziunii” (I.Pavlov), “sistemul nervos simpatic adaptativ-trofic” (L.Orbeli). Dezvoltarea ulterioară a conceptului despre sistemul general adaptativ-compensator a fost teoria lui Hans Selye despre “stres” (1936). De menționat că pe parcursul a aproape 7 decenii noțiunea de stres s-a îmbogățit cu informații noi, s-a ramificat. În viziunea contemporană noțiunea de stres s-a transformat dintr-un fenomen fiziologic, medical în unul biologic universal, psihologic, filozofic, social. În cele ce urmează fenomenul stres va fi descris doar ca reacție generală stereotipă a organismului la procese patologice celulare, tisulare, de organ.

Stresul (sindromul general de adaptare) prezintă un complex de reacții nespecifice al organismului ca răspuns la acțiunea factorilor exogeni sau endogeni de o intensitate sporită (stresori), caracterizat prin reacții adaptative, protective, compensatoare și reparative, care vizează restabilirea homeostaziei și supraviețuirea organismului în noile condiții.

Inițial stresul a fost descris ca reacție generală nespecifică, predominant adaptativă, a organismului la leziunile provocate de numeroși factori patogeni – inocularea parenterală a extractelor din organe, substanțe toxice, acțiunea temperaturilor joase și ridicate, infecții, traume, hemoragii, iritarea sistemului nervos și mulți alții. Studiul sistematic efectuat de Hans Selye asupra modificărilor morfologice și funcționale, deseori identice, produse de diverși factori de agresiune fizică, chimică, biologică, psihică sau socială au evidențiat caracterul nespecific al reacțiilor, comune pentru diferiți agenți ai mediului ambiant. Predominant aceste reacții prezintă ansamblul de răspunsuri neuro-endocrine și metabolice ale organismului la acțiunea factorilor stresanți denumit de Selye „*sindrom general de adaptare*” (SGA) (1939), iar de către Laborit – „*reacție oscilantă postagresivă*” – (ROPA) (1955). Reacțiile neuro-endocrino-metabolice adecvate factorului stresant și care asigură rezistența și restabilirea echilibrului homeostatic fără consecințe dăunătoare pentru organism au fost denumite „*eustres*”. Răspunsurile inadecvate (excesive sau insuficiente) generatoare de reacții patologice, procese patologice sau boală poartă denumire de „*distres*”.

Etiologie. În calitate de factori stresanți Selye a evidențiat factori mecanici (traume mecanice), fizici (temperatura joasă sau înaltă), chimici (toxine), biologici (infecție), psihogeni (traumele psihice). În funcție de natura lor factorii stresanți se divizează în *bioecologici, psihici și sociali*.

1. *Factorii bioecologici* (somatici) – traumatisme, temperatura (frigul sau căldura), curenții de aer, umiditatea, radiațiile ionizante, noxele chimice, factorii alimentari, agenții infecțioși, parazitari, efortul fizic etc.

2. *Factorii psihici* – frica, anxietatea, frustrarea, suprasolicitarea psihoemoțională, conflictele, stările afective.

3. *Factorii sociali* – interrelații conflictuale de serviciu, familiale, sociale.

Patogenie

Reacțiile biologice postagresive din sindromul general de adaptare evoluează la animale și om în trei stadii descrise de Hans Selye:

- 1) stadiul de alarmă (etapa de șoc și cea de contrașoc) ;
- 2) stadiul de rezistență (adaptare);
- 3) stadiul de epuizare.

Stadiul de alarmă constă din două faze – faza de șoc și faza de contrașoc.

Faza de șoc apare imediat după acțiunea factorului stresant și se manifestă prin „*sindromul lezional primar*” apărut în locul acțiunii factorului patogen. Modificările locale produse de factorul stresant (leziuni celulare, distrofii, necroză, inflamație) prin mecanisme reflexe și umorale conduc la excitația sistemului nervos simpatic, stimularea medulosuprarenalelor și corticosuprarenalelor. Adrenalina și noradrenalina eliberată în circulația sanguină mobilizează forțele de apărare ale organismului proprii fazei de alarmă și manifestate prin șoc – se intensifică activitatea cardiacă, respirația externă, survine vasoconstricția periferică cu vasodilatație în miocard, creier și circulația pulmonară (centralizarea hemocirculației), creșterea presiunii arteriale, intensificarea proceselor catabolice – glicogenoliza, lipoliza, proteoliza paralel cu gluconeogeneza, bilanț negativ de azot, sporește consumul de O₂ și formarea de CO₂, se intensifică fagocitoza. Hipersecreția de adrenalină, hiperlipidemia, eliberarea

fierului din hemoglobină și mioglobină, scindarea ATP până la ADP și AMP conduc la activarea procesului de peroxidare a lipidelor membranei citoplasmice și a organitelor celulare cu efectele nocive tipice. Concomitent efectul patogen al peroxidizilor lipidici se amplifică prin epuizarea sistemelor antioxidante (SOD, catalaza ș.a.).

Faza de contrașoc debutează cu predominarea sistemului simpato-adrenergic, urmată de secreția crescută a hormonului antidiuretic (ADH). Includerea în proces a axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenale se manifestă prin hipersecreția de corticoliberine hipotalamice (RF-ACTH), corticotropină hipofizară (ACTH) și consecutiv prin activarea corticosuprarenalelor cu hipersecreția semnificativă a gluco- și mineralocorticoizilor, ce intervin în metabolismul glucidic, protidic, mineral și măresc adaptabilitatea și rezistența organismului. Stimularea sistemului ortosimpatic și descărcările postagresive de catecolamine conduc la o creștere marcată a disponibilităților de energie necesară activității biologice specifice mecanismelor de adaptare prin mobilizarea pronunțată și eficientă a rezervelor de glucide (glicogen hepatic) și lipide (din depozitele adipotice), intensificarea formării de compuși macroergici (ATP) etc. Acțiunea sinergică a catecolaminelor și corticosteroidilor în special asupra sectorului vascular și intensificării catabolismului asigură condiții pentru o activitate biologică mai eficientă. Astfel, se intensifică circulația locală și cea sistemică, în special în organele de importanță vitală: creier, inimă, pulmoni – are loc vasoconstricția periferică cu redistribuirea sângelui, mobilizarea sângelui depozitat. Glucocorticoizii intensifică neoglicogeneza, ceea ce amplifică hiperglicemia inițiată de catecolamine, posedă acțiune antiinflamatorie, intensifică eritropoieza. Sporește cu mult activitatea leucopoietică a organelor hematopoietice cu o creștere preponderentă a neutrofilelor. Sub acțiunea glucocorticoizilor are loc activarea factorilor de coagulare a sângelui, sporirea trombocitopoezei, creșterea catabolismului proteic, menținerea stabilității membranelor celulare și a organitelor celulare, în special ale celor mitocondriale și lizozomale.

Consecutiv tulburării bilanțului hidroelectrolitic are loc secreția de mineralocorticoizi, prevenind astfel pierderile excesive de Na^+ și K^+ , precum și economisirea apei prin secreția de ADH.

Din manifestările clinice majore ale primului stadiu face parte hiperplazia și hipersecreția corticosuprarenalelor, involuția organelor limfoide urmată de limfocitopenie, oprimarea fagocitozei, eozinopenie, creșterea presiunii arteriale și a tonusului muscular, hiperglicemie, normalizarea temperaturii corpului, hipersecreția cu hiperaciditate gastrică, care, concomitent cu spasmul vaselor sanguine și inhibiția proliferării mucoasei gastrice, diminuează protecția mucoasei și poate duce la apariția ulcerelor stomacale.

Stadiul de rezistență se caracterizează prin intensitatea maximă a reacțiilor adaptative și protective adecvate factorului stresant cu restabilirea și menținerea homeostaziei organismului, ceea ce asigură o activitate vitală normală în condiții noi de viață, deseori nefavorabile. Acest stadiu este de cea mai lungă durată, fiind controlat de hormonii anabolizanți (somatotropină, androgeni, insulină). Are loc refacerea rezervelor de glicogen, lipide și proteine în sânge și normalizarea constantelor mediului intern al organismului.

Stadiul de rezistență are manifestările caracteristice în toate sistemele organismului.

Sistemul cardiovascular reacționează prin tahicardie și hipertensiune arterială datorită efectelor catecolaminelor, centralizarea hemocirculației prin intermediul vasoconstricției și vasodilatației selective, creșterea volumului sângelui circulant prin

mobilizarea sângelui depozitat în ficat, splină, plexul subpapilar și intensificării eritropoiezei. *Aparatul respirator* – creșterea frecvenței respirației, dilatarea bronșiilor, majorarea suprafeței alveolare etc.

În rinichi are loc vasoconstricție și micșorarea debitului sanguin renal, a presiunii efective de filtrație glomerulară și a diurezei, care se micșorează și mai mult o dată cu creșterea secreției de ADH.

Reacția *glandelor endocrine* în stres este diferită. Din cele mai importante reacții face parte hipertrofia suprarenalelor cu creșterea secreției de hormoni catabolizanti – catecolamine, glucocorticoizii, hipersecreția glucagonului, somatotropinei cu acțiune catabolizantă asupra metabolismului glucidic și lipidic; concomitent are loc inhibiția secreției hormonilor anabolizanti – testosteronul și insulina.

Modificările metabolice – intensificarea glicolizei în ficat și mușchii striati cu efect hiperglicemic, intensificarea lipolizei cu hiperlipidemie de transport cu acizi grași liberi în plasmă, proteoliza în organe și gluconeogeneza.

Stresul se soldează și cu modificări morfologice și funcționale în *sistemul hematopoietic și imun* – atrofia timusului și țesutului limfoid cu micșorarea numărului de limfocite în sângele periferic, redistribuirea limfocitelor din compartimentul intra-vascular în splină, noduli limfatici, duct toracic și măduva osoasă, supresia limfocitelor T, scăderea eozinofilelor și monocitelor prin redistribuire. Toate aceste fenomene determină imunodeficiența stresogenă. Concomitent are loc creșterea numărului neutrofilelor în circulație prin mobilizarea lor din măduva osoasă, însă cu inhibarea emigrării și acumulării lor în focarul inflamator.

Patogenia stresului include mecanisme nervoase și endocrine.

Hipotalamusul și ariile adiacente acestuia sunt considerate a fi componentele centrale ale răspunsului în stres. Ele primesc stimuli de la formațiunea reticulară a trunchiului cerebral, de la ariile limbice și de la talamus. Semnalele stresului psihogen parvin la hipotalamus prin căile corticale descendente (cortico-hipotalamice), în timp ce stresul fizic (somatic) este declanșat prin căile nervoase ascendente de la măduva spinării.

Formația reticulară este un alt component nervos primar în răspunsul la stres, prin care are loc activarea nespecifică a creierului.

Sistemul nervos simpatic este pista eferentă comună, care face conexie cu organele periferice efectoare și prin care se realizează starea de alertă a sistemului nervos. Neurotransmițătorul periferic, care acționează la nivelul organelor și determină reacțiile fiziologice caracteristice stresului, este noradrenalina. Unul din efectele stimulării fibrelor preganglionare, care fac sinapsă în medulara suprarenalei, este creșterea sintezei și secreției în sânge a adrenalinei. Totodată adrenalina pare să aibă un efect de interconexie la nivelul unor arii cerebrale, în special la nivelul formațiunii reticulare. Astfel, există o autoamplificare a răspunsului sistemului nervos la stres. *Mecanismele patogenetice endocrine* includ hipersecreția de adrenalină și noradrenalină, somatotropină, corticotropină și glucocorticoizi.

Stadiul de epuizare survine la acțiunea îndelungată a factorului stresant și denotă epuizarea mecanismelor adaptative și protective, în special insuficiența de glucocorticoizi și epuizarea rezervelor energetice. Stadiul de epuizare se manifestă prin limitarea adaptabilității organismului, instalarea hipoplaziei și hipofuncției suprarenalelor, micșorarea secreției de corticosteroizi, ceea ce duce la hipotensiune arterială, bradicardie, hipotermie, permeabilitate capilară crescută, anemie, osteoporoză, atrofia gonadelor, tulburări metabolice grave, acidoză decompensată, cașexie, epuizarea și moartea organismului.

Semnificația biologică. Stresul moderat și de scurtă durată are efect favorabil pentru organism, care este determinat atât de creșterea adaptabilității și rezistenței organismului la acțiunea factorilor patogeni, care au declanșat reacția stres, cât și la acțiunea altor factori stresogeni (rezistență încrucișată). În consecință are loc atenuarea reacției inflamatorii hiperergice, eventual nocive pentru organism, preîntâmpinarea reacțiilor alergice, afecțiunilor cardiace, rinichilor și ale altor organe.

Totodată stresul exacerbă și de lungă durată poate să se soldeze cu consecințe nefaste, uneori fatale, pentru organism. Impactul negativ al stresului întrunește *patologia de stres (maladaptarea)*. Cercetările populaționale au demonstrat că acțiunea factorilor stresanți psihogeni poate conduce la apariția bolilor psihosomatice (ulcer duodenal, astm bronșic, infarct de miocard, neurodermite, hipertiroidism etc.). Catecolaminele eliberate sub influența factorilor stresanți acționează asupra aparatului cardiovascular, rinichilor, pancreasului etc.

Deși stresul prezintă un complex de reacții nespecifice, s-a constatat că stresul psihogen prin efectele sale diferă de cel fizic. Stresul psihic se manifestă îndeosebi prin tahicardie, hiperlipidemie provocate de creșterea predominantă a adrenalinei, pe când stresul fizic duce la creșterea debitului cardiac și a tensiunii arteriale în legătură cu predominarea noradrenalinei.

Factorii ce determină maladaptarea sunt divizați în factori necesari și favorizanți. *Factorii necesari* sunt stările stresante frecvente, suprasolicitarea îndelungată a organelor. Din *factorii favorizanți* fac parte predispoziția ereditară față de anumiți stresori, rezistența diminuată a organelor în stres, deprinderile nocive – abuzul de medicamente, fumatul, alcoolismul etc., tipul de personalitate, variabilitatea stresorilor individuali ce acționează simultan asupra individului.

Patogenia maladiilor provocate de stres.

Cercetările au demonstrat că circa 70–80% din problemele de sănătate sunt agravate sau provocate de stres. Bolile provocate de stres sunt în directă relație cu activitatea sistemului nervos, endocrin și imun. Dezechilibrul vegetativ (cu predominare simpatoadrenală sau parasimpatică) poate antrena tulburări micro-circulatorii, reologice, cu modificări ale debitului sanguin și ale permeabilității vasculare ce pot conduce în final la dereglări metabolice locale, edem, hemoragii, leziuni ireversibile, necroză tisulară și pot servi ca factor patogenetic al unor boli, ca astmul bronșic, ulcerul gastric, colita, sindromul colonului iritabil, stenocardia, alergii, artrita reumatoidă, cancerul etc. Fiind grupate pe sisteme, bolile induse de stres pot fi: imunodeficiențele, maladiile cardiovasculare, digestive, dermatologice, respiratorii. Hipertensiunea arterială stresogenă se poate datora reactivității specifice individuale ale organismului. Este posibil ca ereditatea sau experiența specifică de viață să determine răspunsul creierului la diferite tipuri de stres prin creșterea presiunii arteriale. Cardiopatia ischemică și infarctul de miocard de asemenea au în patogenie componentul stresogen. La unele persoane supuse stresului puternic s-a observat apariția ulcerelor gastro-duodenale. Mecanismele, care ar putea să explice asocierea stresului cu ulcer peptic, constau în scăderea rezistenței mucoasei gastro-duodenale (vasoconstricția produsă de catecolamine și insuficiența secreției de mucină, care normal protejează mucoasa de factorii agresivi), concomitent cu amplificarea acțiunilor agresive asupra mucoasei (hiperaciditatea provocată de cortizol). Dereglările neuroendocrine declanșate în stres pot influența și sistemul imun. S-a demonstrat că stresul psihic mărește frecvența infecțiilor respiratorii, tuberculozei, mononucleozei, infecțiilor streptococice. Influența sistemului nervos asupra imunității a devenit mai ușor de înțeles după ce s-a descoperit că limfocitele, pe lângă receptori pentru antigen și pentru interleukine, mai dispun și de receptori

pentru glucocorticoizi, catecolamine, dopamină, histamină și endorfine, numărul cărora poate crește în stres. Interleukina 1, secretată de limfocite, la rândul său, poate acționa, asupra sistemului nervos, producând tulburări de somn, de respirație, de apetit etc.

Mai multe studii au demonstrat o corelație pozitivă între susceptibilitatea la cancer și anumite caractere psihologice. Se pare, că persoanele extraverte capabile să exprime emoțional sentimentele negative cum ar fi frica, spaima, furia, au mai multe șanse să evite cancerul decât indivizii intraverți, cu caracter stoic și tendință de interiorizare a sentimentelor.

7. Distrofia celulară. Dismetabolismele celulare

Distrofia – proces patologic tipic celular cauzat de dereglările metabolice generale sau celulare și manifestat prin dereglări funcționale și modificări structurale ale celulei. După gradul de afectare a celulei distrofiile pot fi cu predominarea dereglărilor funcționale sau în combinație cu modificări structurale manifeste, reversibile sau ireversibile. În conformitate cu metabolismul dereglat distrofiile pot avea caracter predominant monovalent (cu dereglarea unui tip de metabolism – proteic, lipidic, glucidic, hidric, mineral) sau polivalent cu dereglarea concomitentă a metabolismului câtorva substanțe.

Distrofiile (cu excepția distrofiilor congenitale) nu prezintă entități nozologice, ci doar sindroame în componența maladiilor.

În funcție de aria afecțiunii distrofice distrofiile pot fi generale, care cuprind majoritatea țesuturilor organismului și locale cu afecțiunea preponderentă a unui organ (distrofia ficatului, rinichilor, miocardului).

În funcție de metabolismul predominant alterat se disting distrofii proteice, lipidice, glucidice, minerale.

Etiologia

În funcție de proveniență distrofiile se clasifică în:

- a) distrofii congenitale;
- b) distrofii achiziționate.

Cauzele generale ale distrofiilor congenitale sunt factorii ereditari, care provoacă enzimopatii celulare congenitale – lipsa, defectul sau deficitul enzimelor celulare. Efectele acestor anomalii este acumularea în exces a substratului enzimei catabolizante deficitare (de ex., lipsa congenitală a enzimei glucozo-6-fosfataza conduce la imposibilitatea glicogenolizei și la acumularea excesivă în celule a glicogenului) sau sinteza și acumularea în celulă a substanțelor anormale.

Cauzele generale ale distrofiilor achiziționate sunt factorii ce provoacă leziuni celulare, dereglări metabolice celulare și procese dismetabolice integrale. Dintre cauzele ce provoacă leziuni celulare fac parte factorii mecanici, fizici, chimici, biologici, hipoxia celulară, deficitul energetic, dereglarea transportului transmembranar și intracelular al substanțelor nutritive, dereglarea exocitozei substanțelor intracelulare. Dintre dereglările generale ale metabolismului, care provoacă distrofii celulare, sunt dishomeostaziile glucidice, lipidice, proteice cu infiltrația structurilor celulare și a spațiilor interstițiale cu proteine, lipide, glucide.

Patogenia distrofiilor celulare

Mecanismul patogenetic principal al distrofiilor sunt dereglările primare sau secundare ale sistemelor enzimactice celulare cu modificarea ulterioară a

metabolismului proteic, lipidic și glucidic, cu dereglări consecutive ale funcțiilor celulare și modificări ale structurilor subcelulare.

În patologia distrofiilor celulare au importanță mai multe mecanisme.

În enzimopatiile congenitale defectele genetice manifestate prin lipsa, insuficiența sau defectul genei responsabile de sinteza enzimei induc distrofiile celulare prin dereglarea proceselor de sinteză, depozitare, mobilizare și utilizare a substanțelor nutritive (proteine, lipide, glucide).

Leziunile celulare induc distrofiile prin diferite căi patogenetice, din care cele mai importante sunt următoarele.

Deficitul energetic este cel mai frecvent mecanism de inițiere a proceselor distrofice. Din cele mai frecvente cauze ale micșorării sintezei de ATP sunt hipoxiile de orice genă, ischemia, deficiența substanțelor nutritive, afecțiunea directă a proceselor oxidative (de ex., în intoxicații, avitaminoze ș.a.). Deficiența energiei diminuează procesele celulare anabolice – sinteza de glicogen din glucoză, sinteza de fosfolipide și lipoproteine din triacilgliceride, sinteza de proteine din aminoacizi ș.a. În consecință are loc acumularea substanțelor nesolicitate în procesele anabolice (de ex., a monozaharidelor, trigliceridelor, corpurilor cetonice, aminoacizilor), care invadează celula, conducând la distrofia respectivă. La fel deficitul de energie dereglează transporturile intercelulare, creând deficit sau surplus de substanțe depozitate.

Radicalii liberi și peroxidarea lipidelor sunt a doua cauză universală a leziunilor celulare și a distrofiilor. Formarea de radicali liberi ai oxigenului și halogenilor este un mecanism fiziologic de anihilare a xenobionților (inclusiv și a organismelor vii) pătrunși în mediul intern al organismului și care vizează menținerea homeostaziei. Pe de altă parte, radicalii liberi formați în exces sau neînălțurați la timp din cauza insuficienței sistemului antioxidant devin patogeni, provocând ei înșiși alterarea structurilor celulare în mod direct sau prin peroxidarea lipidelor membranelor celulare. Consecințele sunt mărirea permeabilității membranelor biologice cu ieșirea enzimelor lizozomale în hialoplasmă și în exteriorul celulei, tumefierea mitocondriilor și dereglarea proceselor oxidative și de fosforilare, destructurizarea nucleului și dereglarea proceselor genetice, sinteza și eliberarea de prostaglandine. Aceste procese patologice sunt anihilate de sistemul antioxidant natural – alfa-tocoferolul, carotinoizii, riboflavinul, superoxid dismutaza, catalaza, glutatiónperoxidaza. În cazul insuficienței absolute sau relative a sistemului antioxidant formarea de radicali liberi conduce la dereglarea proceselor metabolice intracelulare și la distrofie, iar ulterior chiar și la moartea celulei. Distrofia prin intensificarea procesului de formare a radicalilor liberi și peroxidării survine în hipoxie, ischemie, stres, șoc, inflamație, infecții, intoxicații, hipersecreție de catecolamine ș.a.

Acumularea intracelulară a calciului este al treilea mecanism patogenetic al distrofiilor. Rolul biologic intracelular al calciului constă în inițierea proceselor de activare celulară (neuron, miocit, trombocit), contracția miofibrilelor din alte celule. Calciul în celula în stare de repaus este concentrat în reticulul endoplasmatic prin captare activă din hialoplasmă. Pomparea calciului din hialoplasmă în reticulul endoplasmatic este efectuată de către ATP-aza $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ dependentă prin transport activ, cu consum de energie contra gradientului de concentrație. La activarea celulei calciul este eliberat din reticulul endoplasmatic în citoplasmă, jucând rol de mesager intracelular, care cupleză procesele fiziologice celulare: în mușchi cupleză excitația și contracția, în neuroni – excitația și eliberarea de mediatori, în trombocite – activarea și secreția de substanțe depozitate ș.a. După efectuarea actului celular (excitație, contracție) calciul din citoplasmă este iarăși “pompat” în reticulul endoplasmatic de

aceeași enzimă – ATP-aza $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ dependentă. Or, starea de repaus este echivalentă cu depozitarea calciului în reticulul endoplasmatic, în timp ce activarea celulei – cu ieșirea calciului din reticulul endoplasmatic în hialoplasmă.

Astfel, homeostazia intracelulară a calciului este asigurată de echilibrul a două cupluri de procese: a) de pătrunderea în celulă și eliminarea din celulă a calciului prin membrana citoplasmatică și b) de eliberarea calciului din reticulul endoplasmatic în citoplasmă și recaptarea acestui element din citoplasmă în reticulul endoplasmatic.

La dereglarea translocăției calciului și persistența acestuia în citoplasma celulară sunt posibile procese distrofice inițiate de însăși ionii de calciu. Cauzele acumulării și persistenței calciului în citoplasmă sunt leziunile membranare cu creșterea permeabilității și torentului liber difuzional de calciu din reticulul endoplasmatic sau spațiul interstițial, inhibiția ATP-azei sau deficitul de energie, ceea ce reduce procesele de eliminare a calciului citoplasmatic în exterior sau în reticulul endoplasmatic. Mecanismul de acțiune nocivă a calciului constă în activizarea fosfolipazei A₂, proteazelor, ATP-azelor și endonucleazelor, care scindează respectiv fosfolipidele membranare, proteinele celulare, ATP și nucleoproteidele nucleare. Astfel, calciul este trigger-ul mecanismelor autocatalitice și distrofice în hipoxie și ischemie. Suplimentar pătrunderea ionilor de calciu în mitocondrii decuplează procesele de oxidare-fosforilare cu deficitul ulterior de energie. Calciul de asemenea provoacă activarea enzimelor lizozomale cu inițierea proceselor digestive intracelulare și autoliza celulei.

Acumularea intracelulară a surplusului de acizi grași neesterificați prezintă un mecanism important al distrofiei celulare lipidogene. Aceasta constă în pătrunderea abundentă a lipidelor din sânge (în caz de hiperlipidemii), sinteza excesivă intracelulară a lipidelor sau inhibiția utilizării lipidelor de către celule atât în procesele catabolice (lipoliza), cât și în cele anabolice (sinteza de fosfolipide, lipoproteine). Acizii grași intracelulari sunt supuși proceselor de peroxidare cu formarea de peroxizi, care alterează membranele citoplasmatică, membranele mitocondriilor, lizozomilor, reticulului citoplasmatic ș.a., activează fosfolipaza A₂, fixează cationii cu formarea de săpunuri și provoacă acidoza intracelulară.

Mecanismul lizozomal al distrofiilor constă în activizarea nespecifică a lizozomilor, creșterea permeabilității membranei, ieșirea în hialoplasmă a enzimelor hidrolitice și inițierea proceselor de autoliză.

Acidoza intracelulară provocată de activizarea glicolizei anaerobe și acumularea de lactat, cetoacizi și acizi grași inhibă procesele oxidative, generarea și transportul ATP, destabilizează membranele organelor celulare, agravează deficitul de energie în celulă.

Catecolaminele în cantitate excesivă de asemenea alterează celulele și declanșează procese distrofice prin multiple mecanisme: prin inițierea hiperfuncției celulei, ceea ce creează un deficit relativ de energie, prin activizarea glicolizei (generarea de acid lactic – acidoza), prin activarea lipolizei cu formarea surplusului de acizi grași, prin activizarea lizozomilor cu autoliza hidrolitică, prin intensificarea proceselor de peroxidare a lipidelor.

Din *dismetabolismele generale* producătoare de distrofii fac parte hiperglicemia, galactozemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, care conduc la infiltrația spațiilor intercelulare cu substanțe respective, suprasolicitarea și epuizarea sistemelor metabolice cu infiltrația și distrofia ulterioară a celulei.

Manifestările distrofiilor celulare

Distrofiile celulare se manifestă prin modificări structurale ale celulei și dereglări funcționale.

Manifestările morfologice ultrastructurale ale distrofiilor în majoritate poartă caracter nespecific, stereotip și se exprimă prin intumescența mitocondriilor, alterarea cristelor acestora, reducerea și dislocația membranelor reticulului endoplasmatic și a aparatului Golgi cu distrucția ribozomilor, edem citoplasmatic, leziuni ale membranei organitelor celulare și ale membranei citoplasmatică cu mărirea permeabilității, distrucția lizozomilor și ieșirea în hialoplasmă a enzimelor, distrucția nucleului, necroza celulei. Din modificările specifice fac parte doar dereglările metabolice caracteristice pentru metabolismul fiecărui substrat cu acumularea în celulă a diferitelor substanțe nemetabolizate (depuneri de glicogen, lipide, proteine anormale ș.a.), substanțe anormale, cataboliți.

Modificările-marcher (patognomonice) pentru fiecare formă de distrofie congenitală ar fi depistarea proceselor alterării enzimelor celulare până la locusul respectiv din genom sau specificarea substanțelor anormale acumulate.

Modificările structurale intracelulare conduc la dereglări funcționale în conformitate cu structura predominant alterată.

Or, procesul distrofic constă din dereglări metabolice, funcționale și modificări structurale stereotipe ale celulei.

În funcție de metabolismul predominant alterat distrofiile se divizează în distrofii proteice, lipidice, glucidice și minerale. De menționat că această divizare poartă un caracter relativ și convențional, deoarece metabolismul tuturor substanțelor nutritive se află în interrelații strânse, iar dereglarea metabolismului unei substanțe inevitabil antrenează și dereglări în metabolismul altor substanțe.

În funcție de localizarea predominantă a procesului distrofic (de afectarea predominantă a diferitelor structuri celulare) distrofiile se împart în distrofii parenchimotoase (alterarea predominantă a celulelor specializate ale organelor), mezenchimale (cu alterarea predominantă a elementelor nespecifice mezenchimale ale organului) și mixte (alterarea concomitentă a structurilor parenchimotoase și mezenchimale).

Distrofiile parenchimotoase reprezintă dereglări metabolice în celulele înalt diferențiate și specializate ale parenchimului organelor, în timp ce distrofiile mezenchimale afectează celulele de origine mezenchimală și structurile intercelulare. În prezent această divizare se consideră puțin justificată, deoarece chiar structura, care se definește ca mezenchim (țesutul conjunctiv), conține și “parenchim” – celule înalt diferențiate și specializate, cum ar fi fibroblaștii, mastocitele, plasmocitele și “mezenchim” – fibre colagenice, elastice, substanța fundamentală. Mai mult decât atât, modificările distrofice din structurile extracelulare în majoritatea cazurilor prezintă rezultatul activității patologice a “parenchimului” țesutului conjunctiv – fibroblaști, mastocite, plasmocite. Doar în cazul dereglărilor transportului transendothelial în urma permeabilității crescute a peretelui vasului sau în dismetabolismele generale are loc extravazarea substanțelor sângelui, acumularea acestora în spațiul interstițial și modificările distrofice în “mezenchimul” interstițial independent de activitatea celulelor parenchimotoase.

Formele de distrofii celulare (parenchimotoase)

Disproteinozele parenchimotoase reprezintă forme de distrofii cu dereglarea predominantă a metabolismului proteic, care antrenează modificarea proprietăților fizico-chimice ale proteinelor citoplasmatică și formarea în citoplasmă de incluziuni proteice. Ulterior, dereglările metabolismului proteic conduc prin consecință la modificări ale metabolismului hidrosalin cu hiperhidratarea celulei – edem

intracelular. Din mecanismele morfopatogenetice ale disproteinozelor fac parte infiltrația celulei cu proteine extracelulare, sinteza și acumularea în citoplasmă a proteinelor anormale, transformarea intracelulară a proteinelor inițial normale, decompoziția (faneroza) proteinelor cu formarea de cataboliți anormali. Formele concrete de disproteinoze sunt distrofiile granuloase, hialinoza, distrofia hidropică. Se consideră că aceste distrofii nu sunt forme de sine stătătoare, ci doar diferite etape în degenerescența celulei. Consecința disproteinozelor este în final necroza – moartea celulei.

Din cauzele disproteinozelor fac parte leziunile celulei provocate de factori fizici, chimici, biologici, dereglările energogenezei celulare, hipoxia, dereglările circulației sanguine și limfatice, procesul inflamator, intoxicațiile. Mai frecvent sunt afectați rinichii, miocardul și ficatul. Manifestările morfologice tipice depind de forma disproteinozelor. Astfel, în distrofia granuloasă în citoplasmă apar incluziuni proteice. Din manifestările nespecifice fac parte opacifierea citoplasmei, intumescența mitocondriilor, distrucția cristelor mitocondriilor. În distrofia hialinică în citoplasma celulară apar incluziuni de hialină – substanță proteică cu caracter vitros. În distrofia hidropică citoplasma celulară conține vacuole umplute cu lichid.

Dislipidozele parenchimotoase sunt distrofii lipidice ale parenchimului organelor (ficat, miocard, rinichi), care se manifestă morfologic prin acumulări neadequate de lipide normale în locurile adecvate (în țesutul adipos), acumulări de lipide normale în locurile neadequate (în organele parenchimotoase) sau acumulări de lipide structural modificate. În funcție de tipul lipidelor acumulate distingem acumularea de triacilgliceride (grăsimi neutre) – infiltrația și distrofia grasă, ganglioziroze, cerebroziroze, sfigomielineoze.

Distrofia grasă se întâlnește mai frecvent în ficat, miocard și rinichi. Mecanismul patogenetic (morfogenetic) predominant este infiltrația cu lipidele din sânge în caz de dereglări generale ale metabolismului lipidic (hiperlipidemii alimentare, de transport, retenționale), dereglarea utilizării lipidelor în procesele anabolice de sinteză a lipoproteinelor și fosfolipidelor, dereglarea catabolismului lipidelor – lipoliza intracelulară, oxidarea acizilor grași, sinteza de lipide anormale neutilizabile, transformarea, decompoziția lipidelor.

Distrofia grasă a *ficatului* reprezintă acumularea excesivă și durabilă a grăsimilor în hepatocite și se manifestă prin câteva variante morfologice: distrofia grasă pură, distrofia substanțelor asociată cu reacția mezenchimală și fibroză (ciroză).

Cauzele distrofiei grase a ficatului sunt următoarele: a) pătrunderea abundentă a grăsimilor în hepatocite din sânge în hiperlipidemiile alimentare, de transport și retenționale; b) sinteza abundentă în hepatocite a grăsimilor din acizi grași în hiperlipidemiile de transport; c) afecțiunile hepatocitare primare de origine toxică, infecțioasă cu blocada catabolismului grăsimilor (lipoliza, oxidarea acizilor grași), sintezei lipoproteinelor, fosfolipidelor; d) deficiența proteinelor necesare pentru sinteza enzimelor lipolitice; e) enzimopatiile congenitale.

În etiologia distrofiei grase a ficatului mai frecvent figurează intoxicația cu etanol, diabetul zaharat, consumul exagerat de grăsimi și glucide (care ulterior se transformă în lipide), inaniția proteică, intoxicațiile cu substanțe hepatotoxice. Fiecare din formele etiologice are mecanismele și caracterele sale specifice.

Distrofia grasă a *miocardului* are la bază trei mecanisme patogenetice: hiperlipidemiile cu pătrunderea din sânge în cardiomiocit a cantităților exagerate de acizi grași, dereglările metabolismului lipidic intracelular și dezintegrarea complexilor lipoproteici din structurile celulare. Cele mai frecvente cauze sunt hipoxia miocardului, intoxicațiile cu fosfor, cloroform, arsenic, difteria.

Distrofia grasă a *rinichilor* afectează predominant tubii distali și colectori și se întâlnește în sindroamele nefrotice.

Din distrofii mai fac parte și *tezurismozele* – maladii congenitale, defecte ale enzimelor catabolizante ale lipidelor și glucidelor, care se manifestă prin acumularea în celulă a cantităților mari de substanțe nutritive, care nu pot fi metabolizate din cauza lipsei enzimelor respective. Din tezurismoze fac parte lipidozele și glicogenozele.

Consecințele distrofiei. Distrofiile celulare conduc la alte procese patologice celulare (apoptoza, necroza), procese tisulare și de organ (inflamația, atrofia, sclerozarea) și procese integrale (insuficiența cardiacă, renală, hepatică, insuficiența glandelor endocrine).

8. Apoptoza

Apoptoza reprezintă un mecanism genetic de menținere a homeostaziei cantitative și calitative a populației celulare prin reducerea surplusului de celule sau înlăturarea celulelor neviabile. Homeostazia cantitativă a populației celulare este menținută prin înlăturarea individuală și organizată a surplusului de celule, care la moment depășește necesitățile funcționale (de ex., moartea miofibrilelor la repaus muscular, involuția fiziologică a organului – timusul, reducția post-partum a miometrului). Homeostazia calitativă a populației celulare este menținută prin moartea indusă a celulelor defectuoase, cu diferite mutații neviabile, incompatibile cu viața, a celulelor canceroase, a celulelor infectate de virusuri ș.a. Or, apoptoza, deși inițiată de procese patologice celulare, reprezintă, totuși, un mecanism fiziologic de reglare a homeostaziei tisulare.

Apoptoza este realizarea programului genetic celular de moarte controlată – program tanatogen intrinsec, program de sinucidere celulară întru păstrarea homeostaziei celulare cantitative și calitative a organismului. Apoptoza, spre deosebire de moartea fiziologică și, în special de necroză, care cuprinde întregi populații celulare, este un proces individual, care se desfășoară într-o singură celulă. De rând cu aceasta, spre deosebire de necroză, care este provocată de factori patogeni extracelulari (endogeni sau exogeni), apoptoza este inițiată de programul genetic intrinsec celular.

Apoptoza poate fi declanșată de factori fiziologici, dar se întâlnește și în condiții de patologie.

Mecanismele trigger (de demarare a apoptozei) sunt diferite semnale de ordin pozitiv sau negativ. Semnalele specifice pozitive pentru inițierea procesului de sinucidere a celulei pot fi leziunile celulare produse de diferiți factori patogeni (mecanici, fizici, chimici, biologici ș.a.), care nu provoacă imediat moartea celulei, însă sunt irecuperabile, ceea ce face imposibilă existența celulei. Aceeași semnificație au și semnalele fiziologice – de ex., glucocorticoizii, care elimină limfocitele. Semnalele apoptotice negative reprezintă sistarea acțiunii unor hormoni, care în mod fiziologic mențin existența anumitelor celule – lipsa factorilor de creștere, absența testosteronului – moartea celulelor prostatei, lipsa estrogenelor – moartea celulelor endometriale, lipsa prolactinei – moartea celulelor glandei mamare ș.a.

În patogenia apoptozei se disting câteva stadii.

În perioada de inițiere a apoptozei are loc recepționarea stimulilor apoptotici (tanatogeni) de către receptorii specifici de pe membrana celulară și activarea ulterioară a mecanismului genetic, care controlează apoptoza.

În perioada de execuție declanșată de programul genetic are loc modificarea permeabilității membranei mitocondriale, micșorarea de ATP și generarea de specii active de oxigen, radicali liberi.

În perioada finală a apoptozei are loc degradarea celulei sub acțiunea a mai mulți factori, principali fiind enzimele specifice – caspazele și mecanismele mitocondriale. Caspazele (denumirea provine de la cisteină și aspartat) reprezintă proteaze, care au cisteina în calitate de centru activ catalitic și produc clivarea legăturilor peptidice după acidul aspartic. Caspazele presintetizate se află în celule în formă inactivă, fiind activate de semnalele tanatogene. După inițierea apoptozei mitocondriile continuă să sintetizeze ATP și astfel susțin energetic procesul de apoptoză, care necesită energie pentru menținerea integrității membranei celulare și preîntâmpinarea revărsării conținutului celular în afara celulei cu acțiune potențial nocivă asupra altor celule (În lipsa energiei apoptoza inițiată se termină prin necroză.).

Procesele biochimice apoptotice au diferite echivalente morfologice. Astfel apoptoza aparent se desfășoară în câteva etape morfologic distincte.

Prima etapă începe cu izolarea celulei pornită pe calea apoptozei de celulele limitrofe prin dezorganizarea structurilor celulare – dispariția microvilozităților membranare, a desmozomilor, a complexelor de adeziune intercelulară. Celula pierde apa, iar citoplasma și nucleul se condensează, volumul celulei se micșorează.

În etapa următoare are loc fragmentarea celulei cu formarea de convoluții citoplasmatică cu fragmente celulare învăluite de fragmente de membrană citoplasmatică – vacuolizarea. Nucleul se condensează (cariopicnoza), se fragmentează (cariorexis), iar fragmentele acestuia sunt de asemenea incluse în convoluții formate de membrana nucleară.

În ultima etapa toată celula apare transformată în fragmente celulare incluse în convoluții membranare – corpi apoptotici, care sunt fagocitați de macrofagele tisulare, celulele epiteliale, celulele musculare netede. În așa mod, până la anihilarea deplină a celulei supuse apoptozei se menține integritatea structurală și funcția membranei celulare (proces, care necesită energie). Aceasta menține intracelular (sau în interiorul corpurilor apoptotici) substanțele componente ale celulei (electroliți, enzime, substanțe biologice active) potențial nocive pentru celulele vecine sănătoase, care ar putea provoca moartea acestora sau procesul inflamator (după cum se întâmplă în necroză).

Apoptoza, primordial fenomen fiziologic, are și diferite implicații în patologie.

Există boli prin insuficiența apoptozei, atunci când în pofida stimulilor tanatogeni (de ex., mutații letale, malignizarea celulei, manifestarea de antigene interzise non-self, infectarea cu virusuri) celula nu declanșează apoptoza, ceea ce ar elimina precoce celulele mutante, canceroase, purtătoare de antigen non-self, infectate de virus și ar curma evoluția bolii, ci are loc supraviețuirea celulei cu efecte patologice – multiplicarea și invadarea organismului cu celule mutante, canceroase, declanșarea reacțiilor autoimune cu alterarea și a celulelor sănătoase, multiplicarea și diseminarea în organism a particulelor virale, ceea ce deseori are consecințe fatale pentru organism.

O altă categorie reprezintă bolile prin accelerarea procesului de apoptoză cu depleția populației celulare (de ex., în osteoporoză, SIDA, bolile neurodegenerative).

9. Necroza

Moartea celulară reprezintă starea ireversibilă a activității celulei în organismul încă viu.

În funcție de semnificația biologică moartea celulară se împarte în:

- a) moarte celulară fiziologică;
- b) moarte celulară patologică – necroza.

În funcție de volumul celulelor mortificate moartea poate să cuprindă individual o singură celulă, o populație celulară și respectiv o porțiune de țesut, un organ întreg în asociere cu dezintegrarea structurilor intercelulare, derivate de la celule (De menționat că noțiunea de „moarte” se referă doar la celule și nu cuprinde structurile aceluare.).

Moartea celulară fiziologică este înlăturarea din organism a celulelor îmbătrânite, care și-au realizat completamente potențialul funcțional în limitele programului genetic și urmează a fi înlocuite cu celule tinere – regenerarea fiziologică. Majoritatea celulelor au un termen limitat de viață și activitate, mor și sunt înlăturate din organism fără careva consecințe patologice, fiind expulzate în mediul ambiant (celulele descuamate ale pielii, tractului gastrointestinal și urogenital, arborelui bronhial) sau sunt fagocitate de sistemul fagocitar macrofagal (de ex., hematiile bătrâne).

Necroza este sistarea ireversibilă a activității celulei, moartea celulei sau a unei părți de țesut, organ în organismul încă viu. Necroza poate fi definită ca moarte accidentală, violentă survenită de pe urma acțiunii factorilor nocivi extracelulari – fie endogeni (din însăși organismul), fie exogeni (parveniți din ambianță). Or, necroza este moartea locală, în timp ce moartea în sens general înseamnă moartea întregului organism. În același context necroza se deosebește și de modificările post mortem în organe survenite după moartea organismului.

Necroza este precedată de necrobioză – procesul de murire a celulei, țesutului, organului. Necrobioza prezintă starea de tranziție a structurii de la viață la moarte („agonia celulară”). Necrobioza include totalitatea de procese patobiochimice, patohistologice și fiziopatologice, care reflectă modificările metabolice, ale ultrastructurii și funcției celulelor, țesuturilor, organelor în procesul muriri începând de la acțiunea factorului patogen (tanatogen) și până la necroza finisată. Caracterul reversibil (de diferit grad) al modificărilor necrobiotice permite corecția acestora și reîntoarcerea la viață a structurilor alterate – „reanimarea celulară, locală”.

Etiologia necrozei. Necroza poate fi provocată de diferiți factori etiologici exogeni cu acțiune patogenă directă asupra celulelor, care rezultă leziuni celulare irecuperabile: factori mecanici, fizici, chimici, biologici. Necroza mai poate fi consecința altor procese patologice celulare, tisulare, de organ și integrale (distrofii, inflamație, modificări hemocirculatorii locale și generale, hipoxie, dishomeostazii, dismetabolisme, dereglări nervoase și endocrine ș.a.).

În funcție de faza ciclului celular, în care survine, necroza poate fi mitotică (survine în faza mitozei celulare) sau interfazică (survine în perioada intermitotică). Necroza mitotică se află în relație cu patologia aparatului mitotic, ceea ce induce mitoze patologice și rezultă celule neviabile. Necroza interfazică este moartea celulelor normale sub acțiunea factorilor nocivi.

Factorii etiologici induc necroza prin afectarea sistemelor vitale ale celulei: sistemelor de receptori și de mesageri secundari, a homeostaziei ionice, a sistemelor energetice, metabolice, reparative, reproductivă, autofagale ș.a.

Necroza celulară inevitabil induce două categorii de reacții din partea organului de reședință. Din prima categorie face parte inflamația. Reacția inflamatoare ca răspuns la alterarea celulară vizează demarcația și izolarea celulelor moarte, localizarea necrozei, înlăturarea reziduurilor celulelor moarte, regenerarea și restabilirea deficitului de structură. Din a doua categorie fac parte reacțiile suscitade de deficitul structurii și funcției organului supus necrozei și orientate spre menținerea homeostaziei biochimice, structurale și funcționale a organului – reacții compensatorii, protective, reparative. De menționat că necroza include nu numai moartea

celulelor, ci și dezintegrarea structurilor aceluare – fibrele țesutului conjunctiv, substanța fundamentală.

Or, necrobioza organului include mecanisme tanatogenetice și mecanisme sanogenetice, de relațiile cantitative ale cărora va depinde vectorul procesului în organ: la predominarea reacțiilor sanogenetice – spre convalescență, la predominarea proceselor tanatogene – spre moartea organului.

Perioadele necrozei. Sumar necroza trece următoarele perioade de evoluție (Policard, Bessis, 1970):

- 1) perioada de boală celulară – leziuni celulare și modificări compatibile cu viața și recuperabile, reversibile;
- 2) perioada agoniei celulare cu alterarea ireversibilă a unor structuri, în timp ce alte structuri celulare își mai păstrează funcționalitatea;
- 3) moartea celulei – sistarea ireversibilă a funcționalității celulei;
- 4) autoliza și autofagia celulelor moarte.

E.Ф.Лушников, 1982 împarte procesul de necrobioză astfel:

- 1) pre-necroza – include terenul, fundalul, biochimia, structura și funcția organului în momentul acțiunii factorului patogen; terenul poate fi normal sau modificat; în caz de patologie preexistentă scad capacitățile adaptative, protective, compensatorii și reparative ale organului, iar procesul de murire este accelerat;
- 2) perioada de murire – modificări ireversibile în unele structuri celulare;
- 3) perioada morții – încetarea activității vitale a întregii celule;
- 4) perioada post-mortem – dezintegrarea celulelor moarte, delimitarea acestora de țesuturile vii, autoliza și autofagia reziduurilor celulare.

Patogenia necrozei

Factorii etiologici potențiali necrobiogeni pot exercita acțiuni multiple asupra celulei, provocând leziuni celulare. Cele mai vulnerabile structuri celulare, asupra cărora acționează factorii patogeni sunt: membrana citoplasmatică, nucleul celular, mitocondriile, aparatul sintetic, lizozomii.

La acțiunea factorului nociv asupra membranei celulare se afectează reactivitatea specifică a celulei și receptia stimulilor extracelulari, funcția de transport și permeabilitate selectivă cu dereglarea homeostaziei ionice intracelulare, a electrogenezei și menținerii potențialului de repaus, presiunea osmotică intracelulară, hidratarea celulară, menținerea intracelulară a enzimelor specifice celulei. La afecțiunea mitocondriilor se dereglează procesele catabolice de oxidare, energogeneza și conservarea energiei prin fosforilarea oxidativă, ceea ce ulterior afectează toate procesele celulare consumatoare de energie: reacțiile anabolice, reparative, protective ș.a.

Alterarea reticulului endoplasmatic dereglează homeostazia intracelulară a calciului și activează procesele autocatalitice induse de ribonucleaze, proteaze, endopeptidaze, fosfolipaze. Alterarea ribozomilor dereglează sinteza de proteine și posibilitatea regenerării structurilor celulare. Alterarea lizozomilor conduce la eliminarea și activarea enzimelor lizozomale și intensificarea proceselor autolitice. Afecțiunile nucleului abolește capacitatea de multiplicare.

În procesul de necrobioză convențional poate fi evidențiată următoarea succesiune a evenimentelor patologice: modificări biochimice – modificări ultrastructurale subcelulare – modificări structurale celulare – dereglări funcționale.

Importanță patogenetică majoră în necrobioză au următoarele fenomene patologice:

- a) formarea de radicali liberi. Inițial generatori de radicali liberi sunt însăși factorii patogeni: hipoxia, radiația ionizantă, inflamația și alte procese patologice. În

virtutea topografiei membrana celulară prima suportă atacul oxidativ cu mai multe efecte nocive: peroxidarea lipidelor membranare cu formarea de peroxizi lipidici din acizii grași polinesaturați și lezarea paralelă a membranei citoplasmice, legarea grupelor SH din componența proteinelor cu fragmentarea acestora, legarea tiaminei din componența ADN cu ruperea lanțului acestuia. Leziunile provocate de stresul oxidativ sunt mai pronunțate în condițiile epuizării sistemului de protecție antioxidantă, care blochează formarea sau înlătură radicalii liberi (scavenger – “măturător”) – vitamina E, cisteina, glutamatul, albuminele serice, ceruloplasmina, transferina, selenul, zincul, superoxid-dismutaza (catalizează transformarea superoxidului de oxigen în peroxid de hidrogen), catalaza (catalizează scindarea peroxidului de hidrogen), glutatión peroxidaza. De menționat că în celula muribundă procesul de generare a radicalilor liberi este accelerat, devenind un factor tanatogen;

b) dishomeostazia calciului intracelular. Concentrația calciului citozolic este egală cu cca 10^{-7} M, în timp ce concentrația extracelulară a calciului constituie cca 10^{-3} M. Or, există un gradient esențial al concentrației citozolice și extracelulare de calciu, care este menținut de către enzima membranară Ca^{2+} – ATP-aza prin expulzarea calciului în afara celulei și recaptarea calciului citozolic în reticulul endoplasmatic. În condiții de necrobioză energogeneza scade, ATP necesar pentru funcționarea pompelor ionice, inclusiv și a celor de calciu, se micșorează și calciul persistă în citozol în concentrație majoră cu diferite efecte patologice – activizarea fosfolipazelor, care scindează fosfolipidele și dezintegrează membranele celulare și cele ale organitelor celulare cu toate efectele succesive, activizarea ATP-azelor cu depleția ATP și agravarea deficitului de energie, activizarea proteazelor cu scindarea proteinelor simple și a endonucleazelor cu scindarea acizilor nucleici;

c) hipoxia celulară apărută la acțiunea nocivă primară sau survenită de pe urma alterării celulare reduce metabolismul aerob (procesele de oxidare), iar paralel se intensifică procesele anaerobe (glicoliza anaerobă) cu rezultat triplu: micșorarea de ATP din cauza randamentului mic al glicolizei, mărirea de AMP, fosfor anorganic și de lactat;

d) mărirea de AMP intracelular activează fosfofructokinaza și succesiv glicogenfosforilaza cu intensificarea glicogenolizei și glicolizei, acumularea de acid lactic și fosfor anorganic. În finală se instalează acidoza celulară;

e) depleția de ATP, care limitează toate reacțiile endotermice din celulă (sinteza proteinelor, enzimelor, fosfolipidelor) și paralizează toate funcțiile celulare, inclusiv și reacțiile de protecție, reparație necesare pentru opoziția necrobiozei;

f) defectele membranare – pierderea permeabilității selective, a transportului activ, pierderea de electroliți (K^+) și inundarea celulei cu Na^+ și Ca^{2+} , pierderea de proteine și enzime, hiperosmolaritate intracelulară, hiperhidratare intracelulară (edem celular; “balonizarea “ celulei);

Rezultatul sumar al proceselor descrise este intumescența celulei, dilatarea reticulului endoplasmatic, detașarea ribozomilor de reticulul rugos, disocierea polizomilor, dezorganizarea microvilozităților. Toate aceste modificări constituie încă stadiul reversibil al necrobiozei.

Continuarea proceselor necrobioțice conduc la modificări ireversibile, ceea ce depinde atât de intensitatea factorului nociv și de durata necrobiozei, cât și de starea anterioară a celulei. Astfel ficatul suportă 1–2 ore de hipoxie, iar creierul – doar 3–5 minute.

Punctul critic de tranziție de la etapa reversibilă a necrobiozei la cea ireversibilă este lezarea mitocondriilor și incapacitatea acestora de a genera ATP și implicit de a

menține procesele celulare. În consecință are loc prevalarea activității fosfolipazei A₂, care scindează acidul arahidonic din componența membranelor celulare asupra activității sintazelor de fosfolipide și astfel este dereglat turnover-ul de fosfolipide cu degradarea progresivă a membranelor celulare. Concomitent activizarea enzimelor PG (prostaglandin)-sintetazelor generează leucosanoizi, iar aceștia succesiv produc radicali liberi, care alterează membrana citoplasmatică. Încă un proces este activarea reacțiilor Ca²⁺ - dependente, inclusiv degradarea proteinelor citoscheletului, deformarea celulei (intumescența).

Manifestările necrozei

Multitudinea de manifestări ale necrozei întrunesc modificările biochimice, ultrastructurale, morfopatologice și dereglările funcționale în diferite substructuri celulare.

Sumar ele pot fi prezentate în aspectul următor.

În citoplasmă are loc intumescența, edemul, plasmorexia (fragmentarea), plasmoliza (distrucția), lezarea substructurilor celulare cu consecințele respective. În nucleu are loc condensarea acestuia (cariopicnoza), hiperchromia, fragmentarea (cariorexis), degradarea (carioliza).

La nivel de țesut sau organ necrobioza se manifestă prin necroză colicvațională și necroză coagulațională.

Consecințele necrozei

Consecințele necrozei la nivel celular sunt procesele post-mortem: liza celulei, autofagia și fagocitoza cu reutilizarea produselor asimilabile și excreția produselor neasimilabile.

Consecințele necrozei pentru organ constituie procesele patologice (inflamția), delimitarea (demarcația) zonei necrozate cu leucocite, macrofagi, fibroblaști, incapsularea, sechestrarea porțiunii necrotizate, regenerarea completă (restituția), regenerarea incompletă (sclerozarea).

Consecințele pentru organism sunt procesele patologice integrale mediate de resorbția produșilor de dezintegrare (reacția fazei acute, febra, toxemia, hiperkaliemia) și de abolirea funcției organului necrotizat (insuficiența cardiacă, renală, hepatică, respiratorie). Severitatea consecințelor depinde de importanța vitală a organului necrotizat, volumul necrozei, capacitatea organismului de a compensa funcțiile organului necrotizat, capacitatea de reparație a structurilor necrotizate.

PROCESE PATOLOGICE TIPICE TISULARE

10. Dediferențierea celulară

Ontogeneza (dezvoltarea individuală a organismului) parcurge următoarele etape: zigot – embrion – făt – copil – adolescent – adult – bătrân. Aceste etape se desfășoară în baza a câtorva procese celulare: proliferarea celulară, diferențierea celulară, organogeneza.

Proliferarea celulară reprezintă multiplicarea celulelor, creșterea populației celulare prin diviziuni mitotice succesive în creștere dicotomică: dintr-o celulă apar 2, din acestea – ulterior 4, 8, 16 etc. În diviziunea mitotică celula-mamă transmite celulelor descendente întregului genom celular toate caracterele genetice pe care le posedă organismul. Astfel, fiecare celulă conține informația genetică proprie întregului organism. Proliferarea stă la baza diferențierii celulare și a organogenezei. Proliferarea celulară începe de la zigot și continuă în unele organe până la moarte.

Diferențierea celulară reprezintă procesul, prin care celulele cu potențial genetic similar pierd o parte din proprietățile moștenite, păstrând doar unele din acestea și în așa mod se specializează în direcția formării grupelor de celule cu structură și funcționalitate omogenă. Or, diferențierea constă în limitarea progresivă a manifestării programului genetic totipotential al zigotului cu generarea de celule postzigotice cu potențial genetic redus. În mod concret acest proces se produce prin reprimarea unor gene cu activarea selectivă a genelor codificatoare de proteine specifice purtătoare de funcții specifice. Din întreg genomul, care persistă în celulele diferențiate, active sunt doar genele ce determină specificitatea structurală și funcțională a celulei. Astfel, ontogeneza parcurge câteva etape de dezvoltare, caracterizate prin diferit grad de potenție celulară:

- 1) *zigotul totipotent*, din care se dezvoltă toate celulele organismului;
- 2) *celulele multipotente* ale foitelor embrionare (ento-, ecto- și mezoderma), care dau naștere la mai multe țesuturi;
- 3) *celulele stem pluripotente*, care sunt cap de serie celulare;
- 4) *celulele unipotente* ale țesuturilor și organelor.

Informația expusă corespunde conceptului despre omnipotența primordială a zigotului și diferențierea restrictivă progresivă prin interacțiuni instructive exocelulare și de activare specifică potențială. Determinarea embrionară este mecanismul, prin care grupelor de celule li se impune o cale definită și ireversibilă de dezvoltare de la toti-, multi- și pluripotență spre unipotență – un singur tip de țesut. În așa mod celulele devin specializate biochimic, structural și funcțional.

Diferențierea este un proces de clonare a celulelor în diferite grupe specializate structural și funcțional. Clonul este o populație de celule provenite dintr-o singură celulă-mamă și care păstrează aceleași caractere biochimice, structurale și funcționale. Clonarea reprezintă procesul de separare a celulei dintr-un amestec de celule diferite, din care, prin proliferări succesive, dintr-o celulă singulară se dezvoltă populații de

celule similare (clonuri). Celula de origine a clonului devine cap de serie – cells stem (engl.), cellules souches (fr.).

Diferențierea și organogeneza sunt procese concomitente, inseparabile, care se desfășoară continuu și sunt însoțite de mitoze. Convențional se poate evidenția *proliferarea de diferențiere*, prin care se asigură populația numerică celulară inițiatoare de clonuri, *proliferarea de specializare* și *proliferarea de organogeneză*, prin care celulele devin progresiv mai specializate. În majoritatea cazurilor celulele, care ating etapa finală de specializare (diferențiere), își pierd capacitatea de proliferare (multiplicare) (de ex., eritrocitul), pentru ca o perioadă de timp să-și îndeplinească funcțiile histospecifice.

În perioada dezvoltării embrionare are loc diferențierea primară în faza totipotentă, diferențierea intermediară în faza multipotentă și diferențierea terminală în faza pluripotentă. După încheierea organogenezei, în perioada postnatală doar în unele țesuturi se păstrează celulele omnipotențiale (epiteliul germinativ producător de gameți) și celulele pluripotențiale (de ex., celulele stem hematopoietice din măduva osoasă).

Diferite tipuri de celule diferențiate se deosebesc după capacitatea și rata de proliferare, funcția histotipică și produsele biosintezei celulare. Astfel diferă între ele celulele țesuturilor nervos, epitelial, muscular, conjunctiv. Rata de proliferare celulară este maximă în țesutul conjunctiv, epitelial, limitată în țesutul muscular și absentă în unele populații de celule nervoase.

Regula generală este că viteza de proliferare în toate țesuturile este limitată în comparație cu perioada de până la organogeneză finisată și această viteză, măsurată prin incidența mitozelor în populație, este constantă, fiind reglată de necesitățile adaptative, compensatorii, protective și reparative ale țesutului. Astfel, unele țesuturi prezintă o proliferare regenerativă (reparația fiziologică) permanentă (de ex., stratul bazal al epidermului, epiteliul tractului digestiv, urogenital, al arborelui bronhial, măduva osoasă hematopoietică). Celulele altor organe (de ex., ficatul) se divid mai rar, în timp ce a treia categorie de celule nu se divid deloc (de ex., neuronii).

Baza diferențierii constă în apariția în celulă a structurilor sau substanțelor active apte de a efectua funcții specifice – enzime, proteine, structuri contractile, secretorii ș.a. Aceasta depinde de activarea unor gene de către inductori, care provoacă inducția sau derepresia genelor respective.

Alterarea proceselor de diferențiere celulară în perioada embrionară, organogeneză și morfogeneză induce diferite anomalii congenitale, monstruoziități. Factorii etiologici (teratogeni) ai acestor anomalii sunt de natură endogenă și exogenă. Din factorii endogeni fac parte alterările genomului gameților (mutații), alterări ale aparatului cromozomial. Factorii exogeni sunt reprezentați de acțiuni fizice, chimice, biologice.

Un proces de alterare a diferențierii celulare în perioada postnatală este *cancerizarea* celulelor. Cancerizarea reprezintă procesul de *dediferențiere* (pierderea diferențierii formate în procesul de organogeneză) a celulelor diferențiate, respectiv cu pierderea capacităților biochimice, structurale și funcționale caracteristice acestui tip de celule. O altă caracteristică a celulelor dediferențiate este recăpătarea capacității de proliferare accelerată cu caracter anarhic, nelimitat, care nu corespunde necesităților actuale ale țesutului și organismului. Multiplicarea celulară scapă de sub controlul mecanismelor de reglare a ciclului mitotic celular și de creștere tisulară. Dediferențierea este asociată de trecerea celulelor din faza de repaus mitotic la mitoza activă, se micșorează durata ciclului vital celular, se mărește numărul de celule

dediferențiate, proliferante. Procesul mitotic decurge fără diferențiere, celulele canceroase se autoreproduc incontinuu, nelimitat și necontrolat.

Etiologia cancerizării este multiplă și include factori fizici, chimici, biologici. Patogenia dediferențierii canceroase constă în reactivarea genelor celulare supuse represiei în procesul diferențierii embrionare, pierderea de către celulă a proprietăților biochimice, structurale și funcționale concomitent cu redobândirea proprietăților de tip embrionar, discordant cu vârsta biologică a organismului. Acest proces de dediferențiere se mai numește *anaplazie*.

11. Dereglările procesului regenerativ

Regenerarea este procesul de recuperare a structurilor pierdute în mod fiziologic sau patologic orientat spre restabilirea homeostaziei structurale și funcționale a organismului.

Capacitatea de regenerare o posedă toate structurile organismului. În funcție de nivelul ierarhic al structurilor regeneratoare regenerarea se divide în:

- a) *regenerare moleculară* – restabilirea moleculelor uzate sau alterate (de ex., reparația moleculelor de ADN);
- b) *regenerarea subcelulară* – restabilirea structurilor subcelulare (a organitelor celulare), lezate de factorii patogeni;
- c) *regenerarea celulară* – restabilirea populației celulare monovalente a țesutului alterat (regenerarea hepatocitelor în ciroza hepatică fără restabilirea substructurii organului – a lobilor hepatici);
- d) *regenerarea tisulară* – restabilirea tuturor componentelor tisulari – a celulelor și a infrastructurii tisulare (interconecțiuni celulare, matricea intercelulară – fibre, substanța fundamentală);
- e) *regenerarea organului* – restabilirea parenchimului și a stromei organului (vase, structuri nervoase) cu păstrarea arhitectonicii specifice a organului.

Regenerarea moleculară reprezintă reparația ADN alterat de diferiți factori patogeni cu participarea enzimelor specifice, care efectuează rezecția biochimică și înlăturarea porțiunii alterate de la moleculă, liza acesteia și resinteza de moleculă normală, care va înlocui porțiunea lezată.

Regenerarea subcelulară reprezintă multiplicarea organitelor celulare intacte (la fel ca și celula, care poate proveni doar de la celulă, organitele celulare pot proveni doar de la alte organite și nu pot fi sintetizate *de novo*). Astfel are loc regenerarea mitocondriilor, ribozomilor, aparatului Golgi ș.a.

Regenerarea celulară se efectuează prin multiplicarea celulelor pe cale mitotică sau amitotică.

Regenerarea țesutului și a organului mai cuprinde, în plus la regenerarea celulară, și regenerarea vaselor sanguine și limfactice (angiogeneza), precum și restabilirea structurilor nervoase (axoni, terminațiuni nervoase).

În funcție de semnificația biologică regenerarea se clasifică în regenerare fiziologică și regenerare patologică.

Regenerarea fiziologică vizează recuperarea pierderilor celulare fiziologice (uzarea în urma funcționării normale, finisarea ciclului vital normal al celulelor) în urma suprasolicitării funcționale și uzării accelerate asincrone sau a necrozei celulare sub acțiunea factorilor patogeni, care conduc la leziuni celulare și vizează menținerea homeostaziei structurale și funcționale a organismului. Regenerarea fiziologică în ambele cazuri are la bază aceleași mecanisme biologice și este adecvată organului de reședință calitativ și cantitativ – regenerarea cu producerea de structuri cu același

caracter histologic și în volum suficient pentru menținerea homeostaziei structurale și funcționale a țesutului sau organului. De menționat că în urma suprasolicitării funcționale a organului volumul regenerării îl poate depăși pe cel normal caracteristic pentru funcția obișnuită, din care cauză se poate vorbi despre *hiperregenerare* cu formarea excesului de structură.

Regenerarea fiziologică se clasifică în următoarele tipuri:

a) *regenerarea homeostatică* – recuperarea structurilor uzate și scoase din uz în procesul activității vitale fiziologice; astfel are loc regenerarea perpetuă pe tot parcursul vieții individului a celulelor epiteliale ale tractului digestiv, urogenital, arborelui bronhial, pielii, celulelor sanguine.

b) *regenerarea adaptativă* – regenerarea inițiată de variabilitatea ambiantului și suscitată de o suprasolicitare cu hiperfuncție adaptativă și orientată spre mărirea masei structurilor și aducerea acestora în conformitate cu necesitățile condițiilor noi de existență; exemplu de regenerare adaptativă este hiperregenerarea seriei eritroblastice la oamenii sănătoși – viețuitori montani;

c) *regenerarea compensatorie* – regenerarea inițiată de hiperfuncția compensatorie a organelor sinergiste orientată spre mărirea masei structurilor rămase intacte cu menținerea homeostaziei funcționale a organismului; în așa mod are loc hiperregenerarea seriei eritrocitare a măduvei roșii a oaselor în viciile cardiace sau afecțiunile pulmonare;

d) *regenerarea protectivă* – regenerarea structurilor de origine mezenchimală a organului orientată spre protecția de acțiunea factorului patogen; hiperregenerarea protectivă a țesutului conjunctiv se întâlnește în regiunea focarului inflamator infecțios;

e) *regenerarea reparativă* – regenerarea orientată spre restabilirea structurilor parenchimoase ale organului lezat de factorul patogen; prin regenerare reparativă se restabilește parenchimul majorității organelor (ficat, stomac, intestine, piele ș.a.).

Pentru diferite organe este caracteristică o anumită capacitate și formă de regenerare. Astfel, în unele organe este posibilă doar regenerarea intracelulară (subcelulară) – miocardiocite, neuroni; pentru alte organe este caracteristică regenerarea celulară mitotică și amitotică concomitent cu regenerarea și hipertrofia structurilor subcelulare – în ficat, rinichi, pancreas; există o a treia categorie de organe, în care regenerarea celulară decurge fără hipertrofia organitelor celulare – în piele, epitelii, măduva oaselor.

Regenerarea patologică este inițiată de aceiași stimuli, ca și cea fiziologică, însă diferă prin caracterul neadecvat calitativ sau cantitativ.

a) regenerarea *cantitativ neadecvată* – heterometrie: *hiporegenerare* – regenerare insuficientă pentru restabilirea homeostaziei structurale (bilanț negativ de structură) și *hiperregenerare* cu producerea surplusului de structuri, care întrece necesitățile homeostatice (bilanț pozitiv de structură, de exemplu în formarea keloizilor pe piele);

b) regenerarea *calitativ neadecvată* – regenerarea cu producerea de structuri, care histologic diferă de cele inițiale. Se manifestă prin *displazie* – regenerarea cu producerea de structuri anormale, embrionare, defectuoase, „monstruoase”; *metaplazie* – regenerarea cu producerea de structuri normale, însă de alt caracter histologic – heterotopie (epiteliul cilindric înlocuit cu epitelii scuamos): *sclerozarea* – regenerarea cu substituția structurilor specifice parenchimoase cu structuri nespecifice (țesut conjunctiv); *malignizarea* – regenerarea cu producerea de celule tumorale.

Metaplazia este înlocuirea reversibilă a celulelor adulte (epiteliale sau de origine mezenchimală) cu alte celule adulte și constituie un fenomen adaptativ de substituție a

unor celule sensibile la acțiuni agresive cu altele mai rezistente (de exemplu, la iritarea cronică a căilor respiratorii are loc substituția epitelioцитelor cilindrice cu epiteliu scuamos). De menționat că aceiași stimuli, care provoacă metaplazia adaptativă, pot conduce și la metaplazia patologică – transformarea canceroasă. Metaplazia se întâlnește nu numai la celulele parenchimatoase, ci și la cele de origine mezenchimală. De ex., țesutul conjunctiv fibros poate să se transforme în osteoblaști, condroblaști.

Patogenia metaplaziei constă în reprogramarea genetică a celulelor stem sau a celulelor nediferențiate prin reprimarea unora și deprimarea altor gene.

12. Hiperplazia. Hipertrofia

Hiperplazia este procesul de intensificare a multiplicării celulare, care conduce la mărirea numărului de celule în populația celulară sau în organ.

Hipertrofia organului este mărirea în volum și masă a organului condiționată de mărirea numărului de celule (hiperplazie) și/sau a volumului și masei fiecărei celule (hipertrofie celulară).

Hipertrofia celulară este mărirea volumului și masei celulei în baza măririi numărului sau masei substructurilor (organitelor) celulare. Deoarece hipertrofia celulară se realizează prin mărirea numărului și volumului organitelor celulare, aceasta mai este numită și „hiperplazie intracelulară”, sau multiplicarea organitelor celulare.

Organele, care în cadrul evoluției și-au păstrat capacitatea de regenerare celulară manifestă hipertrofie de ambele tipuri – atât prin hipertrofie subcelulară, cât și prin hiperplazie celulară (de ex., ficatul, pancreasul, rinichii); organele care pe parcursul ontogenezei au pierdut capacitatea de regenerare celulară manifestă doar hipertrofie subcelulară (de ex., miocardul). Deoarece obiectivele și efectul final al ambelor procese (hiperplazia și hipertrofia) este unic – homeostazia funcțională sau echilibrul dintre structură și funcție, aceste două fenomene, din punct de vedere fiziologic, pot fi privite concomitent.

În funcție de cauza inițiatoare și semnificația biologică hipertrofia se împarte în:

A. *Hipertrofia fiziologică* orientată spre menținerea homeostaziei structurale și/sau funcționale a organismului în diferite condiții de existență și la acțiunea factorilor patogeni; ea este adecvată calitativ și cantitativ homeostaziei și asigură stabilitatea funcției în diapazon larg de adaptare;

a) hipertrofia adaptativă (hipertrofia mușchilor scheletici la efort fizic, eritrocitoza absolută hipoxică);

b) hipertrofia compensatorie (hipertrofia miocardului în viciile cardiace, hipertrofia vicară a unui rinichi după extirparea perechii sale);

c) hipertrofia protectivă (hiperplazia și formarea capsulei în jurul unui corp străin inoculat în organism);

d) hipertrofia funcțională (hipertrofia uterului gravid, a glandei mamare lactante).

B. *Hipertrofia patologică* inadecvată calitativ sau cantitativ homeostaziei:

a) hipertrofia endocrină – survine la hipersecreția nefiziologică de hormoni (secreția tumorală de estrogene cu hipertrofia endometriului în afara ciclului menstrual; mastoadenopatiile hormonale);

b) hipertrofia neurotrofică (hipertrofia țesutului adipos în organele denervate);

c) hipertrofia inflamatoare (creșterea excesivă a țesutului conjunctiv în inflamațiile cronice);

d) hipertrofia tumorală (hiperplazia țesutului tumoral).

Patogenia hipertrofiei are caractere comune în diferite organe și include unele procese stereotipe.

Hipertrofia începe cu perioada de inițiere, declanșată de mai mulți stimuli: deficitul funcției (absolut sau relativ cu solicitările crescute), generarea stimulilor biologici specifici – factori de creștere, hormoni, hipoxie, stres oxidativ, mediatori ai inflamației, cataboliți, alte substanțe biologice active). Acești factori de inițiere acționează fie în mod specific, activizând sinteza de structuri celulare specifice prin inducția proceselor genetice sau stimulând multiplicarea celulară (de ex., acțiunea eritropoietinelor), fie evoluează în calitate de adjuvanți, care asigură procesele de sinteză și multiplicare (hormonii catabolizanți – glucocorticoizii, glucagonul, catecolaminele și anabolizanți, estrogenele, androgenele, insulina, somatotropina). Sub acțiunea acestor factori are loc stimularea creșterii, care rezultă hiperplazia/hipertrofia. La atingerea gradului adecvat de creștere, suficient pentru asigurarea solicitării funcționale crescute, procesul de hipertrofie este stopat atât prin dispariția factorilor de inițiere, cât și prin acțiunea factorilor inhibitori ai creșterii. Astfel acest proces este reglat prin mecanismele de feed-back-ului la nivel celular, tisular și sistemic.

Semnificația biologică a hipertrofiei și hiperplaziei fiziologice este determinată de obiectivul final, care constă în menținerea homeostaziei funcționale a organismului prin modificarea structurii. De rând cu aceasta hiperplazia asigurată prin accelerarea proceselor de multiplicare celulară conduce la utilizarea mai timpurie a resurselor celulare genetice și, probabil, reduce potențialul adaptativ al organismului. Aceasta, posibil, explică îmbătrânirea heterocromă (prematură) a cordului hipertrofiat exprimată prin reducerea populației celulare și miocardioscleroză.

13. Atrofia

Atrofia – (din gr. *a* – negație; *trophe* – nutriție) este un proces supravital de micșorare în volum a organitelor celulare, celulelor, țesuturilor și organelor asociat cu micșorarea sau sistarea funcțiilor acestora. Atrofia poate fi privită ca o formă de dis-homeostazie structurală, un dezechilibru dintre procesele distructive (fiziologice sau patologice) și insuficiența relativă sau absolută a proceselor regenerative.

Deoarece homeostazia structurală este derivat al homeostaziei funcționale, este necesar de subliniat primatul funcției în determinarea volumului structurii. Anume volumul funcției necesar pentru asigurarea homeostaziei organismului în calitate de entitate biologică determină volumul structurii. Astfel în echilibrul funcție/structură rolul primordial aparține funcției. Din aceste considerente se instalează diferite raporturi normale dintre structură și funcție: funcția mărită – mărirea în volum a structurii; funcția micșorată – micșorarea în volum a structurii.

Or, atrofia nu are o semnificație biologică echivocă: micșorarea în volum a structurilor poate decurge cu păstrarea echilibrului dintre funcție și structură (în cazul micșorării primare a funcției) și cu deficit de structură relativ cu necesitățile funcționale (în caz de distrucție primară a structurii).

În funcție de semnificația biologică și raportul dintre structură și funcție deosebim atrofie fiziologică și patologică.

A. *Atrofia fiziologică* este atrofia cu păstrarea echilibrului dintre funcție și structură:

a) atrofia hipofuncțională – prin micșorarea primordială a solicitării funcționale (atrofia mușchilor scheletici în repausul fizic, atrofia cu demineralizarea oaselor în condiții de imponderabilitate, anemia fiziologică în repausul fizic îndelungat);

b) atrofia involutivă – atrofia organelor și țesuturilor caracteristice doar pentru o perioadă ontogenetică (atrofia timusului cu vârsta);

c) atrofie involutivă senilă – atrofia tuturor organelor, în special a pielii, mușchilor, oaselor paralel cu vârsta;

d) atrofia endocrină – atrofia organelor hormonal-dependente paralel cu reducerea concentrației hormonului respectiv (atrofia prostatei în hipoandrogenie, a glandei mamare la hiposecreția prolactinei, a endometrului în hipoestrogenie, atrofia timusului la acțiunea dozelor mari de hormoni glucocorticoizi);

e) atrofia prin lipsa factorilor de stimulare a creșterii (atrofia glandelor endocrine în lipsa hormonilor tropici);

f) atrofia posthipertrofică – involuția organelor hipertrofiate la încetarea acțiunii stimulului hipertrofiat (involuția post-partum a uterului, micșorarea masei miocardului hipertrofiat în viciile cardiace după corecția chirurgicală a valvulelor cardiace, involuția mușchilor scheletici la sportivi după încetarea antrenamentelor).

B. *Atrofia patologică* – atrofia cu deficit de funcție și structură; survine la necroza celulară de diferită origine în asociație cu insuficiența potențialului regenerativ:

a) atrofia la acțiunea îndelungată a forțelor mecanice (atrofia oaselor craniului în hipertensiunea intracraniană);

b) atrofia la distrucția structurilor provocate de factori fizici, chimici, biologici (inflamația);

c) atrofia hemo- și limfodisculatorie (în ischemie, hiperemie venoasă, hemo- și limfostază);

d) atrofia carențială (atrofia și distrucția dinților în insuficiența fluorului).

În funcție de structura supusă atrofiei distingem:

a) atrofia organelor celulare (mitocondrii, nucleu, reticulul endoplasmatic ș.a.);

b) atrofia celulelor:

– atrofia parenchimului și stromei cu micșorarea în volum a organului;

– atrofia parenchimului concomitent cu hipertrofia stromei, a țesutului adipos (hipertrofie falsă).

Patogenia atrofiei

Fiecare formă de atrofie are patogenia sa specifică, determinată de câteva mecanisme specifice:

1) micșorarea solicitării funcționale și restabilirea echilibrului dintre structură și funcție prin micșorarea masei structurii (atrofia hipofuncțională, senilă, posthipertrofică);

2) diminuarea acțiunilor stimulative organo- și morfogenetice – atrofia involuțională, hormonală;

3) insuficiența proceselor reparative la distrucția structurilor (atrofia patologică).

Manifestările caracteristice atrofiei sunt micșorarea volumului și masei structurilor subcelulare, a celulelor, țesuturilor, organelor mai jos de limitele normale.

Consecințele atrofiei depind de caracterul acesteia. Orice atrofie este acompaniată de diminuarea proporțională a funcției structurii, însă, în timp ce hipofuncția în atrofia fiziologică este adecvată solicitărilor actuale și asigură homeostazia organismului în condiții optime (dar cu reducerea diapazonului de adaptabilitate), atrofia patologică conduce la deficiența funcției și dishomeostazia organismului chiar și în condiții optime de existență.

14. Sclerozarea

Spectrul fenomenelor de regenerare patologică cuprinde sclerozarea, fibrozarea, ciroza și cicatrizarea.

Sclerozarea este procesul de regenerare patologică consecutivă necrozei celulare, indurația difuză sau în focare a organului datorită creșterii excesive a țesutului conjunctiv dens cu predominarea fibrelor de colagen asupra structurilor celulare. Procesul de sclerozare constă în substituția structurilor parenchimotoase specializate sau a țesutului conjunctiv specializat cu structuri acelulare.

Fibrozarea din punct de vedere morfopatologic reprezintă sclerozarea moderată a organului fără de indurații; de menționat că delimitarea strictă a acestor două fenomene – sclerozarea și fibrozarea – nu există, deseori punându-se între ele semnul echivalenței.

Ciroza este sclerozarea însoțită de deformarea organului.

Cicatricea reprezintă sclerozarea localizată în focarele de inflamație sau necroză.

Etiologia sclerozării:

a) acțiunea factorilor nocivi, care provoacă leziuni celulare directe și dezorganizarea țesutului conjunctiv (factori mecanici, fizici, chimici, biologici);

b) dereglări hemo- și limfocirculatorii locale și generalizate, care provoacă leziuni celulare (hiperemie venoasă, staza sanguină și limfatică, ischemie, insuficiența circulatorie sistemică);

c) distrofiile celulare;

d) toate tipurile de necroză;

e) inflamații cronice productive;

f) organizarea trombilor, a depunerilor de fibrină.

Patogenia sclerozării.

În linii generale sclerozarea reprezintă creșterea în exces a structurilor țesutului conjunctiv, care înlocuiesc structurile specifice parenchimotoase. Sclerozarea evoluează prin câteva variante patogenetice generale:

a) prin neogeneza (formarea *de novo*) a țesutului conjunctiv cu proliferarea fibroblaștilor, sinteza de către fibroblaști a colagenului, formarea extracelulară a colagenului (fibrilogeneza);

b) în lipsa proliferării fibroblaștilor, însă cu maturarea, îmbătrânirea țesutului conjunctiv și cu formarea intensă de colagen (ciroza hepatică circulatorie, nefroscleroza); acest proces se mai numește fibrosclerotic;

c) indurația organului din cauza colapsului (anihilării) stromei organului, dar fără de sclerozare propriu-zisă.

Din punctul de vedere al reversibilității procesele de sclerozare se divizează în:

a) sclerozare labilă, totalmente reversibilă;

b) sclerozare stabilă, parțial reversibilă;

c) sclerozare progresantă, ireversibilă.

Baza histologică a procesului de sclerozare sunt structurile țesutului conjunctiv. Țesutul conjunctiv lax constă din celule și structuri acelulare cu funcție de suport, troficitate și protecție. Fibroblaștii din țesutul conjunctiv se împart în fibroblaști slab diferențiați, fibroblaști maturi, funcțional activi și fibrociți puțin activi. Fibroblaștii produc componenții intercelulari – colagenul, elastina, proteoglicanii, glicoproteinele. Aceste celule participă la reglarea metabolismului, asigură stabilitatea structurală și arhitectonică a organului, efectuează interrelațiile epitelio-mezenchimale.

O funcție fundamentală a fibroblaștilor este sinteza colagenului, care se efectuează în ribozomii reticulului endoplasmatic rugos prin sinteza de molecule în formă de alfa-spirale (Procesul-cheie este sinteza oxiprolinei și oxilizinei.). Din 3 molecule de alfa-spirale se formează tropocolagenul (procolagenul) – forma de

transport intracelular. Capetele moleculelor de procolagen sunt blocate de peptide nesprializate, care împiedică polimerizarea intracelulară a colagenului. La ieșirea din celulă peptidele terminale ale procolagenului sunt clivate de enzime speciale – collagenpeptidaze, iar ulterior, prin legături covalente transversale, acestea se agregă în fibrile cu concursul lizinoxidazei și ionilor de cupru (Cu^{2+}). Fibrilogeneza colagenului începe cu unirea a 5 molecule de procolagen într-un cilindru cu diametrul de 3–5 nm – protofibrile răsucite în spirală. Protofibrilele se unesc în subfibrile (14–30 nm), cu formarea de fibrile, care, la rândul lor, se unesc în fascicole evidențiate la microscopul fonic.

În scleroză creșterea țesutului conjunctiv se modifică prin influențe nervoase și endocrine, prin dereglarea interrelațiilor dintre celulele țesutului conjunctiv, collagen, proteoglicani și epiteliocite, prin modificarea contactelor intercelulare, prin acțiunea mediatorilor celulari solubili (limfokine, monokine, fibrokine), prin intermediul mediatorilor „solizi”, insolubili (detrit celular, produsele dezintegrării celulare și a structurilor acelulare). Toate aceste mecanisme acționează prin feed-back la diferite niveluri.

Procesul de sclerozare include câteva etape:

- a) alterarea – distrucția celulelor și a colagenului sub acțiunea factorilor patogeni;
- b) fagocitarea de către macrofagi a produselor distrucției celulare;
- c) producția de către macrofagele activate prin procesul de fagocitoză a factorilor fibrogenetici, care suscită proliferarea fibroblaștilor, iar aceștia din urmă intensifică sinteza colagenului.

În urma intensificării sintezei se creează un exces de collagen, care prin feed-back inhibă collagenogeneza transformând fibroblaștii activi în fibrociți inactivi și astfel diminuează sinteza de collagen.

Un alt proces inițiat de surplusul de collagen și orientat spre reducerea masei de collagen este activarea collagenolizei prin transformarea fibroblaștilor activi în fibroclăști – celule ce fagocitează collagenul.

Concomitent cu fagocitarea are loc și collagenoliza extracelulară, iar rezultatul final al acestor două procese este inhibiția creșterii țesutului conjunctiv, remodelarea și involuția acestuia. Astfel, procesul de sclerozare formează lanțul de efecte *alterare – inflamație – reparație*. Succesiunea de procese descrise conduce la stabilizarea țesutului conjunctiv prin echilibrarea proceselor de collagenogeneză și collagenoliză (de ex., cicatricea pe piele). Aceasta este prima variantă de evoluare a procesului sclerozant.

A doua variantă de evoluare a proceselor de sclerozare prezintă involuția țesutului conjunctiv și reducția masei prin predominarea collagenolizei asupra collagenogenezei.

A treia variantă reprezintă sclerozarea progresantă, care constă în predominarea collagenogenezei asupra collagenolizei cu creșterea masei țesutului conjunctiv. Sclerozarea progresantă este rezultatul final al mai multor procese: al alterației masive a parenchimului și colapsului stromei, al acțiunii îndelungate, persistente a factorului patogen flogogen (de ex., în inflamația cronică), al proliferării abundente a fibroblaștilor, al inducției collagenogenezei prin hipoxie generală, în dereglări hemo- și limfocirculatorii locale (de ex., în ischemie, hiperemie venoasă, stază), al acțiunii toxinelor, cataboliților, infiltrației organului cu celule sanguine și de altă origine, a dereglărilor homeostatice locale a creșterii țesutului conjunctiv, a defectelor congenitale ale sistemului collagenogenetic-collagenolitic. Numitorul comun al acestor procese este instalarea sclerozei și cirozei organului.

De rând cu mecanismele fibrogenetice, care conduc la sclerozarea progresantă, există mecanisme colagenolitice, care pot asigura involuția procesului sclerozant. Din aceste mecanisme fac parte funcția desmolică a epitelocitelor, colagenoliza intracelulară prin fagocitarea fibrelor de colagen cu digestia ulterioară a acestora (de ex., în uterul post-partum funcția de colagenofagi o efectuează macrofagele, fibroblaștii-fibroclaștii), colagenoliza enzimatică extracelulară, în special a hepatocitelor și macrofagele hepatice. Catabolismul colagenului se efectuează de către enzimele colagenolitice atât lizozomale (catepsina B, D), cât și nelizozomale (tripsina, colagenaza extracelulară) provenite din epitelocite, celulele de proveniență mezenchimală (de ex., în procesul inflamator colagenoliza este efectuată de către leucocitele neutrofile, macrofage, fibroblaști). Producția colagenazei este reglată de estrogene, androgene, mastocite, eozinofile, limfocite.

Consecințele sclerozării organului (miocardoscleroza, pneumoscleroza, nefroscleroza, ciroza hepatică) sunt micșorarea masei celulelor specializate și consecutiv insuficiența funcțională cu urmările respective (insuficiența cardiacă, respiratorie, renală, hepatică).

Semnificația biologică a sclerozării este dialectic ambiguă, întrunind consecințe favorabile și nefavorabile. Pe de o parte, sclerozarea marchează finisarea procesului patologic (de ex., inflamația), asigură reparația și regenerarea matricei intercelulare alterate de procesul patologic și astfel are o semnificație benefică. Concomitent cu aceasta sclerozarea asigură și regenerarea, deși incompletă, a organului la acțiunea tuturor agenților patogeni și în toate formele de alterație tisulară. Astfel, în unele afecțiuni ale pielii, de exemplu în ulcerațiile trofice, sau în ulcerul gastric și duodenal finalizarea procesului prin cicatrizare este o rezoluție favorabilă și o variantă de restabilire a funcțiilor de barieră a acestor organe. Pe de altă parte, incompetența funcțională a țesutului conjunctiv, care substituie țesutul specific și deformarea structurii, compromite organul sclerozat.

În funcție de patogenie principiile de tratament patogenetic al sclerozării organelor vizează stoparea fibrogenezei și stimularea colagenolizei. Stoparea fibrogenezei poate fi efectuată prin lichidarea proceselor cronice – a inflamațiilor, dereglărilor circulatorii, hipoxiei, distrofiilor, prin înlăturarea acțiunii factorilor nocivi de natură mecanică, fizică, chimică; prin administrarea imunomodulatorilor, imunosupresorilor, antiinflamatoarelor steroide și non-steroidice, citostaticelor, a iatrogenelor (substanțe, care inhibă asocierea intermoleculară a colagenului), a anti-oxidanților, care inhibă formarea de legături laterale în molecula de colagen.

PROCESE PATOLOGICE TIPICE ÎN ORGANE

15. Inflamația

15.1. Caracteristica generală a inflamației

15.2. Etiologia inflamației

15.3. Patogenia inflamației

15.3.1. *Alterația în procesul inflamator. Alterația primară. Alterația secundară*

15.3.2. Mediatorii inflamației

15.3.3. Reacțiile vasculare în focarul inflamator

15.3.4. Exsudația în focarul inflamator

15.3.5. Emigrarea leucocitelor în focarul inflamator. Fagocitoza

15.4. Proliferarea și regenerarea în focarul inflamator

15.5. Interrelațiile dintre procesul inflamator și reactivitatea organismului

15.6. Modificările generale din organism în inflamație. Semnificația biologică a reacției inflamatorii

15.1. Caracteristica generală a inflamației

Inflamația – proces patologic tipic, răspuns la leziunea celulelor de orice etiologie, orientat spre diminuarea acțiunii și eliminarea din organism a factorului patogen, delimitarea leziunii, lichidarea structurilor lezate și înlocuirea lor cu structuri viabile. Inflamația se caracterizează printr-un complex stabil de reacții vasculo-tisulare – alterația, reacții vasculare, exsudația, emigrația celulelor sanguine, infiltrația și proliferarea celulară, regenerarea.

Caracteristica general biologică a inflamației cuprinde următoarele particularități esențiale:

1) inflamația este un *proces patologic* – conține fenomene de ambele valențe – leziuni și reacții fiziologice ale organismului (reacții protective, compensatoare, reparative);

2) inflamația este un proces patologic *tipic* – în linii esențiale mecanismele patogenetice de bază și manifestările inflamației nu depind de cauza, care a provocat-o, de specia animalului și de organul afectat;

3) inflamația este răspunsul organismului la orice leziune cu manifestări predominant *locale*, dar și cu reacții generale;

4) inflamația este un complex de reacții vasculo-tisulare și poate să evolueze doar la nivelul tisular și de organ.

Inflamația ca proces patologic tipic este proprie tuturor speciilor regnului animal (de la metazoare până la mamifere și om), și în toate organele organismului uman. Entitatea clinică a procesului inflamator în diferite organe se formează de la rădăcina latină sau greacă a denumirii organului cu adăugarea sufixului *-it* sau *-itis* (de ex., inflamația mucoasei stomacului se numește gastrită, a pielii – dermatită, a limbii – glosită etc.).

Inflamația reprezintă un proces patologic elaborat în filogeneză, înregistrat în memoria genetică a speciei și a individului în formă de complexitate de procese stereotipe declanșate de substanțe biologic active, generate la leziunea celulelor. Toate aceste fenomene preexistă în organism în formă de programe latente, care se activează la apariția proceselor patologice celulare (leziuni celulare, distrofii, necroză) provocate de factorul nociv și demarează avalanșa consecutivă de reacții, care în sumă constituie inflamația. Or, inflamația este un proces stereotip, clișeu, care evoluează în conformitate cu legile sale intrinsece fixate în codul genetic, deosebindu-se doar în detalii în funcție de factorul etiologic, de specia biologică și de organul afectat.

15.2. Etiologia inflamației

Inflamația poate fi provocată de numeroși factori, proprietatea generală a cărora este capacitatea de a altera structurile organismului (celule, substanța acelulară,) și de a modifica homeostazia antigenică a organismului.

Factorii cauzali, care provoacă inflamația, se numesc *factori flogogeni*. Factorii flogogeni pot fi atât exogeni, cât și endogeni. Din *cauzele exogene* fac parte factorii patogeni mecanici, fizici, chimici, biologici (substanțe și ființe ce conțin informație străină organismului dat). Din *cauzele endogene* fac parte dereglările metabolice (depuneri de săruri, colesterol), acțiunea enzimelor digestive (intracelulare și secretate de glandele exocrine), substanțe biologic active, autoantigene, defectele congenitale sau activizarea nesancționată a sistemului complementului, hemocoagulant, calicreinic ș.a.).

În etiologia inflamației un rol foarte important îl joacă condițiile, în care acționează cauza – particularitățile ereditare, constituționale și reactivitatea organismului, defectele sistemului imun, ale sistemului complementului, sistemului de coagulare a sângelui, fibrinolitic, calicreinic, ale țesutului conjunctiv. Există numeroase substanțe – modulatori ai inflamației, care de sine stătător nu provoacă inflamația, însă influențează cantitativ procesul inflamator. Respectiv, substanțele care amplifică reacția inflamatoare se numesc *proinflamatoare*, iar cele ce diminuează – *antiinflamatoare*. În calitate de modulatori ai reacției inflamatoare evoluează mediatorii sistemului nervos vegetativ, hormonii glandelor endocrine, substanțele medicamentoase pro- și antiinflamatoare.

15.3. Patogenia inflamației

Mecanismele generale de desfășurare a reacției inflamatorii sunt în linii principiale determinate genetic, ceea ce presupune un oarecare stereotipism în evoluția inflamației cu unele modulații determinate de specificul factorului etiologic, specia biologică, particularitățile individuale ale organismului și ale organului, în care se dezvoltă inflamația.

Inflamația prezintă un proces patologic tipic cu reacții inițiate și menținute de substanțe biologic active, care se eliberează, se activează sau se sintetizează în momentul acțiunii lezante a factorului patogen. Acestea sunt așa-numitele *sisteme flogistice* – sistemele morfo-funcționale responsabile de dezvoltarea reacțiilor inflamatorii ca răspuns la leziunile structurale provocate de factorii patogeni (flogogeni). Or, factorul nociv etiologic doar provoacă leziuni la nivel celular și prin aceasta declanșează inflamația, care ulterior evoluează ca un proces stereotip în virtutea legilor imanente genetic determinate de macroorganism.

Procesele patogenice principale ale inflamației sunt:

- a) *alterația* – leziunea țesuturilor;
- b) eliberarea, activarea sau sinteza de substanțe biologic active promovatoare ale inflamației (*mediatori inflamatori*);
- c) *reacțiile vasculare* – ischemia, hiperemia arterială, hiperemia venoasă, staza, hiperpermeabilitatea vasculară;
- d) *exudația* – extravazarea lichidului, edemul inflamator;
- e) *emigrarea celulelor sanguine și infiltrarea* organului inflammat cu neutrofile, eozinofile, limfocite, monocite;
- f) *proliferarea celulelor* de origine mezenchimală;
- g) *regenerarea*.

Sucesiunea stabilă a evoluării acestor procese, predominarea unora din acestea în diferite perioade ale inflamației au permis divizarea procesului inflamator în câteva faze (A.I.Strucov):

- 1) *faza alterativă* – predomină alterația – leziunile celulare, distrofia, necroza;
- 2) *faza reacțiilor vasculare*, a dereglărilor reologice, hiperpermeabilității vaselor, exsudării, emigrării leucocitelor;
- 3) *faza proliferativă și regenerativă*.

O altă periodizare a procesului inflamator în conformitate cu patogenia acestuia se evidențiază:

- 1) *faza inițială* cu mecanismul declanșator, care corespunde fazei alterative;
- 2) *faza mediației* chimice, care corespunde fazei reacțiilor microcirculatorii;
- 3) *faza terminală* mediată predominant de prostaglandine, care corespunde fazei proliferative și regenerative.

15.3.1. Alterația în procesul inflamator. Alterația primară. Alterația secundară

Alterația (leziune, distrucție) este orice modificare persistentă a structurii celulelor și elementelor acelulare ale țesuturilor și organelor însoțite de dereglarea funcțiilor acestora. În procesul inflamator alterația inițială este provocată de acțiunea factorului nociv și se numește *alterație primară*. Ulterior pe parcursul dezvoltării procesului inflamator alterația poate fi și consecință a acțiunii factorilor patogenetici – *alterația secundară*. Suma acestor procese alterative constituie *alterația totală* în procesul inflamator.

Alterația primară reprezintă modificările structurale și dereglările funcționale provocate nemijlocit de factorul nociv în locul acțiunii acestuia.

Alterația primară reprezintă mecanismul de declanșare (trigger) și inițiază debutul inflamației.

Alterația primară poartă mai frecvent caracter localizat, însă la pătrunderea masivă a factorului nociv în mediul intern pot surveni și leziuni generalizate (de ex., circulația în sânge a tripsinei și lipazei pancreatice în caz de pancreatită afectează concomitent întreg patul vascular și mai multe organe).

Alterația poate fi localizată la nivel molecular, subcelular, celular, cuprinde atât parenchimul organului (celulele specifice), cât și stroma – vasele sanguine și limfatice, structurile nervoase, structurile acelulare (substanța fundamentală a țesutului conjunctiv, fibrele elastice, colagenice).

Formele de exprimare a alterației primare pot fi: leziuni celulare, distrofii, necrobioza, necroza, dezorganizarea structurilor intercelulare, dezintegrarea structurilor nervoase, a vaselor sanguine și limfatice.

Evoluția procesului inflamator în faza inițială, declanșatoare depinde de volumul și caracterul alterației primare produsă de factorul cauzal. În funcție de specificul factorului etiologic mecanismul de dezvoltare și caracterul alterației primare este diferit.

1. Factorii mecanici provoacă leziuni mecanice ale elementelor structuralizate ale organismului, dezorganizează structura celulelor, organelor, țesuturilor, vaselor sanguine și limfatice, nervilor, țesutului conjunctiv (celule, fibre și substanța intercelulară) cu evoluția spre distrofie și necroză.

2. Factorii fizici modifică starea atomilor (ionizarea, formarea de izotopi radioactivi, pierderea sau acapararea de electroni – oxidarea sau reducerea), provoacă polarizarea celulei, disocierea moleculelor, electroliza, formarea de radicali liberi, denaturarea moleculelor complexe; ulterior aceste modificări la nivel atomic și molecular produc leziuni celulare, distrofii, necroză.

3. Factorii patogeni chimici interacționează cu substanțele chimice proprii ale organismului prin reacții de oxidare, reducere, neutralizare, substituție ș.a., formând substanțe noi, ceea ce dereglează homeostazia biochimică cu consecințele respective pentru celulele alterate și pentru organism.

4. Enzimele proteolitice exogene (sau enzimele digestive proprii pătrunse în mediul intern, de ex., în pancreatită) provoacă inflamația prin acțiunea lezantă directă asupra celulelor.

5. Substanțele ce conțin informație specifică (antigene heterogene din componența microorganismelor) la primul contact cu organismul inițiază reacții complexe nespecifice – activarea complementului pe cale nespecifică alternativă, a sistemului coagulant, fibrinolitic, caliceinic ș.a. Aceleași substanțe la contactul repetat cu organismul sensibilizat provoacă inflamații alergice. În unele cazuri substanțele proprii ale organismului devin antigene (autoantigene, autoalergene) și declanșează inflamația autoalergică.

6. Factorii patogeni biologici provoacă inflamația printr-un mecanism alterativ complex, care depinde de patogenitatea de specie și agresivitatea (virulența) individuală a microorganismului.

Agresivitatea este capacitatea microorganismelor de a se inocula în organism, de a se fixa, multiplica și de a se propaga. Deoarece majoritatea microorganismelor se referă la heterotrofi (consumă substanțe nutritive sintetizate de alt organism – cel al omului), toate procesele agresivității sunt însoțite de disimilarea organismului-gazdă.

Din factorii de agresivitate, prin intermediul cărora microorganismele produc alterație, fac parte:

a) enzimele bacteriene, prin intermediul cărora bacteriile scindează substanțele constituente ale macroorganismului până la compuși asimilabili (hialuronidaza depolimerizează acidul hialuronic până la tetra- și dimeri, elastaza și colagenaza dezintegrează fibrele respective, coagulaza și fibrinolizina scindează fibrina din coagulul sanguin, lecitinaza – fosfolipidele membranei celulare, ADN-aza – acidul dezoxiribonucleic, enzimele proteolitice, lipolitice, glicolitice – substratele respective;

b) agresinele – substanțele, care inhibă reacțiile protective ale gazdei (supresorii celulelor imunocompetente, inhibitorii fagocitozei, antifaginele, care inhibă activitatea bacteriofagilor ș.a.);

c) liganzii nespecfici de pe membrana microorganismului sau fragmentul constant al imunoglobulinelor (Fc) fixate specific pe membrana microorganismului conduce la activizarea complementului pe cale alternativă sau clasică cu toată avalanșa de reacții succesorii și distrucția celulelor prin acțiunea factorilor activi C7-C9 ai complementului; de menționat că complementul activat anihilează nu numai microorganisme, ci poate altera și celulele macroorganismului.

Or, indiferent de mecanismul patogen rezultatul acțiunii factorului etiologic al inflamației este alterarea celulelor parenchimului, a stromei organului – a țesutului conjunctiv (celule, fibre, substanța fundamentală), a structurilor nervoase, a vaselor sanguine și limfatice.

Alterarea are diferite forme morfofpatologice.

Astfel, alterarea celulară se manifestă prin diferite procese tipice: leziuni celulare, diverse forme de distrofie celulară (proteică, lipidică, hidrică), necrobioză (procesul reversibil de murire a celulei), necroză (necrobioza finalizată cu moartea celulei).

Alterarea structurilor acelulare se manifestă prin depolimerizarea acidului hialuronic din țesutul conjunctiv, intumescența fibrinoidă și mucoidă, dezorganizarea fibrelor elastice și colagenice.

Alterarea microvaselor este exprimată prin dereglarea integrității peretelui vascular, extravazarea lichidului intravascular, diapedeza eritrocitelor, hemoragii, dereglarea metabolismului transcipilar, dereglări microcirculatorii (stază capilară, sludge, tromboză, limfostază și coagularea intracapilară a limfei), dereglări reologice ș.a.

Alterația structurilor nervoase (receptori, terminațiuni aferente, fibre nervoase, neuroni intramurali) antrenează dereglări ale integrării nervoase a organismului (paralizia musculaturii netede a organelor și a vaselor sanguine, dereglări trofice, eliberarea locală a mediatorilor cu efectele respective).

Modificările structurale ale organului conduc și la dereglări funcționale.

Astfel, denaturarea moleculelor complexe este asociată de pierderea funcțiilor specifice sau, din contra, de activizarea nespecifică (de ex., factorul Haggemann); dezintegrarea organitelor celulare dereglează funcțiile specifice ale acestora (replicarea ADN în nucleu, sinteza de proteine în ribozomi, fosforilarea oxidativă în mitocondrii, transportul selectiv transmembrantar și menținerea homeostaziei intracelulare ș.a.). În consecință are loc dereglarea metabolismului – predominarea proceselor catabolice asupra celor anabolice, acumularea de produși metabolici intermediari (acid lactic, corpi cetonici, peptide, aminoacizi, amine biogene, cetoacizi, amoniac, acidul arahidonic și prostaglandine, acizi grași, produsele de peroxidare a lipidelor). Procesele catabolice se intensifică și din cauza eliberării din celulele alterate a enzimelor hidrolitice (proteolitice, glicolitice, lipolitice), care scindează proteinele, glucidele și lipidele proprii. O importanță deosebită are hialuronidaza, care depolimerizează glucozaminoglicanii substanței fundamentale a țesutului conjunctiv, ceea ce contribuie la expansia factorului patogen, extinderea alterației și a focarului inflamator.

Dereglările metabolice conduc la modificări fizico-chimice ale microecologiei tisulare în inflamație, care se manifestă prin H^+ -hiperionie (acidoză metabolică), hiperosmie și hiperonchie, hiperhidratarea țesuturilor, intumescență celulară, acumularea de ioni de potasiu.

Or, alterația primară este constituită din modificări biochimice, fizico-chimice, structurale și dereglări funcționale survenite drept consecință a acțiunii nemijlocite a factorului etiologic, care a inițiat inflamația.

Alterația secundară

Alterația primară, fiind primul efect al acțiunii factorului etiologic, este și primul factor patogenetic; acesta, în virtutea legilor despre relațiile de cauză și efect, devine cauză a efectelor ulterioare. Astfel, efectele alterației primare se transformă ulterior în cauze de ordinul doi, care rezultă efecte de ordinul doi; ultimele devin cauze de ordinul trei provocând efecte de ordinul trei etc., formând un lanț patogenetic lung și ramificat, care menține evoluția inflamației.

Printre efectele succesive declanșate de alterația primară sunt atât fenomene fiziologice (protective, compensatoare, reparative), cât și patologice. Totalitatea de fenomene patologice distructive declanșate de alterația primară se numește *alterație secundară*. Cauzele și mecanismele patogenetice ale alterației secundare sunt următoarele:

- 1) modificările fizico-chimice ale microecologiei în focarul inflamator – acidoza intercelulară, hiperconcentrația de ioni de potasiu, hiperosmia și hiperonchia, hiperhidratarea spațiului interstițial – provoacă modificări structurale și dereglări metabolice și funcționale la nivelul celulelor din zona inflamată (intumescența celulelor, distrofia, necrobioza și necroza);
- 2) neurotransmițătorii eliberați din structurile nervoase alterate (acetilcolina, noradrenalina) rezultă efectele respective vasculo-tisulare – conduc la spasmul vascular, dilatarea paralică și modificările respective hemodinamice, limfodinamice, histotrofice;
- 3) produsele metabolismului dereglat și substanțele cu activitate biologică – polipeptidele formate la acțiunea enzimelor proteolitice, aminele biogene

- (histamina, serotonina, tiramina) formate prin decarboxilarea aminoacizilor respectivi, peroxizii lipidici, acidul lactic – mediază efecte specifice vasogene;
- 4) produsele dezintegrării celulare – enzimele proteolitice, lipolitice, glicolitice, enzimele ciclului acizilor tricarbonici – provoacă scindarea substraturilor specifice;
 - 5) dereglările circulației sanguine în focarul inflamator (hiperemia arterială și venoasă, staza, tromboza) cu consecințe fiziopatologice – condiționează dereglările microcirculatorii, reologice, hiperpermeabilitatea vaselor, dereglări metabolice, trofice și funcționale.

Efectele alterative secundare se asociază la cele primare constituind alterația sumară. De menționat că deseori alterația secundară depășește volumul alterației primare provocate de acțiunea directă a factorului patogen.

15.3.2. Mediatorii inflamației

Deși diverse în debut, reacțiile inflamatorii provocate de diferiți factori etiologici evoluează ulterior pe o pistă patogenetică comună pentru toate cazurile. Aceasta se explică prin faptul că inflamația se desfășoară după scenariul genetic caracteristic pentru specia și individul concret. Astfel, după debutul procesului inflamator factorul etiologic este marginalizat, iar rolul decisiv îl joacă procesele autocatalitice sau reacțiile, care rezultă formarea de *mediatori ai inflamației* – factorii patogenetici principali.

Or, mediatorii inflamației prezintă numitorul comun biochimic al acțiunii diferiților factori etiologici, intermediarii dintre cauza inflamației și patogenia acesteia. Mediatorii inflamației în mare măsură estompează specificul etiologic al inflamației, atribuindu-i coloratură de specie și individuală.

În conformitate cu legea generală biologică, care stipulează că orice modificare în sistemul autoreglator este concomitent și inițiator al reacțiilor, care vizează restabilirea homeostaziei, alterația primară și secundară în focarul inflamator prezintă totodată și triggerul, care declanșează reacții fiziologice *de compensare, protecție și reparație* orientate spre înlăturarea factorului patogen și restabilirea homeostaziei structurale și funcționale. Mediatorii inflamației reprezintă veriga de legătură dintre alterația produsă de factorul patogen și răspunsul organismului la alterație. Anume mediatorii inflamației transformă acțiunile multiple și diverse ale numeroșilor factori patogeni într-o reacție universală, stereotipă, – inflamația.

Mediatorii inflamației sunt foarte numeroși și posedă acțiuni multiple, însă efectele finale ale acestora vizează următoarele obiective biologice strategice:

- protecția organului de acțiunea factorului nociv prin diminuarea acțiunii patogene și eliminarea acestuia din organism;
- delimitarea și izolarea focarului de alterație, preîntâmpinarea expansiei și generalizării;
- restabilirea structurilor alterate.

Aceste funcții nespecifice sunt efectuate de către celulele de origine mezenchimală, numărul cărora în organele parenchimotoase în condiții normale este limitat, dar care însă crește în inflamație.

Creșterea numărului de celule mezenchimale în focarul inflamator este asigurată de mai mulți mediatorii cu acțiune specifică, care provoacă:

- hiperemia arterială inflamatoare și aflusul abundent de sânge (și respectiv de celule sanguine) spre focarul inflamator;

- facilitarea pasajului celulelor sanguine din patul vascular în interstițiu prin mărirea permeabilității peretelui vaselor din focarul inflamator;
- activizarea pasajului celulelor din patul vascular în interstițiu de către substanțele chimiotactice formate în focarul inflamator;
- reținerea în focarul inflamator a celulelor emigrate din sânge asigurată de citokinele care inhibă migrația;
- stimularea proliferării celulelor emigrate și a celulelor rezidente a țesutului conjunctiv;
- stimularea proceselor reparative și regenerative în focarul inflamator asigurată de citokinele-factori de creștere.

Mediatorii inflamației prezintă atât substanțe active presintetizate și depozitate în rezervoare celulare, care se elimină imediat după acțiunea factorului nociv, cât și substanțe neactive, precursorii mediatorilor, care se activează în momentul acțiunii factorului nociv. De rând cu acestea mai există o categorie de mediatorii inflamatori – sisteme enzimatică, care, fiind activate în momentul acțiunii alterative a factorului nociv, sintetizează *de novo* substanțe biologic active.

Mediatorii inflamației pot fi clasificați în funcție de originea acestora și mecanismul lor de acțiune.

În funcție de origine mediatorii se clasifică în mediatorii *celulari* proveniți din diferite celule și mediatorii *plasmatici* proveniți din plasma sanguină.

Mediatorii celulari sunt substanțe biologic active originare din mastocite, bazofile, leucocite neutrofile și eozinofile, trombocite.

Imediat după alterarea produsă de factorul flogogen din fibrele nervoase ale sistemului nociceptiv se elimină o serie de neuropeptide (neuromediatorii ai inflamației), care exercită un puternic efect vasodilatator și induc expresia moleculelor de adeziune pe membrana endoteliocitelor și leucocitelor, contribuind astfel la marginalizarea și emigrarea acestora.

Mediatorii originari din *bazofile și mastocite* sunt histamina, heparina, triptaza, beta-glucozaminidaza, factorii chimiotactici ai neutrofilelor și eozinofilelor, leucotrienele, prostaglandinele, tromboxanul. Eliberarea mediatorilor din mastocite se produce la leziuni celulare nespecifice (mecanice, fizice, chimice), în reacțiile alergice de tip imediat prin interacțiunea cu IgE, de către factorii C_{3a} și C_{5a} la activarea complementului, de citokine (IL-1, IL-8).

Histamina este diamina formată la decarboxilarea histidinei, care dilată capilarele, contractă venulele, provocând hiperemie arterială, contractă și sferizează endoteliocitele, lărgind fisurile intercelulare și mărind permeabilitatea peretelui vascular, posedă chimiochineză – activația spontană nespecifică a locomoției leucocitelor și exercită efect chimiotactic specific pentru neutrofile, eozinofile, monocite, ceea ce duce la emigrarea și acumularea în focarul inflamator a acestor celule cu formarea de infiltrat celular.

Heparina – mucopolizaharid acid, principalul factor anticoagulant natural cu acțiune directă.

Triptaza – enzima, care activează pe cale alternativă complementul prin scindarea fragmentului C₃ cu formarea de fragmente C_{3b} și C_{3a} și reacțiile ulterioare până la activarea fragmentelor C₇, C₈ și C₉.

Beta-glucozaminidaza – scindează glucozaminele din substanța fundamentală a țesutului conjunctiv, mărind permeabilitatea matricei intercelulare.

Factorii chimiotactici ai neutrofilelor și eozinofilelor contribuie la emigrarea leucocitelor polimorfonucleare din patul vascular în focarul inflamator, unde acestea își exercită funcțiile lor specifice de fagocitoză și detoxicare.

În afară de mediatorii celulari enumerați, care sunt cu toții presintetizați, depozitați în granulele intracelulare și eliberați în formă activă în momentul acțiunii factorului patogen prin exocitoză cu degranularea celulelor, alți mediatorii celulari sunt sintetizați de aceleași mastocite și bazofile chiar în momentul stimulării de către factorul patogen sau produsele alterației celulare. Din aceștia fac parte *prostaglandinele, leucotrienele și interleukinele*.

Mecanismul sintezei acestor substanțe constă în următoarele. O serie de derivați ai acizilor grași polinesaturați (în special acidul arahidonic) numiți eucosanoide sunt prezenți în membrana celulară în componența fosfolipidelor membranare și prezintă «materia primă» pentru sinteza substanțelor biologice active. Astfel, enzimele lipolitice (fosfolipazele) desprind din glicerofosfolipidele membranare acidul arahidonic, pentru care ulterior sunt posibile două căi de metabolizare: prin acțiunea ciclooxigenazei și prin acțiunea 5-lipooxigenazei.

Ciclooxigenaza este o enzimă membranară, care formează din acidul arahidonic endoperoxizi instabili PGG_2 și PGH_2 , care, la rândul lor, derivă în compuși ciclici – prostaglandinele (PGE_2 , PGD_2 , PGF_2 alfa), prostaciclina (PGI_2) și tromboxanii (TxA și TxB) (Cifra indică numărul de legături duble ale catenelor laterale.).

Efectul biologic al prostaglandinelor constă în modificarea echilibrului nucleotidelor ciclice intracelulare (mesagerii secunzi) – adenzinmonofosfat ciclic (AMPc) și guanozinmonofosfat ciclic (GMPc). AMPc inhibă, iar GMPc activează procesele celulare – proliferarea celulară, producția limfokinelor, citoliza mediată celular, formarea rozetelor de către limfocitele B, sinteza anticorpilor, acțiunea asupra musculaturii netede, asupra plachetelor, leucocitelor. Astfel, PGE_2 , PGD_2 , PGF_2 -alfa exercită vasodilatație, PGF_2 -alfa și PGE_2 sunt uterotonice (stimulează musculatura netedă a uterului), PGE_2 produce bronhodilatare. Sub acțiunea *tromboxansintetazei* se formează tromboxani – TxA_2 și TxB_2 , care stimulează agregarea plachetară, posedă proprietăți chimiotactice și stimulează fagocitoza, stimulează sinteza ADN, ARN și a hexozaminei, stimulează fibroblaștii, posedă acțiune vaso- și bronhoconstrictoare.

Sub acțiunea *prostaciclinsintetazei* are loc sinteza prostaciclinei PGI_2 , care posedă efecte vasodilatatoare, permeabilizante, stimulează proliferarea fibroblaștilor, produce hiperalgie, este un antiagregant trombocitar.

Calea lipooxigenazică se efectuează de către *lipooxigenază* – enzima din citosol, care transformă acidul arahidonic în derivați hidroxiperoxizi, din care se formează leucotriene (LT) - LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 etc. Activitatea biologică a leucotrienelor este diversă: astfel LTB_4 posedă chimiotactism pentru leucocitele polimorfonucleare, complexul $LTC_4 + LTD_4$ reprezintă substanța cu acțiune lentă a anafilaxiei (SRS-A – slow-reacting substance of anaphylaxis), care provoacă bronhospasmul în reacțiile pseudoalergice. De menționat că efectul bronhoconstrictor al SRS-A depășește de mii de ori efectul histaminei și a PGF_2 -alfa și, în plus, este rezistent la antihistaminice.

Interleukinele (IL) fac parte din grupul citokinelor ($TNF\alpha$ – tumor necrosis factor, IL1, IL-6, IL-8) și sunt sintetizate de mastocite de rând cu alte celule – macrofagi, limfocite T, celule endoteliale. *Interleukina-1 (IL-1)* este un pirogen endogen, activează limfocitele T și secreția de «limfokine inflamatorii», stimulează producția IL-2 de către T-helperi, activează neutrofilele, are acțiune procoagulantă, sporește afinitatea endoteliului pentru polimorfonucleare (PMN) și suscită migrarea acestora, activează creșterea și diferențierea limfocitelor B, este o mitogenă fibroblastică, activează osteoclaștii.

Efecte finale ale mediatorilor mastocitari sunt:

- dilatarea arteriolelor, capilarelor și venulelor cu mărirea debitului sanguin și debitului leucocitar prin vasele organului inflammat;
- mărirea permeabilității peretelui vascular, care facilitează diapedeza transvasculară a leucocitelor;
- chimiochineza și chemotactismul, care stimulează locomoția leucocitelor și migrația acestora în focarul inflamator;
- agregarea trombocitelor, hemo- și limfocoagularea, hemostaza și limfostaza cu micșorarea efluxului sanguin și limfatic din focarul inflamator și minimizarea pericolului diseminării factorului patogen în afara focarului inflamator;
- imobilizarea și reținerea leucocitelor emigrate în focarul inflamator, unde acestea efectuează fagocitoza;
- stimularea proliferării celulelor de origine mezenchimală în focarul inflamator.

Mediatorii originali din *leucocitele neutrofile* sunt enzimele lizozomale și produșii bactericizi formați pe căile oxigendependente și oxigenindependente și care realizează devitalizarea intracelulară a microbilor .

Din enzimele lizozomale leucocitare fac parte: enzimele glicolitice – glucozaminidaza, galactozidaza, glucozidaza, glucuronidaza, fucozidaza, hialuronidaza, lizozimul, neuraminidaza; enzimele proteolitice – arilamidaza, cathepsinele, collagenaza, elastazele, histonazele, enzima chimotripsine-like, renina, activatorul plasminogenului; enzimele lipolitice – lipazele acide, colesterolesteraza, glucocerebrozidaza, fosfolipaza A₁ și A₂, nucleotidazele (ARN-aza și ADN-aza); diverse enzime – fosfataza acidă, mieloperoxidaza, peroxidazele, fosfodiesterazele.

Produșii bactericizi *oxigendependenți* se formează în fagocite la activarea procesului intracelular de reducere a oxigenului molecular de către nicotinamidnucleotidul și nicotinamidnucleotidfosfatul redus – NADH și NADPH. În urma reacției se formează anionul superoxid (O₂⁻), peroxidul de hidrogen (H₂O₂), oxigenul singlet (¹O₂), radicalul hidroxil (OH⁻), halogenații (OCl⁻). Aceste produse posedă nu numai activitate bactericidă, ci și acțiune alterativă nespecifică asupra celulelor.

Din produșii bactericizi *oxigenindependenți* o importanță majoră au enzimele lizozomale, proteinele cationice, care alterează membrana celulelor microorganismului, lizozimul (muramidaza), care scindează acidul muramic din componența mucoproteinelor peretelui celulei microbiene, lactoferina, care asociază fierul necesar pentru activitatea vitală a microorganismelor, exercitând astfel efect bacteriostatic.

Mediatorii inflamației proveniți din *leucocitele eozinofile* reprezintă atât produsele oxigendependente, comune cu cele ale neutrofilelor, cât și mediatorii specifici. Mediatorii eozinofilici includ:

- proteinele cationice și proteina bazică principală cu acțiune directă antiparazitară;
- peroxidaza (scindează peroxidul de oxigen până la apă și oxigen atomar, iar în prezența halogenilor formează OCl⁻);
- histaminaza (efectuează dezaminarea oxidativă a histaminei), arilsulfataza (inactivează leucotrienele);
- fosfolipaza D (inactivează factorul activator al trombocitelor);
- substanța perforina (formează canale în membrana celulară și produce liza celulei microbiene sau parazitare similar cu acțiunea complexului C₅-C₉ al complementului activat);
- receptorii pentru C_{3b}, prin intermediul cărora eozinofilele se fixează de complementul asociat de paraziții pluricelulari, eliberând proteine cationice, proteina bazică principală și perforina, și astfel nimicind parazitul.

Mediatorul principal *trombocitar* este serotonina depozitată și eliberată la agregarea acestora. Serotonina este o monoamină, care provoacă spasmul arteriolelor și al musculaturii netede din organele interne, mărește permeabilitatea vaselor.

Mediatorii *limfocitari* sunt secretați de către limfocitele sensibilizate de antigen și poartă denumirea generică de *limfokine*. Din acestea fac parte:

- factorul mitogen, care stimulează în mod nespecific proliferarea limfocitelor nesensibilizate de antigen;
- factorul hiperpermeabilității peretelui vascular;
- limfocitotoxina, care posedă activitate citotoxică directă;
- factorul chimiotactic, care contribuie la emigrarea limfocitelor din patul vascular în focarul inflamator;
- factorul inhibitor al emigrației macrofagilor, care imobilizează macrofagii emigrați în țesuturi și-i fixează în focarul inflamator.

Din mediatorii celulelor *sistemului endocrin difuz* (sistemul APUD) fac parte catecolaminele, serotonina, oligopeptidele (substanța P, VIP, colecistochinina etc.).

Mediatorii umorali ai inflamației provin din lichidele mediului intern, unde preexistă în formă de predecesori inactivi.

Sistemul complementului. În procesul inflamator complementul poate fi activat pe cale nespecifică alternativă de către microorganism la primul contact cu macroorganismul sau pe cale specifică clasică prin intermediul complexelor imune la contactul repetat cu macroorganismul imunizat. În urma activării complementului se formează substanțe biologic active cu un spectru larg de efecte – vasogene, chimiotactice, activatori de alte celule și substanțe biologic active.

În procesul activizării sistemului complementului se formează următoarele substanțe biologic active cu rol de mediatori inflamatori:

- C_{1q} – se leagă de IgG și IgM în reacțiile imune, participând la activarea specifică a complementului pe cale clasică;
- C₂ – kinina C₂ crește permeabilitatea vasculară și produce edem;
- C_{3a}, C_{5a} – anafilatoxine, degranulează mastocitele, eliberează histamina și enzimele lizozomale din mastocite, produce contracție musculară, crește permeabilitatea vaselor, opsonizează bacteriile,;
- C_{3b} – amplifică prin feed-back pozitiv activarea complementului pe cale alternativă nespecifică, posedă citotoxicitate dependentă de anticorpi, provoacă aderența imună, opsonizarea microorganismelor, ceea ce facilitează fagocitoza de către macrofagele, care au pe membrana lor receptori pentru C₃, stimulează producția limfokinelor de către limfocitele B;
- C_{3b} – stabilizează properdina;
- C_{4a} – anafilatoxină slabă;
- C_{4b} – provoacă aderența imună și declanșează fagocitoza;
- C_{5b} – opsonizează fungii, inițiază distrugerea membranelor celulelor parazitare;
- C₆ – inițiază coagularea sângelui;
- C_{5-C8} – fragmentele C_{5-C8} activate polimerizează fragmentul C₉ cu formarea complexului de atac al membranei – structuri tubulare, care se inserează în membrana celulei-țintă formând pori transmembranari permeabili pentru ioni și apă cu citoliza osmotică.

O importanță deosebită are reacția de activare a complementului pe cale clasică în reacțiile autoalergice (inflamație autoalergică), în lupusul eritematos sistemic, glomerulonefrită cronică cu depunerea complexelor imune în membrana bazală a glomerulului renal, în boala serului, în imunovascularite și alte boli alergice de tip citotoxic.

Factorul de contact Hageman (factorul XII al sistemului hemocoagulant) se activează la contactul acestuia cu orice suprafață necongruentă – cu colagenul denudat, membrana bazală, complexe imune. Factorul Hageman activat provoacă, la rândul său, trei efecte importante – activează sistemul hemocoagulant, sistemul fibrinolitic și sistemul kininogenetic.

Activarea sistemului hemocoagulant rezultă în finală formarea de trombină, fibrină și coagularea sângelui.

Sistemul fibrinolitic în plasma sanguină este reprezentat prin precursorul plasminei – plasminogena, care poate fi activată de streptokinaza bacterială, urokinaza sintetizată de rinichi, tripsina plasmatică, trombină. În mod fiziologic activator al fibrinolizei este factorul Hageman format în focarul inflamator.

Rezultatul activării sistemului fibrinolitic este depolimerizarea fibrinei și dezintegrarea trombului. Sistemul kininelor plasmatică include substanțe cu masa moleculară mică (kinine), principală fiind bradikinina. Există două sisteme de kininogeneză – I și II. Primul sistem este reprezentat prin kininogenul plasmatic I (alfa-globulina plasmatică). Factorul Hageman activ transformă prekalicreina plasmei în calicreină, iar aceasta din urmă transformă bradikininogena în bradikinină. Al doilea sistem de kininogeneză este reprezentat prin kininogenul II feric, activarea căruia de către factorul Hageman activ formează bradikinina prin sistemul plasminogen – plasmină. Bradikinina formată în focarul inflamator dilată vasele sanguine, accelerează hemodinamica și debitul sanguin, provoacă senzația de durere (probabil, prin intermediul serotoninei), contractă musculatura netedă a organelor interne, provoacă hipotensiune arterială sistemică, accelerează respirația externă. Kininogeneza mai poate fi inițiată și de bacterii, de traumatizarea țesuturilor, de asemenea în pancreatita cu hipertripsinemie, în stadiile tardive ale inflamației.

Or, în urma acțiunii factorului flogogen în țesutul alterat are loc eliberarea, sinteza și activizarea mediatorilor inflamatori, care declanșează procesele ulterioare din focarul inflamator: reacțiile vasculare, reacțiile celulare mezenchimale, regenerarea.

15.3.3. Reacțiile vasculare în procesul inflamator

Sub acțiunea mediatorilor enumerați mai sus în focarul inflamator se dezvoltă succesiv o serie de reacții vasculare, care se succed unele pe altele, cu o manifestare maximă în anumite perioade ale procesului inflamator. De la reacțiile vasculare derivă alte multiple fenomene inflamatorii cu semnificație protectivă și reparativă, dar și cu acțiune alterativă.

Din reacțiile vasculare inflamatorii și fenomenele asociate fac parte: ischemia, hiperemia arterială, hiperemia venoasă, staza, hiperpermeabilitatea vaselor, exudația, agregarea intravasculară a celulelor sanguine, tromboza, limfostaza, diapedeza și emigrarea leucocitelor.

Ischemia prezintă o reacție vasculară de scurtă durată (uneori lipsește), care apare imediat după acțiunea factorului flogogen și este consecință a acțiunii directe a factorului nociv sau a eliberării mediatorilor vasoconstrictori (noradrenalina) din structurile nervoase distruse. Din cauza duratei scurte nu are importanță esențială pentru evoluția inflamației.

Hiperemia arterială se instalează imediat în urma ischemiei, este limitată de arealul țesutului inflamator și are importanță crucială în geneza reacțiilor vasculare și tisulare ulterioare. Hiperemia arterială inflamatorie este cauzată de mediatorii infla-

mației (histamina, anafilatoxinele – C_{3a}, C_{4a}, C_{5a}, bradikina, serotonina, prostaglandina PGE₂).

Manifestările caracteristice pentru hiperemia arterială inflamatorie, similare cu cele din alte forme de hiperemie arterială, constă în umplerea excesivă cu sânge a arteriolelor, capilarelor și venulelor țesutului inflammat, mărirea debitului sanguin prin țesut, efectele metabolice asociate (oxigenarea abundentă, intensificarea metabolismului). Exteriorizarea este de asemenea analoagă cu orice hiperemie arterială: roșeața, creșterea temperaturii locale, creșterea în volum a țesutului.

Importanța biologică a hiperemiei arteriale inflamatoare este preponderent benefică. Debitul sanguin crescut asigură țesutului inflammat condiții optime trofice, ceea ce mărește rezistența la acțiunea factorului patogen și creează premise pentru procesele reparative. Un alt efect benefic al hiperemiei arteriale este aflusul abundent și acumularea în vasele țesutului inflammat a leucocitelor sanguine, care ulterior vor rezulta eliberarea de mediatori ai inflamației, fagocitoza, infiltrația celulară, proliferarea și regenerarea. De rând cu efectele favorabile, hiperemia arterială poate avea și consecințe nefavorabile, exprimate prin hemoragii din vasele dilatate, răspândirea din focarul inflamator în organism a substanțelor biologice active și toxice cu efecte generalizate, diseminarea germenului patogen și apariția focarelor inflamatoare secundare.

Specificul hiperemiei arteriale inflamatoare, comparativ cu alte forme neinflamatorii, este caracterul paralic (vasele nu reacționează la stimulenții vasoconstrictori) și persistent (din cauza formării incontinue a mediatorilor vasele sunt menținute permanent în stare de dilatare). Areactivitatea vaselor sanguine la stimulii vasoconstrictori se mai explică și prin acidoza tisulară și excesul de potasiu. A treia particularitate constă în faptul că hiperemia arterială inflamatorie este însoțită de mărirea rezistenței fluxului sanguin și de hiperpermeabilitatea peretelui vascular.

Creșterea rezistenței în vasele focarului inflamator se explică prin hemoconcentrație și mărirea vâscozității sângelui din cauza extravazării lichidului intravascular (exsudarea), prin dereglarea microcirculației cauzate de adeziunea și agregarea celulelor sanguine, prin dereglări reologice, tromboză, tumefierea și incongruența endoteliului cu îngustarea lumenului vascular, creșterea presiunii mecanice în țesut consecutiv edemului cu compresia vaselor sanguine (capilare, venule). Toți factorii enumerați conduc la încetinirea progresivă a vitezei hemocirculației încă la etapa hiperemiei arteriale.

Hiperpermeabilitatea vaselor modulului microcirculator (arteriole, capilare, venule) este o trăsătură specifică pentru hiperemia arterială inflamatoare și persistă de la început și până la rezoluția procesului. Cauza acestui fenomen este acțiunea mediatorilor inflamatori, iar mecanismul constă în activizarea aparatului contractil al endoteliocitelor, contracția și sferizarea acestora, lărgirea fisurilor interendoteliale cu filtrația abundentă a lichidului intravascular și a substanțelor macromoleculare și transportul lichidului intravascular în interstițiu prin pinocitoză și veziculație. De menționat că pe parcursul inflamației membrana bazală a peretelui vascular își păstrează integritatea.

Or, reacția endoteliocitelor are efect triplu: hiperpermeabilitatea și extravazarea lichidului prin spațiile intercelulare, extravazarea lichidului prin transport transendotelial (pinocitoza și veziculația) și încetinirea fluxului sanguin. Reacțiile endoteliului persistă pe tot parcursul procesului inflamator.

Importanța hiperemiei arteriale inflamatoare constă în hiperperfuzia organului inflammat, aportul abundent de substanțe nutritive și oxigen cu eliminarea concomitentă a cataboliților și produselor de dezintegrare celulară și activitate vitală microbiană. O

importanță deosebită constituie afluxul abundent cu sânge al leucocitelor, care ulterior vor emigra în focarul inflamator.

Hiperemia venoasă inflamatoare rezultă din evoluția hiperemiei arteriale. O atare transformare are mai multe cauze:

- factorii endoteliali – sferizarea endoteliocitelor și îngustarea lumenului vaselor, incongruența endoteliului, micșorarea sarcinii negative a endoteliului, ceea ce contribuie la alipirea de acesta a celulelor sanguine;
- factorii plasmatici, care rezultă din extravazarea lichidului – hemoconcentrația și mărirea indicelui hematocritic, mărirea vâscozității sângelui și a rezistenței hemocirculației;
- factorii reologici – la acțiunea mediatorilor inflamației (tromboxanii) are loc agregarea trombocitelor și eritrocitelor, coagularea sângelui și tromboza (factorul Hageman activ);
- factorii extravasculari – edemațierea țesutului ca rezultat al extravazării duce la compresia vaselor sanguine și limfatice, ceea ce provoacă hemostaza și limfostaza.

Manifestările hiperemiei venoase sunt îngreunarea refluxului sângelui, supraumplerea cu sânge a venulelor, încetinirea fluxului sanguin, hipoxia, reducerea proceselor oxidative și intensificarea celor anaerobe, hipotroficitatea, reducerea potențialului protectiv și reparativ al țesutului, hipercapnia, acidoza metabolică, edemul.

Prestaza și staza sanguină sunt rezultatul evoluției hiperemiei venoase și au patogenie mixtă – staza venoasă și staza capilară. La etapa de prestază se observă mișcări pulsatile și pendulare ale sângelui în capilare, iar în stază – oprirea hemocirculației în capilare, postcapilare și venule. Staza, care persistă mult timp, rezultă agregarea intravasculară a celulelor sanguine, tromboza, microhemoragii, dereglări metabolice hipoxice, leziuni celulare hipoxice și acidotice, distrofii și necroză.

Importanța biologică a hiperemiei venoase, prestazei și stazei constă în crearea condițiilor necesare pentru ieșirea din vas și acumularea în focarul inflamator a substanțelor biologice active și a celulelor sanguine. Concomitent cu aceasta, staza sanguină și limfostaza reduc drenajul pe cale hematogenă și astfel izolează focarul inflamator, preîntâmpinând generalizarea procesului inflamator.

Consecințele negative constau în deteriorarea trofice tisulare și extinderea și aprofundarea alterației secundare.

Agregarea intravasculară a celulelor sanguine este inițiată de tromboxanele, care contribuie la agregarea trombocitelor, de modificările fizico-chimice ale trombocitelor și eritrocitelor (alipirea moleculelor de proteine la membranele celulare, de micșorarea sarcinii negative sau inversarea sarcinii celulelor condiționată de micșorarea raportului albumine/globuline în plasma sanguină), de concentrația sângelui, încetinirea hemodinamicii. În consecință deteriorarea capacităților reologice ale sângelui dereglează și mai mult circulația sanguină.

Tromboza intravasculară este favorizată de agregarea intravasculară a eritrocitelor și inițiată nemijlocit de agregarea trombocitelor și activarea factorului Hageman sau de activarea complementului. Consecințele trombozei sunt dereglările ireversibile ale circulației (staza) cu efecte metabolice și trofice, care ajung până la necroza țesutului alimentat de vasul obturat.

Limfostaza este condiționată de compresia mecanică a vaselor limfatice, de blocul drenajului limfei și de coagularea limfei – proces identic cu coagularea sângelui. La fel ca și hemostaza, limfostaza pe lângă efectele negative are și o importanță biologi-

că pozitivă – blocul drenajului limfatic din țesutul inflammat împiedică diseminarea germeului patogen din focarul inflamator în tot organismul.

Efectele finale ale reacțiilor vasculare sunt acumularea în focarul inflamator al celulelor de origine mezenchimală cu funcție protectivă, trofică și reparativă, localizarea procesului inflamator și reducerea riscului diseminării factorului patogen.

15.3.4. Exsudația în focarul inflamator

Exsudația (edemul inflamator) reprezintă extravazarea lichidului intravascular în spațiile interstițiale sau în cavitățile seroase.

Factorii exsudației sunt multipli:

1) mărirea presiunii hidrostatice a sângelui în capilare, postcapilare și venule ca rezultat al hiperemiei venoase și stazei, ceea ce conduce la intensificarea procesului de filtrație în sectorul proximal al vaselor metabolice și concomitent împiedică resorbția (intravazarea) lichidului interstițial în sectorul distal microcirculator; în condiții de limfostază rezultatul final este retenția excesului de lichid în interstițiu (edemul);

2) hiperpermeabilitatea peretelui vascular, care rezultă pasajul pasiv și transportul transendotelial al lichidului prin pinocitoză și veziculație, ieșirea din vas a substanțelor macromoleculare și transportul paralel al apei;

3) hiperonchia în spațiul interstițial creată de proteinele extravazate și de fragmentarea substanțelor polimere;

4) hiperosmia în spațiul interstițial condiționată de creșterea concentrației substanțelor micromoleculare în lichidul interstițial;

5) mărirea capacităților hidrofile ale coloizilor intercelulari (în special a glucozaminoglicanilor) ca rezultat al acidozei tisulare, ceea ce rezultă acumularea excesivă de apă.

Compoziția exsudatului depinde de specificul factorului flogogen și de gradul de alterare al peretelui vascular. Astfel și în normă în vasele metabolice are loc filtrația lichidului intravascular (extravazarea) și resorbția lichidului interstițial (intravazarea); de menționat că aceste două procese se desfășoară cu o mică predominare a filtrației față de resorbție, diferența de volum constituind limfa, ce se scurge prin vasele limfatice. În hiperemia venoasă simplă (neinflamatoare) are loc doar o predominare considerabilă a filtrației față de reabsorbție – *transsudarea*, fără de alterarea esențială a vaselor, din care cauză și compoziția transsudatului rămâne aproape aceeași, ca și a lichidului interstițial format în condiții obișnuite.

În hiperemia inflamatoare compoziția extravazatului numit *exsudat* diferă de cea a transsudatului:

- conține mai mult de 2% proteine, acestea fiind cu masa moleculară mare (globuline, fibrinogen);
- conține celule (eritrocite, trombocite, leucocite);
- în caz de inflamație infecțioasă exsudatul este septic – conține germeul patogen și produșii vitali ai acestuia (toxine, enzime, antigene).

În funcție de compoziția exsudatului deosebim câteva forme: exsudat seros, fibrinos, hemoragic, purulent, putrid.

Exsudatul seros conține până la 3% proteine cu masa moleculară mică (predominant albumine), puține leucocite neutrofile, ceea ce determină și proprietățile

fizice ale acestui exsudat – vâscozitatea mică (consistență apoasă), fluid (se scurge ușor), aproape transparent. Se întâlnește frecvent la inflamația foitelor seroase (de ex., peritonită, pericardită, pleurită), de unde și denumirea de exsudat seros.

Exsudatul fibrinos conține proteine cu masa moleculară mare (globuline) și fibrinogen, ultimul fiind transformat în fibrină, ceea ce provoacă coagularea exsudatului, are consistența gelatinoasă, se fixează pe structurile tisulare, împiedică drenajul (de ex., în pericardita fibrinoasă adezivă).

Exsudatul hemoragic se formează la mărirea exagerată a permeabilității vaselor, conține eritrocite ieșite din vase prin diapedeză, care atribuie exsudatului aspectul caracteristic.

Exsudatul purulent conține un număr mare de leucocite neutrofile moarte și degenerate, care au efectuat fagocitoza (corpusculi purulenți), un număr mare de microorganisme moarte și vii, produsele activității vitale a acestora (endo- și exotoxine, antigene), produsele descompunerii țesuturilor proprii alterate (enzime lizozomale, ioni de potasiu, hidrogen) ș.a.

Importanța biologică a exsudatului nu este univocă: pe de o parte exsudatul conține mediatori inflamatori, care întrețin inflamația, factori protectivi specifici și nespecifici (anticorpi, fagociți, limfocite sensibilizate, complement, lizozim), iar pe de altă parte exsudatul conține enzime proteolitice, fragmente de complement activat, factorul Hageman, care provoacă alterația secundară a țesuturilor.

15.3.5. Emigrarea leucocitelor în focarul inflamator. Fagocitoza

Emigrarea leucocitelor reprezintă ieșirea acestora din patul vascular în spațiul interstițial. Acest fenomen nu este specific doar pentru inflamație, ci reprezintă un proces fiziologic de recirculație a leucocitelor întru realizarea funcțiilor lor protective pe traseul următor: **lumenul vaselor sanguine ⇒ interstițiul ⇒ limfa și ganglionii limfatici ⇒ vasele sanguine**. Particularitatea esențială a inflamației este faptul că celulele emigrate sunt reținute în interstițiul țesutului inflammat, acumulându-se aici în număr considerabil, unde își exercită funcțiile lor specifice. Or, în inflamație are loc nu numai emigrarea leucocitelor, ci și fixarea în interstițiu și activizarea lor. Aceste reacții sunt realizate prin diferite mecanisme specifice.

Chimiotactismul (*chemei* – chimie, *taxis* – tropism) este forța motrică, care suscită emigrarea leucocitelor sanguine și deplasarea acestora în focarul inflamator. Cauza accelerării și intensificării procesului de emigrare a leucocitelor din patul vascular în interstițiu sunt mediatorii din focarul inflamator – substanțele chimiotactice de origine celulară, umorală și microbială.

Din substanțele chimiotactice celulare fac parte: factorul chimiotactic al neutrofilelor și factorul chimiotactic al eozinofilelor eliberați de mastocite, histamina, enzimele lizozomale, limfokinele, glicogenul eliberat de neutrofile, prostaglandinele, tromboxanele, leucotrienele, proteinele cationice, citokinele (factorul necrozogen tumoral, interleukinele).

Din substanțele chimiotactice umorale fac parte fragmentele complementului activat C_{3a}, C_{4a}, C_{5a}, plasmă, fibrinopeptizii D și E, fibrina.

Substanțele chimiotactice bacteriene sunt endotoxinele bacteriene, glucidele, glicolipeptidele, nucleoproteinele, polipeptidele, aminoacizii.

Cel mai bine studiat este procesul de emigrare a leucocitelor neutrofile, care decurge în câteva etape consecutive.

Emigrarea leucocitelor începe cu *marginafia* – din stratul axial al torentului sanguin intravascular neutrofilele se deplasează spre peretele vascular, ocupând poziția marginală, parietală.

Celulele marginalizate aderă la endoteliul vascular datorită modificării proprietăților colante ale endoteliului prin expresia pe suprafața membranei endoteliocitelor a moleculelor adezive (P- și E-selectine și ICAM – intercell adhesion molecule), hiperproducția de ciment intercelular, depunerea pe endoteliu a unui strat colant de fibrină, modificarea mucopolizaharidelor din peretele vascular, diminuarea electronegativității peretelui vascular din cauza epuizării heparinei mastocitare, expresia moleculelor de adeziune cu creșterea adezivității neutrofilelor. Aderarea se efectuează prin punțile de calciu.

Leucocitele aderate interacționează cu endoteliul și formează pseudopodii, cu care se infiltrează în fisurile interendoteliale formate anterior prin sfericizarea endoteliocitelor, ajungând astfel până la membrana bazală.

Mecanismul de penetrare a membranei bazale constă în secreția de către leucocite a enzimelor (hialuronidaza, colagenaza, elastaza), care transformă substanța fundamentală din gel în stare de soluție coloidală, degradează colagenul și fibrele elastice, formând breșe, prin care traversează membrana bazală.

Tumefierea și «lichefierea» endoteliului inițiate de leucocite contribuie și la ieșirea altor celule sanguine, de ex., a eritrocitelor.

Leucocitul ieșit din vas în spațiul interstițial se deplasează activ în centrul focarului sub acțiunea substanțelor chimiochinetică și chimiotactice.

În procesul inflamator se observă o anumită succesivitate în emigrarea leucocitelor: granulocitele – monocitele – limfocitele. Emigrarea leucocitelor reprezintă un proces selectiv, dependentă de natura și concentrația chimioatracanților în focarul inflamator și de gradul de expresie pe membrana leucocitelor a receptorilor pentru chimioatracanții respectivi. Din această cauză compoziția celulară a exsudatului nu este aceeași în toate cazurile, fiind în relație cu factorul patogen și caracterul inflamației. Astfel, în inflamația provocată de coci emigrează preponderent neutrofilele, rezultând formarea puroiului (de ex., în inflamație purulentă provocată de cocci piogeni). Invaziile parazitare se caracterizează prin emigrarea preponderentă a eozinofilelor, care realizează imunitatea nespecifică antiparazitară. În infecțiile cronice provocate de germeni patogeni, care conțin antigene timus dependente și care se pot multiplica în interiorul macrofagilor, emigrează predominant limfocitele și monocitele – efectori ai reacției imune celulare (de ex., în tuberculoză, bruceloză, lepră ș.a.).

Leucocitele emigrate în focarul inflamator efectuează aici protecția nespecifică, fagocitoza, reacții imune specifice.

Fagocitoza reprezintă procesul de înglobare și digerare intracelulară a particulelor străine. Ea este efectuată de două clase de leucocite – leucocitele polimorfonucleare (neutrofilele, care fagocitează microorganisme) și eozinofilele, care fagocitează complexii antigen-anticorp), numite de asemenea microfagi și de leucocitele mononucleare (macrofagii), care fagocitează bacterii și protozoare apte să supraviețuiască în macrofagi.

La primul contact cu un microorganism are loc *fagocitoza naturală*, nespecifică prin interacțiunea antigenelor de pe suprafața microorganismului cu receptorii de pe membrana fagocitului, ceea ce și inițiază înglobarea germenului patogen. Paralel cu digerarea intracelulară a antigenelor heterogene are loc declanșarea reacțiilor imune specifice contra agentului infecțios – reacții imune de tip umoral (sinteza de anticorpi specifici) sau de tip celular (sensibilizarea limfocitelor).

La pătrunderea repetată a aceluiași microorganism în macroorganismul, care posedă deja imunitate umorală specifică microorganismul fixează pe membrana sa anticorpii specifici (de ex., IgG), dar concomitent și complementul, care este în același timp activat cu formarea factorului activ C_{3b} . Acest proces este denumit opsonizare. Complexul format din microorganism + anticorp + C_{3b} se asociază de receptorii pentru Fc și C_{3b} al macrofagilor și este fagocitat de aceștia.

Procesul fagocitozei parcurge câteva stadii fiecare cu mecanisme specifice și nespecifice: apropierea, adghezia, înglobarea, digerarea intracelulară și exocitoza (extruzia reziduurilor nedigerate).

Apropierea fagocitului de obiectul fagocitozei se efectuează prin chimiochineza nespecifică și chimiotactismul specific (factorii chimiotactici ai neutrofilelor și eozinofilelor, complementul activat, histamină, endotoxine). Acțiunea specifică a substanțelor chimiotactice constă în micșorarea tensiunii superficiale a porțiunii de membrană a fagocitului, orientate spre microorganism (unde concentrația factorilor chimiotactici este mai mare), activarea actinei miozinei din citoplasma fagocitului, ceea ce inițiază deplasarea activă a acestuia.

Adghezia (alipirea) microorganismului de membrana fagocitului se efectuează fie în baza mecanismelor nespecifice (surplusul de ioni pozitivi în focarul inflamator, mărirea hidrofiliei coloizilor tisulari), fie în baza mecanismelor specifice (interacțiunea dintre microorganismul opsonizat de anticorpi specifici și complementul activat cu receptorii respectivi de pe membrana fagocitului).

Adghezia activează membrana fagocitului, iar ulterior și sistemul actin-miozinic, ceea ce induce formarea de pseudopodii; interacțiunea consecutivă a receptorilor de pe membrana fagocitului cu microorganismul conduce la învelirea acestuia cu un fragment de membrană și înglobarea în citoplasma fagocitului, formând fagosomul – corpul fagocitat învăluit de un fragment de membrană a fagocitului. În interiorul citoplasmei fagocitului fagosomul se contopește cu granulele intracelulare ale fagocitului, formând o structură nouă – fagolizozomul. În interiorul fagolizozomului germenul patogen este devitalizat și anihilat prin mecanisme oxigendependente (O_2^- , 1O_2 , OH^\cdot , Cl^\cdot , OCl^\cdot) sau oxigenindependente (proteinele cationice, acidoza, lizozimul enzimele proteolitice). În finala acestei etape reziduurile indegradabile ale microorganismului sunt exocitate.

În infecțiile cronice specifice (de ex., tuberculoză) inflamația capătă un caracter imun și este însoțită de proliferarea structurilor mezenchimale cu formarea granulomului, care are o evoluție îndelungată recidivantă. În aceste forme de inflamație în focarul inflamator emigrează și se acumulează macrofagele, care efectuează fagocitoza și limfocitele T. Limfocitele T exercită acțiune dublă. La primul contact exercită acțiune directă citotoxică asupra microorganismului (sau asupra macrofagelor, care au înglobat microorganismele) prin intermediul limfotoxinelor și enzimelor lizozomale. La contactul repetat cu același microorganism limfocitele T sensibilizate asigură reacții protective specifice – imunitate celulară. Aceeași compoziție celulară cu predominarea limfocitelor are și exsudatul în inflamația alergică.

În inflamațiile provocate de paraziți de dimensiuni mari, care nu pot fi fagocitați, însă care pot asocia și activa în mod nespecific complementul cu formarea fragmentului activ C_{3b} (opsonizarea parazitului) emigrează eozinofilele, care au pe membrana lor receptori pentru fragmentul C_{3b} al complementului și astfel se fixează de suprafața parazitului opsonizat. În consecință eozinofilele distrug parazitul prin intermediul proteinelor cationice, a perforinei – o proteină asemănătoare cu perforina

kilerilor naturali (NK) și cu fragmentul C₉ al complementului, sau prin mecanisme oxigendependente.

15.4. Proliferarea și regenerarea în focarul inflamator

Etapa a treia a procesului inflamator include proliferarea și restabilirea integrității structurilor inflamate prin regenerare. Proliferarea reprezintă multiplicarea și acumularea în focarul inflamator a celulelor de origine mezenchimală. Proliferarea se efectuează din câteva surse celulare. Una din sursele celulare sunt celulele stem hematopoietice, care emigrează din sânge și care dau naștere la un număr mare de monocite, ce fagocitează nu numai microorganismele, ci și celulele proprii moarte. La celulele provenite din diferențierea și proliferarea celulelor stem se asociază și cele emigrate din patul vascular – monocite, limfocitele T și B, plasmocitele. Concomitent în focarul inflamator proliferază și fibroblaștii locali, celulele cambiale epiteliale. Fibroblaștii în focarul inflamator sintetizează glucozaminoglicanii din componența substanței fundamentale, formează fibrele țesutului conjunctiv (colagenice și elastice), iar mai apoi se maturizează până la fibrocite – astfel se formează țesutul conjunctiv.

Reglarea proliferării se efectuează de către substanțe specifice numite keiloni (glicoproteide cu M.m. = 40.000, care sunt sintetizate de celulele epiteliale mature). Funcția keilonilor constă în inhibiția mitozei celulare. Funcționarea sistemului reglator cu keiloni se efectuează prin mecanismul de autoreglare cu feed-back negativ. În cazul, în care alterația micșorează numărul de celule mature în focarul inflamator (deficitul de structură), se micșorează respectiv și cantitatea de keiloni sintetizați de acestea, ceea ce deblochează mitoză celulară și astfel este inițiată proliferarea inflamatorie. Pe măsură ce în urma mitozei crește numărul de celule, proporțional crește și concentrația keilonilor sintetizați de acestea. La restabilirea populației normale de celule (homeostazia structurală) keilonii inactivează enzimele participante la reduplicația ADN și mitoză se inhibă.

Regenerarea este procesul de restabilire a integrității structurilor alterate în focarul inflamator (regenerarea) și se găsește în dependență directă de volumul distrucțiilor și de capacitățile regenerative ale organului inflamator. În funcție de aceste condiții restabilirea poate fi completă sau incompletă.

În organele cu potențial regenerativ mare are loc restabilirea completă a tuturor structurilor alterate ale organului (atât specifice cât și nespecifice) – *regenerarea completă, restituția*.

În organele cu potențial regenerativ redus în combinație cu volumul mare al distrucției este imposibilă restabilirea completă a structurilor alterate cu țesut specific, din care cauză defectul de structură este acoperit cu țesut nespecific conjunctiv. O astfel de regenerare se numește regenerare incompletă, *substituție, sclerozare*.

15.5. Interrelațiile dintre reacția inflamatoare și reactivitatea organismului

Deși procesul inflamator este localizat în anumite organe, evoluția și intensitatea lui depinde nu numai de proprietățile factorului patogen, de volumul și caracterul alterației, ci și de *reactivitatea organismului*. Reactivitatea generală a organismului și, indirect, intensitatea procesului inflamator sunt modulate de mai multe sisteme ale organismului, dar în primul rând de sistemul nervos central și de hormonii glandelor endocrine. Influențele asupra procesului inflamator sunt stimulative (proinflamatoare) și inhibitoare (antiinflamatoare). Modulatori viguroși ai inflamației, care pot amplifica sau atenua reacția inflamatorie, sunt neurotransmițătorii, hormonii glandelor

endocrine, sistemul imun, țesutul conjunctiv, particularitățile metabolismului ș.a. Acești factori determină caracterul cantitativ al inflamației.

Din influențele endocrine vom menționa hormonii tiroidieni și mineralocorticoizii (hormoni proinflamatori), insulina și glucocorticoizii (hormoni antiinflamatori).

Factorii nervoși și endocrini influențează reacțiile procesului inflamator – reacțiile vasculare, exudația, emigrarea, proliferarea, regenerarea.

Din structurile nervoase cu influență certă asupra procesului inflamator face parte sistemul nervos vegetativ. Astfel, efectele vegetative asupra structurilor tisulare și vasculare se răsfrâng și asupra procesului inflamator (de ex., efectele vasoconstrictoare simpatică atenuază și reacțiile vasculare în focarul inflamator). Efectorii finali ai inflamației, care formează răspunsul organismului, sunt microvasele, leucocitele, structurile mezenchimale, țesuturile specifice susceptibile la acțiunea mediatorilor. Spectrul și intensitatea acestui răspuns va depinde atât de proprietățile mediatorilor inflamației, cât și de reactivitatea de specie și cea individuală (de rasă, sex, vârstă ș.a.).

Influențele endocrine asupra procesului inflamator poartă caracter proinflamator (de ex., mineralocorticoizii) sau antiinflamator (de ex., glucocorticoizii).

Reacția inflamatorie *adecvată* corespunde factorului etiologic atât calitativ, cât și cantitativ. Astfel, intensitatea reacției inflamatoare corespunde forței cauzei provocatoare și volumului leziunilor produse de acesta. Totodată ea este funcție a reactivității de specie și individuale, a particularităților morfofiziologice ale organului, în care se dezvoltă inflamația.

Reacția inflamatoare adecvată posedă un caracter protectiv optim, care de rând cu alterația inevitabilă, conține și reacții fiziologice, menite să elimine din organism factorul patogen, să restabilească integritatea structurilor lezate și homeostazia funcțională dereglată. Pe parcursul evoluției au supraviețuit organismele capabile să răspundă la agresiune printr-o reacție inflamatorie adecvată factorului patogen, suficientă pentru anihilarea acestuia și restabilirea homeostaziei. O atare reacție inflamatorie, care corespunde factorului patogen calitativ și cantitativ, se numește *inflamație normoergică*; cu anumite particularități individuale neesențiale (de vârstă, sex, ereditate, constituție ș.a.) ea este caracteristică pentru majoritatea reprezentanților speciei biologice.

Reacția inflamatorie *neadecvată* factorului etiologic se manifestă cantitativ fie prin insuficiența (sau absența) reacțiilor inflamatorii la acțiunea factorilor nocivi, fie prin caracterul lor excesiv, care depășește forța excitantului și volumul leziunilor.

Reacția inflamatorie inferioară intensității acțiunii agresive a factorului patogen și a volumului distrucțiilor se numește *hipoergică*. Ea decurge lent, îndelungat, deseori trece în formă cronică, cu predominarea alterației, cu tendință spre generalizare (diseminare, septicemie), este insuficientă pentru a confrunța agresiunea și pentru a restabili homeostazia structurală.

Reacția inflamatorie exagerat de intensivă (exacerbată) se numește *reacție hiperergică*. Ea se întâlnește în hipersensibilitate (alergie) și se evidențiază prin caracterul excesiv de intens al tuturor reacțiilor inflamatorii (alterație, reacții vasculare, exudație), care depășesc măsura rezonabilă de protecție și sunt ele singure cauză a alterației secundare masive, ceea ce are consecințe nefaste, uneori fatale, pentru organism.

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: antiienzimele (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).

15.6. Modificările generale din organism în inflamație

Ca și orice proces patologic, inflamația îmbină modificări locale și generale. Se poate stipula, că 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 (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).

16. Procese patologice alergice

16.1. Caracteristica generală a reacțiilor alergice

16.2. Etiologia alergiei. Caracteristica alergenelor

16.3. Patogenia reacțiilor alergice

16.3.1. Reacții alergice tip I

16.3.2. Reacții alergice citotoxice (citolitice) tip II

16.3.3. Reacții alergice tip III

16.3.4. Reacții alergice tip V

16.3.5. Reacții alergice tip IV

16.4. Hipersensibilitate nespecifică

16.5. Reacții autoalergice

16.1. Caracteristica generală a reacțiilor alergice

Alergia (hipersensibilitatea) este 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*. Deoarece atât reacțiile imune, cât și cele alergice au un substrat patogenetic comun, în aprecierea esenței biologice a reacțiilor alergice apar anumite dificultăți. În planul diferențierii reacțiilor imunologice și celor alergice este adoptată următoarea poziție: reacțiile organismului declanșate de antigenul heterogen, care vizează restabilirea homeostaziei antigenice, adecvate calității și cantității antigenului și cu caracter protectiv, se numesc *reacții imune*; reacțiile similare cu cele imune, însă neadecvate cantitativ antigenului (hiperergie), care depășesc măsura rezonabilă a protecției organismului și conduc la leziuni celulare, se numesc *reacții alergice*. În formă laconică se poate stipula că reacțiile alergice sunt reacții imune, care provoacă leziunile celulare, inflamația, necroza.

16.2. Etiologia alergiei. Caracteristica alergenelor

Substanțele de natură antigenică și haptenică, care declanșează reacții alergice, se numesc alergene. Alergenele 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 alergene.

Clasificarea alergenelor

În funcție de origine: a) alergene exogene – rezidă în mediul ambiant, de unde pătrund în organism; b) alergene endogene – substanțe din compoziția organismului; alergenele endogene se mai numesc autoalergene.

Alergenele exogene se divizează în:

- 1) alergene de menaj;
- 2) alergene industriale;
- 3) alergene medicamentoase;
- 4) alergene vegetale;
- 5) alergene infecțioase;
- 6) alergene parazitare.

Alergenele endogene se divid în:

1) alergene naturale native – componenți normali ai organismului, față de care organismul nu a elaborat toleranța imunologică în ontogeneză;

2) alergene achiziționate – neinfecțioase (antigene naturale, componenți organismului denaturați sub acțiunea factorilor fizici, chimici sau conjugați cu alte substanțe exogene);

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

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

Din alergenele 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 intrare în organism:

a) alergene inhalate, 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) alergene alimentare – componenți ai alimentelor, pătrund pe cale perorală (enterală), provoacă în primul rând reacții alergice în aparatul digestiv, însă, străbătând barierele naturale, pătrund în mediul intern și pot afecta și alte organe;

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

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

16.3. Patogenia reacțiilor alergice

Pornind de la similaritatea mecanismelor imunității și alergiei, ambele categorii de fenomene au multe puncte principale comune. Diferența principală constă în faptul că reacțiile alergice de tip imediat au la bază reactivitatea imunologică umorală, iar reacțiile alergice de tip întârziat au la bază reactivitatea imunologică de tip celular (De menționat că divizarea reacțiilor alergice în imediate și întârziate poartă un caracter formal, fenomenologic și nu reflectă esența acestora. Mai mult, chiar și reacțiile alergice de tip imediat pot fi timpurii (perioada de latență egală cu câteva minute) și târzii (amânate), care se manifestă peste câteva ore după acțiunea repetată a alergenului.).

Coomb's și Gell au clasificat reacțiile alergice în câteva tipuri:

tipul I – *reacții anafilactice* – (schema: alergen liber + anticorpi fixați) – anticorpii de clasa IgE (parțial IgG4) fixați pe membrana bazofilelor 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 biologic active eliberate de mastocite;

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;

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;

tipul IV – *reacții alergice de tip întârziat* (schema: alergen + limfocite T sensibilizate) – de tipul reacției tuberculnice, rețetului transplantului de organ; la baza patogeniei stă reacția imunologică de tip celular – interacțiunea directă dintre limfocitele T sensibilizate de alergenii din componenta micobacteriei sau a transplantului; eliminarea alergenului se efectuează nemijlocit de limfocitele T efectoare.

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).

În evoluția tuturor reacțiilor alergice se evidențiază câteva procese esențiale: sensibilizarea, formarea mediatorilor alergiei, manifestarea reacțiilor alergice și hiposensibilizarea.

Sensibilizarea reprezintă mărirea sensibilității organismului față de alergen de la normal la hipersensibilitate.

Formarea mediatorilor alergiei include eliberarea din celule, activarea sau neformarea de substanțe biologic active cu importanță patogenetică în alergie.

Manifestarea reacțiilor este determinată de acțiunea mediatorilor alergiei asupra receptorilor specifici cu efectele respective.

Hiposensibilizarea (termenul mai vechi desensibilizarea este incorect și clinic irealizabil) reprezintă micșorarea sensibilității organismului față de alergen. Hiposensibilizarea poate fi spontană (de exemplu, cu timpul în lipsa acțiunii alergenului sensibilizant intensitatea reacțiilor alergice poate să slăbească) sau indusă prin acțiunea repetată a alergenului specific în doze exagerate. În unele reacții alergice, de exemplu, în reacțiile anafilactice, după manifestarea clinică poate urma micșorarea temporară a hipersensibilității după care revine hipersensibilizarea.

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)* include următoarea succesiune de procese:

1) pătrunderea primară a exoalergenului în organism sau formarea endoalergenului;

2) contactul alergenului cu celulele sistemului histiofagocitar sau cu alte celule antigenprezentatoare, procesingul alergenului și prezentarea acestuia limfocitelor B;

3) activarea limfocitelor B de către alergen cu blasttransformarea, proliferarea și formarea clonului imunologic de limfocite B stimulate de antigen;

4) diferențierea limfocitelor B în celule plasmocitare, care sintetizează IgE și IgG4 în reacțiile de tip I sau IgM și IgG în reacțiile de tip II, III și V;

5) alipirea imunoglobulinelor sintetizate la Fc-receptorii bazofilelor și mastocitelor în reacțiile alergice tip I sau circulația liberă în mediul intern al organismului (sânge, limfă, lichid cefalo-rahidian) în reacțiile alergice de tipurile II, III și V (În reacțiile alergice tip II substratul sensibilizării sunt anticorpii naturali – de exemplu izohemaglutininele alfa și beta, anticorpii sintetizați față de izoantigenele eritrocitare D la transfuzia eritrocitelor incompatibile după factorul Rhesus sau anticorpii elaborați față de complexul antigenelor leucocitare în asociație cu haptene – de ex., cu antibiotice.).

În urma acestor procese are loc sensibilizarea organismului față de alergenul respectiv, ceea ce va determina o reacție mai pronunțată la contactul repetat cu același antigen. Or, sensibilizarea constă în intensificarea reacției la alergen de la normală (la contactul primar) până la exacerbată (la contactul repetat). În acest context în reacțiile alergice de tip imediat organismul sensibilizat se deosebește de cel nesensibilizat doar prin prezența imunoglobulinelor specifice alergenului fixate pe mastocite și bazofile sau în liberă circulație. După cum se vede procesul de sensibilizare este analogic cu răspunsul imun primar.

Sensibilizarea reprezintă perioada de latență a alergiei, deoarece, până la contactul repetat cu același alergen, nu se manifestă clinic. Doar prin reacții serologice pot fi depistați anticorpii specifici în liberă circulație sau cei fixați pe bazofile și mastocite. Această perioadă de latență va dura până la contactul repetat al organismului cu același alergen, care a provocat sensibilizarea.

Sensibilizarea se supune aceluiași legi ca și imunizarea primară: apare la administrarea dozelor mici de antigen; depinde de imunogenitatea (alergogenitatea) alergenului; primele semne ale sensibilizării (anticorpi specifici) apar peste 4–5 zile după administrarea dozei sensibilizante, iar maximumul sensibilizării – la a 12-a – a 14-a zi cu atenuarea ulterioară a intensității sensibilității; durata maximă de persistență a stării de sensibilizare, grație memoriei imunologice, poate fi pe viață. La fel ca și la imunizare, intensitatea sensibilizării poate fi mărită prin administrarea repetată a alergenului, însă prin diferite procedee poate fi și micșorată (hiposensibilizarea). De menționat că toate procedeele, care atenuează imunitatea concomitent micșorează și sensibilizarea: imunosupresia la toate nivelurile sistemului imun (celule-stem, B- și T- limfocite, plasmocite, epuizarea anticorpilor, extragerea din sânge a limfocitelor ș.a.).

Sensibilizarea survenită 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).

Or, 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.

Patogenia generală a reacțiilor alergice tip IV (întârziat) include momente comune pentru toate reacțiile de acest tip.

În evoluția tuturor reacțiilor alergice de tip întârziat, la fel ca și în cele de tip imediat, pot fi evidențiate trei stadii: imunologic, patochimic și fiziopatologic.

I. *Stadiul imunologic* al reacțiilor alergice de tip întârziat include următoarele procese:

1) pătrunderea primară a exoalergenului în organism sau formarea endoalergenului;

2) contactul alergenului cu celulele sistemului histiofagocitar sau cu alte celule antigen prezentatoare, procesingul alergenului și prezentarea acestuia limfocitelor T;

3) activizarea limfocitelor T de către alergen – blasttransformarea, proliferarea și formarea clonului imunologic de limfocite T activizate de antigen și marcate cu receptori specifici pentru acesta;

4) sinteza de receptori specifici alergenului sensibilizant, care se fixează pe suprafața exterioară a membranei citoplasmice; limfocitele purtătoare de receptori specifici se numesc limfocite sensibilizate și constituie substratul celular al reacțiilor alergice de tip întârziat.

Sucesiunea de procese enumerate aici constituie fenomenul de *sensibilizare* al organismului față de alergenul în cauză și constă în intensificarea reacției la alergen de la normală (la contactul primar) până la exacerbată (la contactul repetat). Astfel, organismul sensibilizat se deosebește de cel nesensibilizat doar prin prezența limfocitelor T sensibilizate, pe a căror suprafață exterioară sunt fixați receptori specifici pentru alergen. Astfel, procesul de alergizare este similar cu imunogeneza.

După instalarea stării de hipersensibilizare stadiul imunologic al reacțiilor hipersensibilității întârziate va fi reluat doar la administrarea repetată a aceluiași alergen; până atunci va dura starea de latență.

II. *Stadiul patochimic* este declanșat la contactul repetat al organismului sensibilizat cu alergenul sensibilizant și constă în eliberarea, activarea sau sinteza de mediatori chimici din limfocitele sensibilizate.

III. *Stadiul fiziopatologic* sau stadiul manifestărilor clinice constă din efectele fiziopatologice declanșate de acțiunea mediatorilor stadiului patochimic.

16.3.1. Reacții alergice tip I

Reacțiile alergice tip I (anafilactice, tip reaginic, atopice, reacții mediate de IgE) reprezintă hipersensibilitatea organismului de tip imediat, care are la bază elaborarea

de anticorpi IgE (parțial și IgG) la administrarea parenterală repetată a proteinelor heterogene și la pătrunderea în organism a alergenelor de altă natură.

Prototipul fiziologic al reacțiilor alergice de tip I este imunitatea antiparazitara umorală (contra trichinelor, șistosomii, fasciolei). În invaziile parazitare imunitatea se traduce prin sinteza de IgE antiparazitare, care se fixează prin fragmentul variabil Fab de antigenele specifice de pe corpul parazitului, iar prin fragmentul constant Fc – de receptorii specifici de pe eozinofile. În urma acestei interacțiuni eozinofilele elimină mediatorii săi specifici, care alterează corpul parazitului, activează mastocitele, dilată și măresc permeabilitatea vaselor sanguine și astfel contribuie la ieșirea din patul vascular a imunoglobulinelor și complementului. Macrofagii activați de IgE secretă mediatorii săi – enzime, prostaglandine, leucotriene, factorul trombocitactivant. Toți factorii enumerați mai sus alterează și contribuie la eliminarea parazitului din organism.

De rând cu efectul benefic antiparazitator mediatorii exercită și acțiune adversă nocivă asupra vaselor sanguine, musculaturii netede, parenchimului organelor, țesutului conjunctiv. În funcție de raportul cantitativ al efectelor benefice și adverse (imune și alterative) reacția va rămâne fiziologică (imunologică) sau va deveni patologică (alergică). Aceasta depinde de antigen, starea funcțională a barierelor, de nivelul constituțional al producției de IgE, de stabilitatea mastocitelor la degranulare sub acțiunea stimulenților degranulatori, de enzimele homeostatice, care degradează substanțele biologice active (fosfolopaza D degradează factorul activant al trombocitelor, arilsulfataza B degradează leucotrienele, histaminaza degradează histamina, monoaminoxidaza degradează serotonina), de echilibrul vegetativ (de ex., vagotonia amplifică anafilaxia, în timp ce simpaticotonia – o atenuază), de sensibilitatea musculaturii netede și a microvaselor față de substanțele biologice active etc.

La depășirea limitei răspunsului adecvat și manifestarea exagerată a reacției inflamatorii survine distrucția structurilor organismului, iar reacția imună devine reacție alergică tip I. Aceasta se desfășoară, în linii generale, după scenariul tuturor reacțiilor alergice imediate cu anumite particularități.

I. Stadiul imunologic (sensibilizarea) în reacțiile tip I este demarat prin administrarea parenterală a proteinelor heterogene (anafilaxia experimentală), iar în patologia clinică – prin administrarea vaccinurilor, serurilor hiperimune, la inhalarea antigenelor vegetale sau animale, la ingerarea alergenelor alimentare sau la contactul direct al alergenului cu tegumentele. Sensibilizarea include procesele imunologice, care se finalizează cu sinteza de imunoglobuline IgE (parțial IgG4). Producători de IgE sunt plasmocitele derivate de la limfocitele B activate de alergen; ele sunt situate în țesutul limfoid al mucoasei organelor-poartă și în ganglionii limfatici regionali, care drenează aceste mucoase. Deoarece celulele efectoare sunt concentrate maxim în regiunea porților de pătrundere a alergenului și tot aici se creează concentrația maximă a anticorpilor, anume aceste organe sunt supuse în primul rând și cu o intensitate maximă distrucțiilor (aparatură respiratorie, tractul digestiv, organele urogenitale, conjunctiva ochiului, pielea).

Imunoglobulinele E participante la reacțiile alergice imediate prin fragmentul său constant Fc se fixează de bazofile și mastocite, iar la fragmentele sale variabile Fab pot asocia două molecule de antigen. De menționat că în reacțiile alergice de tipul I de rând cu IgE antigen specifice se sintetizează de asemenea și anticorpi nespecifici, măbind considerabil concentrația totală a anticorpilor circulanți. (Nivelul de secreție al IgE este determinat în mod genetic: se presupune că predispoziția unor persoane la reacțiile de tip anafilactic ar fi determinată genetic de nivelul mai înalt de secreție al

IgE). În afară de IgE în reacțiile anafilactice se mai secretă și o anumită cantitate de IgG4, care de asemenea se fixează pe mastocite, jucând rolul de reagine.

Fiecare mastocit (bazofil) fixează 30–400 mii de molecule de IgE specifice și nespecifice; acest mecanism de sensibilizare condiționează reacțiile anafilactice clasice, care se manifestă în primele 30 minute după contactul repetat cu antigenul specific. De rând cu acesta mai există un mecanism de sensibilizare prin asocierea IgE cu receptorii Fc ale monocitelor, eozinofilelor și trombocitelor, care se manifestă prin reacții imediate «amânate» – peste 4–8 ore după contactul repetat cu antigenul specific.

Manifestarea reacțiilor alergice de tip I este demarată la pătrunderea repetată a antigenului specific în organismul sensibilizat prin procese imunologice, patochimice și fiziopatologice.

Pătrunderea repetată a alergenului specific în organismul sensibilizat declanșează următoarele procese:

a) interacțiunea alergenului cu mastocitele purtătoare de anticorpi specifici din organe – poartă de intrare (pielea, conjunctiva ochiului, mucoasa organelor digestive, respiratorii, urogenitale) provocând reacții anafilactice imediate locale;

b) interacțiunea alergenului pătruns în mediul intern al organismului cu IgE circulante în sânge cu formarea de complexe imune, care se depun în articulații, piele, plămâni, provocând în aceste organe reacții distanțate de poarta de intrare;

c) interacțiunea alergenului pătruns din sânge în țesuturi cu mastocitele rezidente;

d) interacțiunea alergenului cu IgE fixate pe macrofagi, eozinofile și trombocite cu inițierea de reacții specifice – eliberarea sau sinteza *de novo* a mediatorilor, agregarea trombocitelor și alte fenomene.

II. Stadiul patochimic demarează la interacțiunea alergenului cu IgE specifice (și nespecifice) fixate pe bazofile, mastocite, trombocite, neutrofile, monocite cu secreția din aceste celule a substanțelor biologic active depozitate aici și sinteza *de novo* a altor substanțe biologic active (numite toate *mediatori ai anafilaxiei*). Secreția substanțelor biologic active din mastocitele activizate se efectuează prin exocitoza granulelor depozitate cu eliminarea acestora în spațiul interstițial și degranularea consecutivă a celulelor. (Degranularea mastocitelor sensibilizate la acțiunea alergenului specific este utilizată în diagnosticul *in vitro* a bolilor alergice).

În mastocite se conțin următoarele substanțe biologic active – mediatori ai anafilaxiei: histamina, serotonina, heparina, factorul chimiotactic al neutrofilelor, factorul chimiotactic al eozinofilelor, factorul activant al trombocitelor ș.a. Acești mediatori eliberați de mastocite se numesc primari.

Histamina acționează asupra celulelor, care au pe membrană receptori specifici pentru această amină – H₁- și H₂-receptori. Receptorii H₁ se conțin pe miocitele și endoteliocitele microvasculare, iar activarea acestora provoacă contracția miocitelor cu spasmul postcapilarelor și contracția (sferizarea) endoteliocitelor cu lărgirea spațiilor interendoteliale și mărirea permeabilității peretelui vascular. Receptorii H₂ sunt prezenți pe aceleași celule, însă efectul este contrar celui declanșat de receptorii H₁ și anume relaxarea miocitelor și endoteliocitelor microvasculare, inhibiția eliberării histaminei din mastocite, inhibiția formării de către T-limfocite a factorului inhibitor al migrației macrofagilor ș.a. Din alte efecte ale histaminei face parte spasmul musculaturii netede al bronhiilor, intestinelor, uterului.

Inactivarea histaminei libere se efectuează prin dezaminarea oxidativă de către enzima diaminoxidaza (histaminaza), prin metilare, prin fixarea de proteinele plasmatică (histaminopexia). Serotonina exercită unele fenomene vasculare și miogene similare cu cele ale histaminei.

Heparina este un proteoglican acid cu acțiune anticoagulantă, antitrombinică și anticomplementară.

Factorul chimiotactic al neutrofilelor suscită emigrarea neutrofilelor din patul vascular și acumularea lor în interstițiu, iar factorul chimiotactic al eozinofilelor provoacă emigrarea eozinofilelor din sânge și acumularea acestora în țesutul, unde a avut loc interacțiunea dintre alergen și IgE.

Factorul activant al trombocitelor provoacă agregarea trombocitelor și eliberarea din acestea a serotoninei cu efectele ulterioare, spasmul musculaturii netede, mărirea permeabilității vaselor sanguine etc.

În contrast cu mediatorii primari eliberați nemijlocit de mastocite, din celulele atrase de factorii chimiotactici ai mastocitelor (eozinofile, neutrofile) se elimină de asemenea mediatori preformați numiți *mediatori secundari*.

Dintre acestea fac parte:

– arilsulfataza A și B din eozinofile, care hidrolizează esterii sulfurici și inactivează leucotrienele;

– fosfolipaza eozinofilelor, care inactivează factorul activant al trombocitelor;

– histaminaza eozinofilelor, care scindează histamina;

– proteinele cationice ale eozinofilelor – proteina bazică principală, peroxidaza, proteina cationică a eozinofilelor, care mediază reacțiile imunității normale antiparazitare, omoară larvele paraziților, iar în astmul bronșic participă în faza tardivă prin activizarea complementului și alterația mucoasei bronșiilor.

În sfârșit, a treia grupă de mediatori constituie substanțele biologic active sintetizate *de novo* în momentul interacțiunii alergenului cu anticorpii fixați pe celule.

În rezultatul activizării fosfolipazei A₂ în mastocite are loc eliberarea acidului arahidonic, care ulterior poate fi metabolizat pe două căi.

1. Calea ciclooxygenazică – sub acțiunea ciclooxygenazei din acidul arahidonic se formează endoperoxizi, din care, la rândul lor, se formează prostaglandine (PG), tromboxani și prostaciline. PGF provoacă contracția musculaturii netede asemenea cu acetilcolina (în intestine, bronhii), în timp ce PGE relaxează musculatura netedă asemenea catecolaminelor. Calea ciclooxygenazică este inhibată de substanțele antiinflamatoare nesteroidice (aspirina și salicilații, indometacina ș.a.).

2. Calea lipooxygenazică rezultă sinteza leucotrienelor (LT), care provoacă spasmul musculaturii netede, intensifică secreția lacrimală, are acțiune chimiotactică asupra eozinofilelor.

Reacția alergenelor cu leucocitele neutrofile, monocitele, eozinofilele și trombocitele eliberează din aceste celule mediatori specifici – leucotriene, factorul activator al trombocitelor, forme active de oxigen, proteine cationice, peroxidaza, factorul activant al trombocitelor, serotonina.

Sub acțiunea sumară a tuturor mediatorilor eliberați sau formați în procesul reacției anafilactice apare inflamația și alterația țesuturilor rezidente de mastocite cu IgE specifice fixate, din care cauză alergica se și califică ca «reacție imunologică plus inflamație» sau «reacție imunologică plus leziune».

III. Stadiul fiziopatologic al reacțiilor alergice tip I (anafilaxia) include totalitatea de efecte suscitade de substanțele biologic active. Denumirea «fiziopatologică» nu corespunde întocmai esenței acestui stadiu, deoarece toate reacțiile alergice au la bază reacții imunologice fiziologice, iar fiecare reacție alergică în parte are în calitate de prototip o reacție imună fiziologică și doar numai în cazul, când reacția imună depășește diapazonul fiziologic ea devine neadekvată, alergică cu consecințe nocive.

Stadiul fiziopatologic (manifest, clinic) al anafilaxiei include fenomene localizate și generale. În zona desfășurării reacției alergice (locul de interacțiune a alergenului cu mastocitele sensibilizate) au loc următoarele procese locale: dilatarea capilarelor și mărirea permeabilității peretelui vascular, transvazarea lichidului în interstițiu, edem, hipersecreția glandelor muco-nazale, inflamație (conjunctivită, rinită, bronhiolită, dermatită, urticarie ș.a.), spasmul musculaturii netede a bronhiilor, tractului gastro-intestinal, emigrația în interstițiu a eozinofilelor. Din efectele generalizate în prim-plan evoluează insuficiența respiratorie de tip obstructiv, emfizemul pulmonar acut, hipertensiunea în circulația mică, insuficiența circulatorie de tip vascular (colaps).

Faza târzie a anafilaxiei survine după faza rapidă și se caracterizează printr-un edem și mai pronunțat (progresarea edemului), infiltrație neutrofilă a țesuturilor, care durează până la 24 de ore.

După stadiul fiziopatologic survine perioada de hiposensibilizare (termenul vechi "desensibilizarea" este mai puțin corect, deoarece abolirea completă a sensibilizării în reacțiile alergice nu este posibilă, de unde reiese și caracterul incurabil al bolilor alergice). Esența acestei perioade constă în epuizarea substratelor imunologice și biochimice ale alergiei (celulele care au fixat imunoglobuline, devastarea mastocitelor de substanțe biologice active, degradarea și eliminarea din organism a substanțelor biologice active). Din această cauză administrarea repetată ulterioară a aceluiași alergen imediat după stadiul fiziopatologic nu suscită un nou puseu de reacție alergică. Starea de areactivitate alergică va dura doar o perioadă relativ scurtă de timp (câteva zile), până când se va restabili iarăși substratul alergiei – resinteza de anticorpi de către celulele memoriei imunologice, resinteza de mediatori chimici din celulele reactive. Din acest moment organismul devine iarăși reactiv și apt de a răspunde la atacul alergic.

În baza patogeniei reacțiilor anafilactice se efectuează și terapia patogenetică a acestora, care include:

- 1) evitarea contactului repetat cu alergenul sensibilizant, ceea ce menține reacția alergică în faza latentă;
- 2) hiposensibilizarea specifică prin administrarea abundantă a alergenului specific, ceea ce stimulează sinteza de imunoglobuline G (anticorpi blocați), 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 (colinoblocatori, 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.

16.3.2. Reacții alergice citotoxice (citolitice) tip II

Denumirea reacțiilor citotoxice (citolitice) provine de la efectul final al reacției – liza celulelor purtătoare de antigene membranare, care au inițiat sinteza de anticorpi specifici, iar ulterior au interacționat cu anticorpii respectivi.

Reacțiile citolitice au un caracter biologic protectiv în cazul, în care sunt orientate contra celulelor proprii ale organismului împovărate cu microorganisme, contra celulelor mutante tumorale, contra celulelor defectuoase și degenerescente, contra celulelor genetic străine individului (de ex., contra eritrocitelor transfuzate incompatibile cu recipientul după izoantigenele A, B, D). Aceeași reacție citolitică devine fiziopatologică, în cazul, în care este orientată contra celulelor proprii sănătoase – reacții autoalergice (de ex., distrucția eritrocitelor, leucocitelor și trombocitelor proprii, care au asociat antigene medicamentoase). La fel fiziopatologică este și reacția citolitică contra eritrocitelor organismului-gazdă ce conțin izoantigene A sau B (aglutinogene) la transfuzia de hemaglutinine alfa sau beta cu plasma sanguină de donator.

Patogenia acestor reacții repetă legitățile comune pentru toate reacțiile alergice de tip imediat. Antigenele prezente pe membrana celulelor proprii (izoantigene, antigenele celulelor mutante, tumorale, antigene proprii denaturate sub acțiunea factorilor nocivi, antigenele formate la asocierea cu microorganisme, toxine, medicamente) suscită sinteza de anticorpi specifici, care circulă liber în umori (sânge, limfă, lichid interstițial, lichid cefalorahidian). Interacțiunea antigen – anticorp are loc pe membrana celulei purtătoare de antigen cu distrucția acesteia (citoliza).

După scenariul descris se desfășoară mai multe reacții alergice:

1) reacțiile izoimune dintre izoantigenele eritrocitare A, B, D și aglutininele alfa, beta și anti-rezus; se desfășoară în două variante – liza eritrocitelor transfuzate ale donatorului la interacțiunea cu aglutininele alfa sau beta din sângele recipientului și liza eritrocitelor proprii ale recipientului la transfuzia plasmei donatorului, care conține aglutinine alfa sau beta;

2) imunitatea antigrefală, când după reacția de rejet de tip celular urmează elaborarea de anticorpi citolitici contra transplantului;

3) alergia medicamentoasă în urma asocierii substanțelor medicamentoase (de ex., clorpromazina) la eritrocite, granulocite sau trombocite, formând pe suprafața acestora complecși antigenici, care suscită elaborarea de anticorpi citolitici; reacția imunologică va rezulta liza celulelor marcate de medicamentul - alergen cu consecințe specifice – anemie, granulocitopenie, trombocitopenie;

4) reacțiile autoimune (tireoidita, glomerulonefrita, miastenia ș.a.), care sunt rezultatul demascării antigenelor celulelor proprii sănătoase, față de care lipsește toleranța imunologică;

5) reacția alergică contra celulelor proprii degenerate, denaturate (celule bătrâne, celule tumorale, celule cu mutații ș.a).

Patogenia reacțiilor alergice imediate tip II este stereotipă și asemănătoare cu alte reacții imediate.

În stadiul imunologic ca răspuns la apariția în organism a celulelor purtătoare de antigen heterogen (celule străine), izoantigene sau autoantigene sistemul imun elaborează anticorpi (autoanticorpi) – IgG și IgM, care ulterior se asociază prin fragmentul său variabil Fab de antigenul respectiv fixat pe celule.

Efectul citolitic poate fi realizat de complement, de macrofagi și de limfocitele K. Respectiv, mecanismul citolizei în reacțiile alergice tip II se desfășoară în următoarele variante:

a) efectul citolitic exercitat de complement: interacțiunea anticorpilor cu antigenele membranare suscită fixarea complementului de fragmentul constant al Ig (Fc) cu formarea de complexe triple – (celula cu antigenul + Ig + complementul), activizarea complementului pe cale clasică, iar ulterior complementul activat lizează celula prin intermediul complexului de atac al membranei;

b) efectul citolitic exercitat de macrofagi: asocierea complementului la celula purtătoare de antigeni o opsonizează, grație cărui fapt ea poate fi fixată de receptorii C₃ al macrofagilor, formând complexul (celula cu antigen + Ig + complementul + macrofagul), ceea ce rezultă fagocitoza facilitată a celulei respective și anihilarea acesteia;

c) efectul citolitic exercitat de limfocitele K: există populații de celule limforeticulare, care posedă receptori pentru fragmentul Fc al imunoglobulinelor – acestea sunt limfocitele mari granulate – celulele K, identice cu kilerii naturali. Posibil, aceste celule nimicesc obiectele celulare heterogene de dimensiuni mari, care nu pot fi fagocitate (de ex., un parazit mare) sau celulele încărcate cu IgG. Mecanismul constă în modificarea conformațională a Fc-fragmentului a anticorpului asociat de celula purtătoare de antigeni heterogeni și asocierea la acest complex a celulei K; astfel se formează complexul (celula cu antigen + Ig + celula K) și se realizează reacția citotoxică dependentă de anticorpi. Efectul citolitic exercitat de celulele K se deosebește de fagocitoză prin faptul că K-celulele lizează «ținta» cu mediatorii săi citolitici numai prin contact, fără a o fagocita.

În *stadiul patochimic* al reacției citolitice participă următorii mediatorii: complementul, anionul superoxid și enzimele lizozomale.

Complementul este mediatorul principal al citotoxicității, care se activează la interacțiunea antigenului cu anticorpul (calea clasică); rezultatul constă în formarea complexului de atac al membranei, care perforază membrana celulară, formând canale, prin care conținutul hialoplasmei iese în exterior – astfel survine citoliza.

Anionul superoxid este unul din eventualii mediatorii ai reacției citolitice. Acest radical (O₂⁻) este generat de monocite, eozinofile, neutrofile și alterează membrana celulară prin peroxidarea lipidelor membranare cu formarea de radicali liberi (inactivatorul natural al radicalului anion superoxid este superoxididismutaza).

Enzimele lizozomale sunt secretate de monocitele, care au fagocitat celulele opsonizate; activitatea de bază a acestor enzime este proteoliza.

În *stadiul fiziopatologic* survine efectul final al reacțiilor citolitice – liza celulei purtătoare de antigeni heterogeni. Semnificația biologică și manifestarea clinică a acestor reacții depinde de caracterul celulelor supuse lizei.

16.3.3. Reacții alergice tip III (tip Arthus, reacții prin intermediul complexelor imune)

Mecanismul patogenetic comun pentru toate reacțiile alergice imediate tip III este interacțiunea antigenelor în liberă circulație cu anticorpii de asemenea în liberă circulație. Interacțiunea are loc în umorile organismului cu formarea de complexe imune (antigen + anticorp), care de asemenea rămân suspendați în umori și circulă liber. Aceasta este o reacție imunologică obișnuită, care vizează menținerea homeostaziei antigenice, prin urmare poartă un caracter protectiv. Circulația în sânge a unei cantități de complexe imune este un fenomen fiziologic obișnuit, mărturie a decurgerii perpetue a reacțiilor imune. Doar în unele condiții aceeași reacție primordial fiziologică poate deveni nocivă, patologică. Momentul nociv în această reacție sunt următoarele mecanisme: activarea complementului, formarea anionului superoxid, eliberarea enzimelor lizozomale, activizarea sistemului kalikrein – kininic.

Anume aceste mecanisme realizează alterația celulară și a structurilor aceluare, grație cărora reacția inițial fiziologică devine patologică.

Stadiul imunologic al reacțiilor tip III se desfășoară în felul următor. În calitate de antigene servesc serurile hiperimune administrate cu scop terapeutic sau profilactic, medicamente (de ex., antibiotice), produse alimentare (de ex., laptele de vaci). Alergenele pot pătrunde în mediul intern pe cale parenterală, enterală, aerogenă, prin contact. Ca răspuns la atacul antigenic sistemul imun elaborează anticorpi IgG și IgM. La interacțiunea antigenului cu anticorpul are loc formarea complexului imun antigen+anticorp și concomitent asocierea la acest complex a complementului. Până la acest moment reacția decurge fiziologic ca o reacție imunologică obișnuită; ulterior ea poate rămâne în cadrul fiziologic sau deveni patologică, alergică. Una din condițiile transformării reacției imunologice în una alergică urmează din capacitatea diferită a imunoglobulinelor de a fixa și activa complementul. Astfel, chiar și o singură moleculă de IgM asociată de antigen poate fixa și activa complementul; totodată pentru fixarea și activizarea complementului sunt necesare două molecule de IgG, în timp ce IgE și IgG4 nu sunt apte defel să activeze complementul. Fixarea sau nefixarea complementului de complexul imun va determina posibilitatea înlăturării acestuia de către macrofagi prin fagocitoză. În așa fel complexul imun, care nu a fixat complementul, nu este fagocitat și poate circula un timp îndelungat în sânge sau poate pătrunde în membrana bazală a vaselor sanguine, în interstițiu.

În funcție de calea pătrunderii antigenului în organism complexe imune se pot forma fie local în țesuturi (conjunctiva ochiului, mucoasa tractului digestiv, mucoasa arborelui bronhial), fie în circulația sanguină sistemică (la pătrunderea parenterală a antigenului).

Dinamica ulterioară a reacției va depinde de raportul cantitativ dintre antigen și anticorp, de proprietățile complexului imun de a fixa complementul, de structura rețelei complexului imun.

După cum s-a menționat mai sus, complexe imune circulante în sânge sunt o manifestare obișnuită a reacțiilor imunologice contra antigenilor străini, pătrunși aici. La raportul echivalent antigen/anticorp se formează complexe imune insolubile, care precipitează și sunt ușor fagocitate de celulele sistemului histiomonocitar și eliminate din circulație fără consecințe patologice.

Reacția fiziologică imună devine patologică, alergică în condițiile când complexe imune antigen-anticorp nu fixează complementul, nu sunt fagocitați și eliminați din circulație, circulă persistent în sânge, îmbibă țesuturile unde precipitează, inițiind reacții alterative. Aceasta devine posibil în următoarele cazuri:

- 1) la excesivitatea antigenului (ingerare masivă și repetată din exterior sau ieșirea din rezervele endogene de antigen) complexe imune formate circulă timp îndelungat în sânge. Parțial complexe imune se atașează de receptorii eritrocitelor, sunt vehiculate spre ficat, unde sunt fagocitate de macrofagii hepatici și eliminate din circulație fără efecte patologice. Atunci când survine saturația sistemului histiofagocitar complexe imune rămân în sânge, pătrund în țesuturi, unde demarează procese alterative, inflamatoare – reacția alergică;

- 2) complexe imune formate de antigenele monovalente cu masa moleculară mică, deși fixează complementul, sunt solubile și nu precipitează, ceea ce defavorizează fagocitoza și menține circulația acestora în sânge;

- 3) la excesivitatea ușoară a antigenului și formarea cu IgM și IgG a complexelor imune cu masa moleculară mare, de circa 1.000.000 daltoni (constanta de sedimentare egală cu 19S), se formează complexe imune, care activează complementul, însă, fiind insolubile, precipitează în locul formării și exercită acțiune

alterativă asupra țesuturilor, provocând reacții alergice. În plus, la epuizarea complementului complexe imune se acumulează mai întâi în sânge, iar ulterior se depun în vase, piele, rinichi, unde declanșează reacții alergice.

4) în insuficiența sistemului complementului, care are câteva mecanisme: a) epuizarea complementului de excesul de antigen – în acest caz complexul imun antigen+anticorp, care nu a asociat complementul, nu se fixează de macrofag, nu este fagocitat și dezintegrat, nu se elimină și circulă persistent în sânge cu imbibiția țesuturilor și declanșarea reacțiilor alergice; b) saturația receptorilor macrofagilor de excesul de complexe imune, ceea ce creează o insuficiență relativă a funcției fagocitare și în consecință o cantitate din aceștia rămân nefagocitați; c) blocada receptorilor Fc, C_{3b}, C_{4b} de pe membrana fagocitelor, ceea ce împiedică fagocitoza și eliminarea complexelor imune;

5) IgE și IgG₄ formează complexe imune, care nu fixează complementul, nu sunt fagocitați și circula în sânge, îmbibă țesuturile și provoacă reacții;

6) dilatarea microvaselor și mărirea permeabilității peretelui vascular contribuie la ieșirea complexelor imune din sânge în țesuturi, unde declanșează reacții alergice.

În stadiul patochimic ca efect al interacțiunii antigen-anticorp are loc eliberarea de mediatorii, care în cazul reacției imune fiziologice contribuie la fagocitoza și digerarea antigenului; în abundența mediatorilor are loc alterarea țesuturilor și reacția devine alergică. Din mediatorii reacției tip III fac parte complementul, enzimele lizozomale, kininele, histamina, anionul superoxid.

La activarea complementului se formează atât produșii finali, ca C₅-C₉ – complexul de atac al membranei, cât și cei intermediari – C₃, C₄, C₅. Prin intermediul C₃ complexul imun se atașează de macrofag, ceea ce conduce la fagocitoză și la dezintegrarea complexului imun.

Fragmentele C_{3a}, C_{4a} și C_{5a} (anafilatoxine) activează și degranulează mastocitele, agreghează trombocitele la fel ca și în reacțiile anafilactice. Pe lângă aceasta factorul C_{5a} provoacă eliminarea din celule a enzimelor lizozomale. Rezultanta acțiunii complementului activat în țesuturi se consideră inițierea reacției inflamatoare acute. Astfel, la reacția imună specifică se asociază și reacția inflamatoare nespecifică, ceea ce amplifică rezistența și protecția în cazul reacției imune fiziologice, însă, în cazul reacției excesive alergice, amplifică alterația tisulară.

Enzimele lizozomale – catepsinele, elastaza, colagenaza, nucleotidazele – provoacă scindarea hidrolitică a componentilor respectivi ai țesuturilor și inițiază reacții inflamatoare.

Kininele preexistă în țesuturi și în umorile biologice în formă de predecesori inactivi – kininogene. Cel mai bine studiată este bradikinina plasmatică. La orice alterare a țesuturilor (inclusiv și de complexe imune) se activează factorul XII (Hageman) al sistemului hemocoagulant, care activează plasminogenul, transformându-l în plasmină. Deoarece plasmă formată poate activa și fragmenta factorul Hageman, această reacție devine necontrolată, în lanț cu următoarea succesiune: activarea nespecifică a factorului Hageman – activarea plasminei – activarea factorului Hageman etc. Plasmina posedă acțiuni multiple: scindează fibrina (acțiune anticoagulantă, fibrinolitică), la fel ca și fragmentele factorului Hageman activează calicreinogenă (precalicreina), transformând-o în kalikreină. Aceasta din urmă transformă pe cale enzimatică bradikininogenul plasmatic în bradikinină, care posedă activitate biologică cu spectru larg: provoacă senzația de durere, spasmul musculaturii netede a organelor interne, dilată vasele sanguine și mărește permeabilitatea peretelui vascular, posedă acțiune chimiotactică. Toate efectele enumerate se

înscriu în reacția inflamatoare acută. De menționat că kininele sunt rapid inactivate de kininaze, din care cauză în condiții fiziologice concentrația acestor substanțe în sânge este mică.

Histamina și serotonina sunt secretate de mastocite și trombocite, anionul superoxid este format de fagocite, iar efectele lor au fost descrise mai sus.

Or, mecanismul patogenetic principal al reacțiilor alergice imediate de tipul III este proteoliza țesuturilor și reacția inflamatorie acută provocată de complementul activat, de sistemul kalikrein-kininic, de enzimele lizozomale.

În *stadiul fiziopatologic* are loc manifestarea clinică a fenomenelor dezlănțuite anterior. Fenomenele fiziopatologice în reacțiile de tipul III depind de organul, în care are loc sedimentarea complexelor imune (peretele vascular, membrana bazală endotelială, spațiul interstițial al glomerulului renal, plămâni, pielea, creierul), de eliminarea mediatorilor și dezvoltarea reacției inflamatoare acute cu toate manifestările acesteia – alterație, exudație, proliferație.

Reacțiile alergice tip III stau la baza patogeniei multor boli: inflamația locală de tipul Arthus, alveolite alergice, alergiile infecțioase, boala serului, glomerulonefrita acută, afecțiuni ale țesutului conjunctiv și alte boli autoalergice și alergo-infecțioase.

Fenomenul Arthus este o reacție alergică experimentală apărută local la administrarea intracutană a serului de cal, iepurelui hiperimunizat preliminar parenteral cu același ser. Administrarea intracutană asigură fixarea antigenului în locul inoculării, unde are loc interacțiunea cu anticorpii, activizarea complementului, a sistemului calikrein-kininic, eliberarea de mediatori celulari din mastocite, trombocite, ceea ce condiționează dezvoltarea inflamației locale cu alterație, necroza pielii, reacții vasculare, eritem, edem, agregarea trombocitelor, infiltrație cu leucocite neutrofile.

La pătrunderea aerogenă a antigenului (fân mucețit, proteinele urinare ale șobolanilor de laborator, sporii *Penicillium casei* din cașcaval, proteinele blănișii de vulpe, sporii *Cryptostoma* din scoarța de mesteacăn, *Aspergillus* ș.a.) apare alveolita, astmul bronșic.

În unele boli infecțioase și parazitare chimioterapia, care provoacă moartea masivă a microorganismelor, eliberează în surplus antigenele acestora, care și condiționează reacțiile complexelor imune (în filarioză paraziții morți provoacă inflamația vaselor limfatice, limfostaza și elefantiazisul membrelor; chimioterapia leprei provoacă eritemul nodos; tratamentul sifilisului cu penicilină – reacția Jarisch-Herxheimer).

Boala serului apare la oameni peste 8–12 zile după seroprofilactica sau seroterapia cu ser hiperimun de cal. În acest laps de timp în sânge circulă proteinele de cal, care nu au fost încă degradate și eliminate din organism concomitent cu anticorpii sintetizați contra proteinelor serice de cal. În condițiile prevalării antigenului se formează complecși imuni cu excesul antigenului. Complecșii mari sunt fagocitați de macrofagi, iar complecșii mici (mai mici de 19S) nu sunt patogeni. Și numai complecșii medii solubili traversează peretele vascular și infiltrază membrana bazală și spațiul interstițial, unde are loc activizarea complementului, ceea ce provoacă inflamația alergică a pielii, articulațiilor, cordului, rinichilor.

Inflamația autoalergică a glomerulilor renali poate evolua fie după modelul reacției autoimune, fie ca o alergie infecțioasă (sensibilizarea cu streptococ nefropatogen).

Încă un exemplu de reacție alergică tip III poate servi vasculita alergică în lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă.

16.3.4. Reacții alergice tip V

Aceste reacții din punct de vedere imunologic sunt asemănătoare cu reacțiile tip II citotoxice: ele au la baza patogeniei interacțiunea anticorpilor din umori (în liberă circulație) cu antigenele fixate pe membrana celulelor proprii. Diferența constă în faptul că antigenele celulare prezintă receptori pentru hormoni sau pentru alți stimuli informaționali, iar efectul final al interacțiunii receptorului celular cu anticorpii antireceptori nu este citoliza, ci stimularea funcției specifice a celulei la fel ca și la acțiunea hormonului respectiv. Încă o particularitate a acestor reacții este lipsa proceselor patochimice, acestea fiind înlocuite cu avalanșa de procese intracelulare inițiate de excitarea receptorului și mediate de sistemul de mesageri secunzi intracelulari (cAMP, cGMP).

Celulele purtătoare de antigeni (receptori) pot fi B-limfocitele, macrofagii, ovocitul, tireocitele. Antigenele fixate pe membrana acestor celule sunt reprezentate respectiv prin imunoglobulinele de pe membrana limfocitelor, receptorii pentru C₃ de pe membrana macrofagului, receptorii specifici pentru tireotropină de pe membrana tireocitului ș.a. Interacțiunea anticorpilor cu receptorii membranari activează adenilatciclaza, sinteza de AMP-ciclic și dezlănțuie reacții specifice pentru celula activată: blasttransformarea limfocitelor B, fagocitoza de către macrofag, mitoza ovocitului, sinteza și secreția hormonilor tiroidieni de către tireocit.

După un atare scenariu se dezvoltă hipertireoza autoimună (boala Graves), când anticorpii stimulatori activează receptorii pentru tireotropină de pe tireocite, stimulând sinteza și secreția în exces de hormoni tiroidieni.

16.3.5. Reacții alergice tip IV

Reacțiile alergice întârziate au la bază reacții imune celulare (hipersensibilitatea celulară) și se manifestă peste 24–36 de ore după contactul repetat cu antigenul specific. Esența patogeniei acestor reacții este interacțiunea dintre antigen și limfocitele T sensibilizate, care au pe suprafața membranei receptori specifici antigenului. Astfel hipersensibilitatea de tip celular (întârziat) nu este altceva, decât un proces imun celular de o intensitate exagerată – *reacție imună celulară + alterația țesuturilor*.

Patogenia generală a reacțiilor alergice de tip întârziat include procese comune pentru toate tipurile de reacții condiționate de interacțiunea alergenului cu limfocitele T sensibilizate. Reacțiile alergice de tip întârziat parcurg aceleași stadii descrise pentru reacțiile alergice de tip imediat cu anumite particularități.

I. Stadiul imunologic

Stadiul imunologic constă în declanșarea reacției imune de tip celular la prima pătrundere în organism a antigenului timus-dependent. În condiții fiziologice aceasta are loc atunci, când reacțiile imune umorale sunt ineficace: la reședința intracelulară a antigenului (de ex., în cazul în care germenele patogen este situat în celulele macroorganismului – micobacteria tuberculozei, brucela, listeria, histoplasma, fungi, virusuri). În acest caz în calitate de «alergen» evoluează macrofagele, care au fagocitat microorganismul și exprimă pe membrana sa antigenul infecțios în complex cu antigenul propriu MHC (major histocompatibility complex). În alte cazuri în

calitate de antigen servește însăși celula străină – bacterii, protozoare, fungi, grefa tisulară. Hipersensibilitatea de tip întârziat se mai întâlnește și în cazurile, în care antigenul se formează în însăși organismul, de ex., prin asocierea haptenui străin cu proteinele proprii, care le servesc drept suport proteic. Proprietățile generale comune pentru toți antigenii, care suscită reacții imune celulare (și hipersensibilitate întârziată) sunt corpuscularitatea, insolubilitatea, stabilitatea la scindare, persistența în organism.

Concret procesele imunologice în alergia de tip întârziat se desfășoară în următoarea consecutivitate.

Antigenul timus-dependent este fagocitat de către celulele antigen- prezentatoare – macrofagi, celulele dendritice ale pielii, unde este supus procesingului și ulterior prezentat limfocitelor T-helper. Sub acțiunea antigenului și a interleukinei-1 sintetizată de macrofagi, T-helperii se activează și sintetizează interleukina-2, care, la rândul său, activează limfocitele T-efectoare (limfocitele citotoxice). În consecință are loc blasttransformarea și proliferarea acestora, acumularea unei populații mari de T-efectori sensibilizați de antigenul în cauză (clon imunologic). Clonul imunologic reprezintă limfocite sensibilizate, care au sintetizat și au fixat pe membrana celulară anticorpi cu rol de receptori specifici pentru antigenul sensibilizat. La rândul lor limfocitele sensibilizate angajează în reacția alergică un număr de 50–100 ori mai mare de limfocite nesensibilizate. Ulterior o parte de limfocite sensibilizate este reținută în organele limfoide, o altă parte circulă liber în sânge. Or, starea de hipersensibilizare de tip întârziat este condiționată de prezența în organism a limfocitelor T sensibilizate, care au fixați pe membrană receptori specifici – imunoglobuline complementare alergenului, cu care au fost sensibilizate. În rest legile hipersensibilității de tip întârziat sunt similare celor pentru hipersensibilizarea de tip imediat și, în fine, pentru reacțiile imune în genere. În lipsa contactului repetat cu antigenul sensibilizat se instalează de asemenea perioada de latență clinică, care va dura până la contactul repetat cu același antigen; dacă în decursul vieții contactul nu se repetă, reacția alergică de tip întârziat nu se manifestă și se sfârșește aici.

La pătrunderea repetată a antigenului sensibilizant acesta interacționează cu limfocitele sensibilizate. Interacțiunea antigen+limfocitul T sensibilizat rezultă cu evoluarea următorului stadiu – stadiul patochimic.

II. Stadiul patochimic demarează la interacțiunea alergenului specific cu limfocitul sensibilizat și se traduce prin eliberarea, activarea sau sinteza de mediatori ai alergiei întârziate. Or, în stadiul patochimic intervin mediatorii reacției alergice celulare. Din numărul acestora fac parte limfokinele (citokinele elaborate de limfocite), factorii chimiotactici, factorul inhibitor al migrației macrofagilor, limfotoxinele, interferonii ș.a.

Limfokinele prezintă substanțe glicoproteice, polipeptide sau proteine, majoritatea cărora nu posedă acțiune citotoxică directă, însă “atrag”, acumulează și activează alte celule (limfocite, macrofagi, fibroblaști, epitelocite), care și realizează reacția imună sau alergică (reacții mediate de celule). Interacțiunea dintre celule este efectuată de interleukine (IL). IL-1 este produsă de macrofagele stimulate de antigen și activează T-helperii, inclusiv și sinteza de aceștia a IL-2; IL-2 este produsă de T-helperii activați – ea suscită blasttransformarea, proliferarea și maturizarea limfocitelor T și, de asemenea, sinteza de către aceștia a gama-interferonului.

Factorii chimiotactici contribuie la imigrarea în zona reședinței antigenului a macrofagilor, neutrofilelor, eozinofilelor, bazofilelor.

Factorul inhibitor al migrației macrofagilor imobilizează celulele emigrate în zona antigenului, reținându-le și concentrându-le aici în număr mare; totodată acest factor activează funcția fagocitară a celulelor.

Limfotoxinele sunt substanțe cu acțiune nespecifică, care distrug membrana celulară (atât a celulelor marcate cu antigen străin, cât și a altor celule aflate în raza acțiunii limfotoxinelor).

Interferonul prezintă o substanță, care modulează (amplifică sau atenuază) imunitatea, fiind un factor al rezistenței nespecifice (gama-interferonul este un factor imun specific).

Din factorii citotoxici mai fac parte enzimele și kininele.

Rezumativ, la pătrunderea repetată în organism a antigenului sensibilizant are loc interacțiunea acestuia cu receptorii de pe membrana T-limfocitelor sensibilizate și declanșarea unei succesiuni de procese: blasttransformarea și proliferarea limfocitelor T, inducția sintezei și secreției limfokinelor, chimiotactismul, emigrarea și acumularea în zona reședinței antigenului a limfocitelor T sensibilizate, a macrofagilor, a leucocitelor polimorfonucleare. Anume desfășurarea acestor procese necesită 24–36 de ore – atât cât durează perioada de latență a reacției alergice întârziate. Rezultanta acestor procese este inflamația proliferativă, productivă în zona antigenului, ceea ce asigură izolarea, distrugerea și eliminarea acestuia.

III. Stadiul patofiziologic este declanșat de mediatorii eliberați sau sintetizați pe parcursul reacției alergice sau imunologice, care interacționează nu numai cu antigenul, ceea ce are semnificație protectivă, ci și cu structurile proprii ale organismului, declanșând diferite efecte fiziopatologice (inclusiv distructive și inflamatoare). În stadiul fiziopatologic are loc manifestarea proceselor nocive (patologice), caracteristice pentru reacțiile alergice de tip IV, care au la bază:

1) acțiunea citopatogenă directă a T-limfocitelor sensibilizate, care se sfârșește cu dezintegrarea celulei marcate cu antigen străin, dar mecanismul căruia nu este încă cunoscut; se știe doar că în acest proces nu ia parte nici complementul, nici limfotoxinele;

2) limfotoxinele care alterează membrana celulară în mod nespecific;

3) enzimele lizozomale, care sunt secretate preponderent de macrofage și exercită în special efect proteolitic;

4) reacția inflamatoare indusă de mediatorii stadiului patochimic și de leziunile celulare.

În cazul în care aceste mecanisme nu sunt suficiente pentru eliminarea completă a antigenului din organism, se formează o structură, care izolează antigenul în locul concentrației și împiedică diseminarea acestuia în organism. Această structură-barieră se numește *granulom* și constă din macrofagi, limfocite, fibroblaști, celule epitelioide. În evoluția sa granulomul este supus necrotizării, sclerozării, petrificării.

Hipersensibilitatea celulară stă la baza multor boli infecțioase cronice (tuberculoza, lepra, sifilisul), infecții virale (variola, rușea), boli micotice (candidoza, dermatomicoza, actinomicoza), invazii parazitare (coccidioza, histoplasmoza, leishmanioza, șistosomoza), sarcoidoza, boli alergo-infecțioase, boli autoimune (tiroidita autoimună), reacției de rejet a transplantului. În toate cazurile menționate alterațiile, care însoțesc procesele alergice, sunt condiționate de hipersensibilitatea celulară față de agentul infecțios și produsele vitale ale acestuia și sunt realizate de T-limfocitele citotoxice activate de antigenele sistemului MHC (major histocompatibility complex) de pe macrofage. De subliniat că în toate aceste cazuri are loc combinația de reacții imune și reacții alergice, de reacții protective și alterative, de raportul cărora va depinde rezoluția bolii.

Exemplu clasic de reacție alergică celulară tip IV poate servi reacția diagnostică la administrarea subcutană a tuberculinei, care constă în următoarele. La inocularea intracutană a tuberculinei pacientului cu tuberculoză (sensibilizat de micobacterii și din această cauză posesor de hipersensibilitate față de producții vitale ai micobacteriei) peste 48–72 de ore în locul inoculării se dezvoltă un proces inflamator proliferativ, care se manifestă printr-o papulă cu necroză în centru. Papula constă din limfocite, monocite, macrofagi tisulari.

O altă formă de hipersensibilitate celulară este reacția de rejecție a alo- sau xenotransplantului.

De rând cu formele generalizate, există și unele forme localizate de hipersensibilitate, de ex., dermatita de contact. Dermatita de contact survine la acțiunea locală asupra pielii a unor așa substanțe, ca sărurile de crom și nichel, coloranții pentru păr, neomicina. Aceste substanțe pătrund în piele, unde se asociază cu antigenele proprii (probabil, celulele dendritice, care și efectuează procesul antigenului), formând autoantigene combinate – aceștia și declanșează hipersensibilitatea celulară sub forma dermatitei de contact.

16.4. Hipersensibilitate nespecifică

Toate reacțiile alergice descrise anterior sunt reacții specifice, antigendependente inițiate și menținute de un singur antigen. Concomitent există și hipersensibilitate antigenindependentă, care în afară de faptul că nu este specifică pentru un antigen oarecare, se manifestă deja la primul contact cu substanța declanșatoare. 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 mediatorii 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 C₁). Deficitul inhibitorului factorului C₁ conduce la activarea nesancționată a complementului pe cale clasică și toate efectele succesive – formarea de fragmente active C_{3a}, C_{4a}, C_{5a} 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 pirazonului, antiinflamatoare nesteroidice. După un atare scenariu decurge așa-numitul astm bronșic aspirinic.

Un exemplu de reacție pseudoalergică experimentală este fenomenul Shwarzman. La administrarea intravenoasă a endotoxinei iepurelui, aceasta activează nespecific complementul, se asociază cu C_{3b}, formând și fragmentele C₅–C₇, care distrug trombocitele, eliberează din acestea factorii coagulanți, ceea ce rezultă cu coagularea diseminată intravasculară a sângelui. Un alt exemplu – edemul angionevrotic ereditar de tip Quincke.

16.5. Reacții autoimune (autoalergice)

Autoimunitatea (autoalergia) reprezintă o reacție imună de tip umoral sau celular, declanșată contra antigenelor proprii ale organismului. Deoarece reacțiile decurg cu distrucția propriilor țesuturi, aceste reacții se mai numesc autoagresive.

Etiologia și patogenia autoimunității

Autoimunitatea poate fi definită ca o reacție imunologică patologică desfășurată contra antigenelor din componența corpului propriu. În aceste reacții antigenele sunt denumite *autoantigene*, anticorpii – *autoanticorpi*, reacția imună – *autoimună*.

Cauzele generale ale autoimunității sunt antigenele proprii, care intră în componența structurilor organismului.

Autoantigenele pot fi specifice pentru specia dată, pentru individul dat (izoantigene), pentru un organ (organospecifice) sau pentru anumite organite celulare (ADN, proteine mitocondriale).

Din antigenele organospecifice, care provoacă mai frecvent autoalergia, fac parte tireoglobulina (boala respectivă autoimună se numește tireoidita Hashimoto), microzomii și antigenele tireocitelor (mixedemul primar), receptorii pentru tireotropină de pe membrana tireocitelor (tireotxicoza), factorul antianemic intrinsec Kastle (anemia pernicioasă), antigenele citoplasmice ale celulelor suprarenalelor (boala Addison), antigenele citoplasmice ale celulelor secretoare de steroizi (menopauza precoce), antigenele spermatozoizilor (sterilitatea masculină), antigenele citoplasmice ale celulelor pancreatice beta (diabetul insulinodependent tip I), receptorii membranari pentru insulină (diabetul insulinorezistent tip II), beta-adrenoreceptorii (reacții alergice de tip imediat), receptorii acetilcolinei mușchilor striati (miastenia), mielina (scleroza diseminată), membranele bazale ale glomerulilor renali (sindromul Goudspacher), celulele spinoase ale pielii (pemfigoidul), antigenele ochiului (oftalmita “simpatică”), eritrocitele (anemia hemolitică), trombocitele (purpura trombocitopenică), leucocitele granulate (granulocitopenia), antigenele mucoasei intestinale (colita ulceroasă), imunoglobulinele A (artrita reumatoidă), acidul dezoxiribonucleic (lupus eritematosus). Deși impunătoare, această listă nu este nici pe departe încheiată, numărul de afecțiuni autoimune completându-se mereu.

La baza patogeniei reacțiilor autoimune stau aceleași mecanisme, caracteristice și pentru reacțiile fiziologice – reacțiile imune umorale și celulare asociate cu fenomene distructive și inflamatoare, caracteristice pentru reacțiile alergice. La fel ca și reacțiile alergice obișnuite, reacțiile autoimune se desfășoară după tipul reacțiilor imediate (tip II citotoxice, tip III cu complexe imune, tip V autostimulatoare) sau după tipul reacțiilor celulare întârziate – tip IV cu limfocite sensibilizate. Momentul central al patogeniei autoalergiei constă în pierderea toleranței fiziologice față de antigenele proprii, în urma cărui fapt antigenele “self” (proprii) devin pentru sistemul imun “non-self” (neproprii, străine). Contra antigenelor devenite «heterogene» organismul declanșează atacul imunologic orientat spre eliminarea acestui pseudo-non-self. Or, are loc o autoagresiune, autorebeliune cu rezultate patologice, uneori fatale pentru organism.

Mecanismul exact al autoimunității în prezent nu se cunoaște. Mai mult ca atât, probabil, bolile autoimune pot avea mai multe mecanisme patogenetice. În prezent sunt discutate câteva ipoteze ale patogeniei autoalergiei.

Lipsa toleranței imunologice față de unele antigene normale organospecifice. Antigenele unor organe se dezvoltă ontogenetic în izolație de sistemul imun (organele, care posedă bariere histo-hematice viguroase – ochiul, creierul, testiculele ș.a.). Din această cauză clonurile de limfocite responsabile pentru recunoașterea acestora nu sunt selectate și eliminate, din care motiv față de aceste antigene sistemul imun nu elaborează toleranță imunologică fiziologică. Or, antigenele izolate rămân a fi ca străine, non-self, pentru sistemul imun. Atât timp, cât barierele rămân impenetrabile, contactul sistemului imun cu aceste antigene este imposibil, deoarece nici antigenele nu ies în circulația sistemică, nici celulele imunocompetente, care le-ar putea depista, nu pătrund în organ. Din această cauză și reacția imună (alergică) nu se declanșează. În caz de violare traumatică a acestor organe, antigenele organospecifice traversează bariera și nimeresc în mediul intern, unde sunt depistate de limfocitele clonului respectiv ca străine și contra acestora sunt declanșate reacții imune (alergice) – oftalmita alergică, encefalita, orhita ș.a. Astfel, în aparență aceste reacții se prezintă ca absolut fiziologice, deși cu consecințe patologice. Or, în conformitate cu prima ipoteză expusă bolile autoalergice sunt boli ale barierelor organelor și nu ale sistemului imun, care reacționează în mod fiziologic.

Apariția clonurilor mutante de limfocite. În urma mutațiilor spontane sau induse pot reapărea clonuri de limfocite interzise, care sintetizează și fixează pe membrană receptori pentru antigenele proprii (aceste clonuri în ontogenează au fost eliminate). Or, în conformitate cu această ipoteză autoimunitatea ar fi o boală a sistemului imun.

Autoimunitatea ca stare de imunodeficiență. În urma defectelor genetice apar gene ale hiporeactivității imune. Aceste gene mutante nu se manifestă la persoanele heterozigote, însă la indivizii homozigoți are loc expresia hiporeactivității față de orice antigen microbial. În cazurile, în care microorganismele alterează organele izolate de barierele histo-hematice antigenele organospecifice sechestrate, izolate, față de care lipsește toleranța imunologică fiziologică, sunt eliberate, ceea ce declanșează reacții autoalergice prin mecanismul descris mai sus. Or, în acest concept patogenia reacțiilor autoimune se prezintă dublă: imunodeficiența creează condiții pentru afectarea microbială a barierelor și demascarea antigenelor izolate.

Imunodeficiența T-supresorilor. Toleranța fiziologică față de antigenele proprii este asigurată și de funcția limfocitelor T-supresori, care inhibă blasttransformarea, proliferarea limfocitelor B, transformarea acestora în plasmocite și ulterior sinteza și hiperproducerea de anticorpi față de antigenele proprii. În lipsa sau micșorarea T-supresorilor devine posibilă reacția imunologică la propriile antigene. Acest mecanism stă, probabil, la baza lupusului eritematos, artritei reumatoide, sclerozei diseminate.

Dereglarea procesului de recunoaștere a autoantigenelor. Antigenele proprii (self) sunt recunoscute de receptorii celulelor imunocompetente, controlate de complexul major al histocompatibilității (MHC). MHC reprezintă idiotipuri sau antiidiotipuri de imunoglobuline. Elaborarea de anticorpi față de acești receptori celulari și interacțiunea cu aceștia rezultă confuzii în recunoașterea self-ului și face posibilă declanșarea reacțiilor autoimune.

Reacția încrucișată a antigenelor. Unele antigene microbiene sunt similare după structura determinantelor antigenice cu antigenele macroorganismului. În aceste cazuri microorganismele pătrunse în macroorganism induc producția de anticorpi,

care pot reacționa atât cu antigenele microbiene, cât și în mod încrucișat cu antigenele proprii ale gazdei, ceea ce rezultă alterația țesuturilor proprii.

Modificarea structurii autoantigenelor. Sub acțiunea razelor ionizante, temperaturii ridicate, microbilor, virusurilor are loc denaturarea antigenelor proprii, față de care organismul în ontogeneză a elaborat toleranța. În consecință antigenele proprii acaparează proprietăți antigenice noi, ceea ce suscită reacția imunologică a organismului. Deocamdată rămâne neclar din ce cauză anticorpii elaborați contra antigenului modificat reacționează și cu antigenele intacte, provocând alterații tisulare autoalergice, care continuă chiar și după eliminarea din organism a antigenului denaturat.

Mecanismele ipotetice prezentate aici nu exclud unele pe altele și este posibil ca acestea să fie prezente, în diferite combinații, în bolile autoalergice, deoarece ele toate includ în mod esențial pierderea toleranței imunologice.

Deși toate bolile autoimune au patogenie similară, ele posedă și anumite particularități.

Tireoidita Hashimoto este condiționată de elaborarea anticorpilor contra tireoglobulinei din componența tireocitelor, iar reacția imunologică activează complementul, care și provoacă inflamația și alterarea glandei tiroide.

Anemia pernicioasă (B_{12} -deficitară) are la bază sinteza locală de anticorpi contra factorului antianemic intrinsec, care este secretat de mucoasa stomacului în suc gastric și care contribuie la protecția și absorbția vitaminei B_{12} (factorului antianemic extrinsec). Elaborarea și secreția în componența sucului gastric a anticorpilor specifici inhibă factorul intrinsec, ceea ce rezultă malabsorbția și deficitul de vitamina B_{12} – astfel se instalează anemia autoimună megaloblastică (anemia Addison-Birmier).

Alterarea barierei hemato-testiculare rezultă ieșirea în circulația sistemică a antigenelor spermale, ceea ce condiționează sinteza de anticorpi antispermali, care aglutinează și imobilizează spermatozoizii, făcându-i infertili.

În boala Goudpascher (glomerulonefrita în asociație cu hemoragie pulmonară) pe membrana bazală a glomerulului renal se depun imunoglobuline G și fragmentul C3 al complementului, ceea ce provoacă glomerulonefrita.

În miastenie («slabiciune musculară») are loc sinteza de autoanticorpi contra receptorilor acetilcolinici ai membranei postsinaptice a mușchilor scheletici. Alterarea autoimună a receptorilor face membrana postsinaptică areactivă față de acetilcolină și în consecință apare pareza musculară, mișcări voluntare dificile.

Din bolile autoimune tip III cu complexe imune face parte lupusul eritematos sistemic (LES), care are la baza patogeniei producția de anticorpi față de nucleoproteidele proprii (ADN, ARN). Deoarece nucleoproteidele nu posedă specificitate de organ, anticorpii interacționează cu ADN și ARN din toate organele, din care cauză leziunile poartă un caracter sistemic, generalizat. Așa cum nucleoproteidele sunt bine solubile, iar complementul este parțial epuizat, complexul antigen-anticorp nu poate fi fagocitat și circulă îndelungat în sânge, îmbibând spațiile subendoteliale, afectând membrana bazală a capilarelor pielii, cordului, glomerulilor renali și a altor organe.

La bolile autoimune celulare tip IV se referă tireoidita, orbita, encefalita ș.a., pe parcursul cărora în organul alterat se acumulează monocite, histiocite, limfocite, celule epitelioide, alte celule efectoare, care realizează efectul direct citotoxic, citoliza prin intermediul limfokinelor și a enzimelor lizozomale.

17. Dereglările circulației sanguine regionale

17.1. Hiperemia arterială

17.2. Hiperemia venoasă

17.3. Ischemia

17.4. Embolia

17.5. Staza sanguină

17.6. Tulburările reologiei sângelui

Clasificarea, caracteristica și funcțiile vaselor sanguine. Sistemul microcirculator include următoarele vase: arteriole, metarteriole, anastomoze arteriolo-venulare, capilare și venule. Microcirculația realizează funcția principală a hemocirculației și anume metabolismul vasculo-interstițial.

Arteriiolele constituie vasele de rezistență și prezintă ramificațiile terminale ale sistemului arterial cu diametrul de 80–120 μ și structură tipică pentru artere constituită din trei straturi: endoteliu, stratul muscular bine prezentat și adventițiu. Arteriiolele au funcția unor valve de control, prin care este controlat pasajul sângelui în capilare. Stratul muscular al arteriiolelor este bine dezvoltat și capabil să le închidă completamente. Relaxarea miocitelor vasculare conduce la dilatarea vaselor, modificând astfel fluxul sanguin în capilare în funcție de necesitățile tisulare actuale.

Arteriiolele se ramifică în *metarteriole* cu diametrul de 40–70 μ și cu tunica musculară constituită dintr-un singur strat de miocite.

Ulterior metarteriolele se ramifică în *capilare*, la nivelul cărora stratul muscular se păstrează doar la locul de emergență a capilarului – sfincterul precapilar, format din 1–2 fibre musculare netede, care prin contracție determină închiderea totală a capilarului, iar prin relaxare deschiderea sa. În rest capilarul este lipsit de tunica musculară și de adventițiu, stratul extern fiind reprezentat prin membrana bazală. Astfel, capilarele sunt structuri cu pereții formați dintr-un singur strat de celule endoteliale aranjate pe membrana bazală. Grosimea peretelui capilar este de cca 0,5 μ , ceea ce favorizează schimbul de substanțe în ambele sensuri: capilar – interstițiu și invers, interstițiu – capilar. Diametrul capilarului este de cca 4–9 μ , suficient pentru pasajul eritrocitelor. Diametrul sumar al capilarelor este de cca 800 ori mai mare decât al aortei.

Capilarele, denumite *vase metabolice*, asigură funcția principală a sistemului vascular – schimburile lichidiene, nutritive, electrolitice, hormonale și ale altor substanțe.

În diferite regiuni vasculare capilarele au ultrastructură diferită, deosebindu-se capilare somatice, viscerale și sinusoidale.

În piele, musculatura scheletică și netedă, miocard, plămâni sunt prezente *capilarele somatice*, al căror perete este alcătuit dintr-un strat continuu de celule endoteliale, cu un număr mare de „pori” cu diametrul de 4–5 nm, permeabile pentru apă și cristalozii hidrosolubili, dar impermeabile pentru proteine.

Capilarele viscerale sunt caracteristice pentru rinichi, intestine, glandele endocrine – organe, unde se absoarbe o cantitate mare de apă și substanțe dizolvate. Aceste capilare formează în perete între conexiunile celulelor endoteliale căi minuscule cu diametrul de 6–7 nm, ce conectează interiorul capilarului cu spațiul interstițial, denumite „fante intercelulare”. Fiecare „fantă intercelulară” este întreruptă din loc în loc de proeminențe proteice scurte, care mențin celulele endoteliale împreună. Permeabilitatea capilarelor viscerale este mai mare decât cea a capilarelor somatice.

În splină, ficat, măduva osoasă se întâlnesc *capilarele de tip sinusoidal* cu stratul de endoteliu discontinuu cu fisuri largi între celule, unde lipsește și membrana bazală. Această structură a capilarelor determină o permeabilitate sporită nu numai pentru apă, dar și pentru proteine, și chiar pentru celule sanguine. În afară de fisurile interendoteliale în însăși celulele endoteliale mai sunt prezente vezicule mici plasmalemale, formate la una din suprafețele celulei (bazală sau lumenală) prin absorbția unor picături minuscule de plasmă sanguină sau lichid extracelular, transportând astfel cantități semnificative de substanțe prin peretele capilar în ambele sensuri.

Deoarece suprafața sumară a capilarelor o depășește de sute de ori pe cea a arterelor, nu toate capilarele pot fi deschise concomitent (o atare situație ar conduce la micșorarea rezistenței periferice vasculare și la prăbușirea presiunii arteriale). Starea funcțională a rețelei capilare se caracterizează prin raportul capilarelor funcționale către cele nefuncționale. De exemplu, în musculatura scheletică în stare de repaus funcționează doar 20–30% din capilare. Așadar, există o medie a ratei de flux prin fiecare pat capilar, o presiune capilară medie și o rată medie de transfer al substanței între sângele capilar și lichidul

interstițial. Toate capilarele, care provin dintr-o arteriolă, formează o unitate de circulație terminală, care confluează într-o *venulă*, iar acestea, la rândul lor, confluează gradat în vene de calibru din ce în ce mai mare, în general superior calibrului arterei corespunzătoare.

Reglarea circulației. Aparatul circulator este dotat cu un sistem complex de reglare a debitului sanguin diferit în diverse zone ale organismului uman. Debitul sanguin în vase – cantitatea de sânge ce trece printr-un anumit loc al sistemului circulator într-o perioadă de timp – este determinat de diferența de presiune la capetele vasului și de rezistența vasculară. Totuși procesul de reglare a circulației locale se realizează în special prin modificarea lumenului vascular și corespunzător a rezistenței vasculare periferice (rezistență hidrodinamică), deoarece ea este invers proporțională cu raza vasului la puterea a patra ($R=8\eta/\pi r^4$ Om). Conform conceptului contemporan circulația locală este reglată prin mecanisme locale, umorale și nervoase, în diferite organe aceste mecanisme având o pondere deosebită în reglarea tonusului vascular și debitului sanguin.

Reglarea locală a circulației periferice. Una din caracteristicile principale ale circulației este capacitatea fiecărui țesut de a-și controla propriul debit sanguin în raport cu necesitățile actuale. Controlul local al fluxului sanguin poate fi rapid, ce produce modificări în câteva secunde sau minute în vederea menținerii condițiilor tisulare adecvate și controlul pe termen lung, cu modificări lente ale fluxului timp de zile, săptămâni sau luni. Reglarea circulației sanguine locale prin mecanisme autonome și rapide se numește *autoreglare*. Ea are scopul de a menține tonusul bazal al musculaturii netede a vaselor de rezistență și consecutiv rezistența circulației și debitul sanguin conform necesităților funcționale și metabolice. *Tonusul vascular* reprezintă starea de semicontrație a musculaturii netede din vasele de rezistență, menținut printr-o activitate intrinsecă miogenă și care rezultă din instabilitatea polarizării membranelor celulare ale fibrelor musculare. Procesul de autoreglare se realizează prin două mecanisme: miogen și metabolic.

Mecanismul miogen are la bază corelația dintre gradul de extindere a peretelui vascular de către presiunea intravasculară și gradul de încordare a peretelui vascular: extinderea bruscă a vaselor sanguine mici de către presiunea intravasculară antrenează contracția mușchilor netezi vasculari, în timp ce micșorarea presiunii intravasculară conduce la relaxarea miocitelor vasculare. Astfel este asigurată menținerea debitului sanguin constant. Acest mecanism protejează vasele sanguine, în special capilarele, de creșterea excesivă a presiunii sângelui, care amenință cu edem vasogen și ruperea vasului cu hemoragie. În cazul micșorării presiunii arteriale și a gradientului proximo-distal de presiune, care ar conduce la scăderea debitului sanguin, gradul de extindere a peretelui vascular scade, mușchii netezi se relaxează, antrenând dilatarea vaselor, micșorarea rezistenței circulației cu menținerea debitului sanguin constant. Autoreglarea miogenă este mai bine exprimată în vasele renale, dar este prezentă și în vasele encefalului, cordului, ficatului, intestinelor și musculaturii scheletice, însă lipsește la nivelul dermei.

Mecanismul metabolic reprezintă reglarea fluxului sanguin de către diverse substanțe, care se clasifică în trei grupe: substanțe ce se formează continuu în cadrul reacțiilor metabolice (CO_2 , H^+), substanțe ce se formează în cazul micșorării debitului sanguin (acidul lactic, ADP, AMP, adenoza, K^+ extracelular) și substanțe vasoconstrictoare (O_2), viteza acumulării sau utilizării cărora depinde de intensitatea metabolismului.

Aceste reacții au semnificație homeostatică: astfel micșorarea debitului sanguin determină acumularea în țesuturi a substanțelor ce provoacă diminuarea tonusului vascular, dilatarea vaselor și creșterea afluxului de sânge concomitent cu oxigenul și substanțele nutritive; fluxul sporit de sânge spre țesuturi aduce substanțe nutritive în exces și, în același timp, îndepărtează substanțele vasodilatatoare din țesuturi.

Mecanismul de reglare pe termen lung constă în modificarea gradului de vascularizare tisulară (a densității vaselor sanguine în țesut) prin angiogeneză sau reducția vaselor. Astfel, atunci când metabolismul unei porțiuni de țesut se menține la un nivel înalt o perioadă îndelungată, angiogeneza se intensifică și gradul de vascularizare a acestuia crește. Atunci când metabolismul timp îndelungat este diminuat, are loc reducția vaselor sanguine cu scăderea gradului de vascularizare a acestei porțiuni de țesut. Se consideră că unul din stimulii principali, care mărește sau reduce gradul de vascularizare în diverse condiții, este necesarul tisular de oxigen.

Angiogeneza – dezvoltarea de noi vase sanguine – apare în special ca răspuns la acțiunea factorilor angiogenetici eliberați din țesuturile ischemiate, în țesuturi cu dezvoltare rapidă sau țesuturi cu rată metabolică crescută. Procesul de angiogeneză începe cu înmugurirea din venule mici sau ocazional din capilare, de noi vase sanguine. Prima etapă este disoluția membranei bazale a endoteliului. Aceasta este urmată de proliferarea rapidă de noi celule endoteliale, care apoi se dispun în afara pereților vasculari în cordoane lungi, direcționate spre sursa de factori angiogenetici. Celulele fiecărui cordon continuă să se dividă și se înfășoară eventual într-un tub. Apoi aceste tuburi fac contact cu altele, ce provin din alte vase donatoare, formând anse capilare, prin care începe să circule sângele. Dacă fluxul sanguin prin vasele nou-formate este suficient de mare, peretele acestora este invadat de celule musculare netede, cu transformarea în arteriole mici sau chiar artere mai mari.

Reglarea umorală. Reglarea umorală a circulației se efectuează de către substanțe biologice active, cum ar fi hormonii, ionii ș.a. Unele dintre aceste substanțe sunt formate de glande specializate și apoi eliminate în sânge (hormonii glandelor endocrine), altele sunt formate în arii tisulare ca răspuns la condițiile locale (substanțe paracrine), iar al treilea grup constituie substanțele, eliberate de terminațiile nervoase stimulate (neuromediatorii). Toate aceste substanțe determină efecte locale circulatorii. Printre cei mai importanți factori umorali ce interesează funcțiile circulatorii sunt:

- a) agenți vasoconstrictori – noradrenalina, adrenalina, angiotenzina, vasopresina;

b) agenți vasodilatatori – calidina, bradikinina, histamina, prostaglandinele, acetilcolina. În plus, o serie de ioni posedă acțiune vasoactivă, dilatând sau contractând vasele sanguine. De exemplu, ionii de calciu determină vasoconstricție datorită stimulării directe a musculaturii netede, ionii de potasiu și de magneziu relaxează musculatura netedă, iar ionii de sodiu și de hidrogen provoacă vasodilatație. Catecolaminele (adrenalina, noradrenalina) au efecte diferite asupra musculaturii vasculare în funcție de tipul adrenoceptorilor (α sau β) prezenți în peretele vascular. Astfel, excitarea α -adrenoceptorilor determină contracția musculaturii netede, iar excitarea β -adrenoceptorilor – dilatarea acesteia. Noradrenalina acționează, în special, asupra α -adrenoceptorilor, pe când adrenalina asupra α - și β -adrenoceptorilor. În majoritatea vaselor sunt prezente ambele tipuri de receptori, dar numărul și raportul lor variază în diverse regiuni ale organismului. Astfel, în vasele organelor splanhnice, rinichilor, pielii, musculaturii scheletice, în care predomină α -adrenoceptorii adrenalina provoacă vasoconstricție, iar în miocard și creier, unde predomină β -adrenoceptorii, provoacă vasodilatare. Deși pragul de excitare a β -adrenoceptorilor este mai mic decât al α -adrenoceptorilor, la acțiunea agonștilor asupra ambelor tipuri predomină efectele α -adrenoceptorilor. Astfel, în concentrații fiziologice în aceste organe adrenalina determină vasodilatare, iar în cantități sporite vasoconstricție.

Reglarea neurogenă. Reglarea neurogenă a tonusului vascular este efectuată de către sistemul nervos vegetativ, predominant de către sistemul simpatic, însă unele regiuni vasculare sunt reglate și de sistemul nervos parasimpatic. Inervația simpatică este prezentă în toate vasele sanguine, cu excepția capilarelor, sfîcterelor precapilare și a majorității metarteriolelor, însă densitatea fibrelor adrenergice și importanța funcțională a acestora variază în diferite zone ale sistemului vascular. Majoritatea fibrelor simpatic postganglionare sunt adrenergice, dar există și fibre simpatic postganglionare colinergice, excitarea cărora provoacă dilatarea vaselor coronariene și a vaselor mușchilor scheletici. Fibrele parasimpatice colinergice vasodilatatoare își iau începutul din nucleele vegetative ale encefalului și din regiunea sacrală a măduvei spinării, inervând vasele encefalului, limbii, glandelor salivare, vezicii urinare, organelor sexuale externe și rectului. Fibrele vasomotorii simpatic postganglionare se află în componența nervilor miești spinali și inervează vasele viscerelor și ale cordului, teritoriile vasculare periferice. În condiții normale prin fibrele nervoase simpatic se transmite perpetuu semnale vasoconstrictoare, care determină o descărcare continuă și lentă de impulsuri în regiunea joncțiunii neurovasculare și mențin o stare de vasoconstricție parțială, denumită *tonus vasomotor*. Mediatorul postganglionar în sistemul simpatic vasomotor este noradrenalina, care exercită asupra receptorilor adrenergici postsinaptici de pe miocitele vasculare acțiune similară cu cea a catecolaminelor parvenite pe cale umorală, efectul fiind determinat de specificul receptorilor – alfa sau beta.

Așadar, în prezent s-a stabilit cu certitudine că excitarea fibrelor simpatic adrenergice prin acțiune asupra alfa-adrenoceptorilor determină constricția vaselor periferice, pe când vasodilatarea este rezultatul diminuării influenței simpatic vasoconstrictoare, a excitării β -adrenoceptorilor sau a fibrelor simpatic și parasimpatice colinergice. În același timp, inervația parasimpatică poate provoca vasodilatare indirect, prin modificarea metabolismului sau prin eliminarea din celule a enzimelor (kalikreina), care difundează în spațiul intercelular și clivează substanțe vasodilatatoare de la macromolecule (globuline), așa cum are loc în glandele salivare și sudoripare.

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

17.1. Hiperemia arterială

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.

Etiologia. Clasificarea factorilor etiologici ai hiperemiei arteriale se efectuează în conformitate cu mai multe criterii. 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 biologice active (kinine). După potențialul nociv factorii, care provoacă hiperemia arterială pot fi fiziologici și patogeni. Respectiv, în funcție de factorul etiologic și semnificația biolo-

gică hiperemiile arteriale pot fi clasificate în hiperemie arterială fiziologică și hiperemie arterială patologică.

Hiperemia arterială fiziologică 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 neadecvată 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. Aceasta poate fi rezultatul creșterii tonusului sistemului vegetativ parasimpatic și respectiv a nivelului acetilcolinei în sinapsele neuro-musculare de pe vase la excitarea directă a receptorilor cu proiecție parasimpatică, a centrilor, a fibrelor preganglionare și a ganglionilor parasimpatici intramurali de către excitanți mecanici, fizici, chimici, biologici. Vasodilatația poate fi și rezultatul creșterii colino-reactivității vasculare, din cauza concentrației sporite în spațiul extracelular a ionilor de potasiu, hidrogen ș.a. Exemple tipice de hiperemie arterială neurogenă de tip neurotonic este hiperemia feței și gâtului în cazul unor emoții sau patologii ale organelor interne (ovare, cord, ficat, plămâni), hiperemia arterială de-a lungul proiecției nervilor intercostali în caz de neuroinfecție cu Herpes zoster. Prin mecanismul colinergic (acțiunea acetilcolinei) se dezvoltă hiperemia arterială a glandelor salivare, limbii, organelor sexuale externe, vasele cărora au inervație parasimpatică. În lipsa inervației parasimpatice dezvoltarea hiperemiei arteriale este condiționată de inervația simpatică colinergică și histaminergică cu M-colinoreceptori sau H₂ receptori.

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. Aceasta poate fi rezultatul lezării ganglionilor, fibrelor postganglionare sau a terminațiilor nervoase simpatică în traume sau intervenții chirurgicale. Un alt mecanism al dezvoltării hiperemiei arteriale neuroparalitice poate fi micșorarea adrenoreactivității vasculare din cauza modificărilor fizico-chimice în focarul inflamator (de ex., acidoza tisulară diminuează efectele vasoconstrictorii ale catecolaminelor). Deoarece inervația simpatică este responsabilă de tonusul vascular, la micșorarea sau întreruperea influenței ei asupra vaselor tonusul vascular scade și sub acțiunea presiunii intravasculare vasele se dilată. Astfel se instalează hiperemia arterială. Hiperemia arterială neurogenă de tip neuroparalitic poate fi provocată și pe cale farmacologică prin utilizarea ganglioblocatorilor (guanetidina, trimetafanul), care întrerup propagarea impulsurilor spre periferie la nivelul ganglionilor simpatici sau prin blocarea terminațiilor nervoase simpatică cu preparate simpatolitice (rezerpina) și α -adrenoblocatori (fentolamina, prazosinul). În acest caz se blochează canalele lente potențial dependente de calciu, ceea ce împiedică pătrunderea acestui element din spațiul extracelular în miocitele vasculare în direcția gradientului electrochimic și astfel contracția miocitelor la acțiunea noradrenalinei devine imposibilă.

Mecanismul neuromioparalitic constă în epuizarea rezervelor de catecolamine în veziculele terminațiilor nervoase simpatice cu micșorarea tonusului fibrelor musculaturii netede ale arteriolelor sau în caz de compresie îndelungată a vaselor (de ex., în ascită). O altă cauză este micșorarea reactivității structurilor adrenoreactive ale vaselor sanguine în condiții de acidoză tisulară, sau în prezența altor substanțe vasoactive antagoniste, de ex., a histaminei.

Mecanismul umoral al hiperemiei arteriale constă în creșterea într-o anumită regiune a concentrației substanțelor biologice active vasodilatatoare (histamina, adenozina, 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. Astfel, chiar și denervarea totală a unei porțiuni de țesut sau organ nu preîntâmpină instalarea hiperemiei arteriale metabolice. Un rol important în creșterea fluxului sanguin în acest caz se atribuie produșilor metabolismului tisular: creșterea concentrației ionilor de hidrogen cu acidoză, acumularea de dioxid de carbon, adenzindifosfat, acid lactic ș.a., care micșorează tonusul vascular, cresc sensibilitatea miocitelor vasculare către adenzină, facilitează disocierea oxihemoglobinei.**

În funcție de procesele biologice, în care se dezvoltă, hiperemia arterială poate fi funcțională, reactivă, adaptativă, colaterală, disvegetativă (predominarea tonusului sistemului parasimpatic – parasimpaticotonie sau simpatoplegie), psihoemoțională, inflamatoare, alergică, în hiperkaliemie, acidoză ș.a.

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 funcțională se dezvoltă prin intermediul mecanismelor patogenetice metabolice și umorale. De exemplu, în encefal și mușchi vasodilatarea se datorează preponderent acțiunii produșilor metabolismului tisular; depolarizarea membranei citoplasmatică la contracția fibrelor musculare striate este asociată de eliminarea potasiului intracelular în spațiul interstițial, de unde potasiul eliminat difundează în celulele musculaturii netede, determinând micșorarea potențialului de repaus (depolarizare), inhibiția ulterioară depolarizantă cu relaxarea miocitelor vasculare, scăderea tonusului vaselor, dilatarea acestora și intensificarea fluxului sanguin.

Un rol important în patogenia hiperemiei arteriale funcționale aparține și factorilor umorali. De exemplu, hormonii gastrici și intestinali acționează asupra vaselor tractului gastro-intestinal provocând vasodilatare proporțională cu necesitățile funcționale. Astfel, secretina contribuie la dilatarea vaselor musculaturii stomacului, colecistokinină dilată vasele intestinale, iar glucagonul posedă acțiune directă asupra vaselor arteriale hepatice.

La instalarea hiperemiei arteriale funcționale participă și factorii mecanici, de exemplu, comprimarea vaselor în timpul contracției musculare determină micșorarea tonusului vascular al arteriolelor mușchilor scheletici, ceea ce contribuie la dilatarea neuromioparalitică.

Semnificația biologică a hiperemiei arteriale funcționale este ajustarea asigurării metabolice a organului la gradul de activitate prin modificarea debitului sanguin.

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 (CO₂, acidul lactic, adenzina, ioni). La creșterea fluxului sanguin concomitent cu mecanismul metabolic mai participă și mecanismul miogen de autoreglare a debitului sanguin. În perioada ischemică are loc diminuarea circulației sanguine și a presiunii intravasculare, ceea ce micșorează tonusul vascular. La reperfuzie restabilirea presiunii intravasculare provoacă o extindere a peretelui vascular hipotonic cu afluxul abundent de sânge – apare hiperemia arterială reactivă. De menționat că în caz de obturare a unei vene, când presiunea intravasculară se menține la nivel normal, aceste reacții lipsesc.

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.

Alte tipuri de hiperemie arterială (hiperemia arterială inflamatorie, alergică, acidotică, în hiperkaliemie, colaterală) sunt expuse în compartimentele respective.

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 volumetrice 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 calibr 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.

Modificările metabolismului tisular:

a) micșorarea diferenței arterio-venoase a presiunii oxigenului – „arterializarea” sângelui venos în urma accelerării vitezei și reducerii timpului de circulație a eritrocitelor prin vasele metabolice;

b) mărirea aportului și consumului de oxigen și substanțe nutritive concomitent cu evacuarea completă și rapidă a deșeurilor metabolice ca rezultat al hiperperfuziei ;

c) intensificarea proceselor metabolice oxidative în regiunea hiperemiată;

d) intensificarea energogenezei, acumularea în celulele țesutului hiperemiat a substanțelor macroergice și nutritive;

e) mărirea potențialului energetic și funcțional al organului;

f) creșterea reactivității și rezistenței țesuturilor hiperemiate la acțiuni nocive.

Manifestările exterioare ale hiperemiei arteriale:

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 turgorului tisular 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.

Semnificația biologică. În majoritatea cazurilor hiperemia arterială este însoțită de hiperperfuzie a organului cu ameliorarea și intensificarea metabolismului tisular, a troficității, rezistenței, capacităților reparative și funcției organului, constituind o reacție de adaptare, protecție, compensare sau reparație.

17.2. 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. Efectul general al acțiunii factorilor etiologici comun pentru oricare tip de hiperemie venoasă este rezistența mecanică crescută în calea efluxului sângelui din organ sau țesut. Aceasta poate fi rezultatul micșorării gradientului de presiune artere – vene, micșorării forței de aspirație a cutiei toracice, micșorării lumenului venos (compresie, obturare, obliterare), modificarea structurii și capacităților mecanice ale venelor.

Micșorarea gradientului de presiune artere-vene este rezultatul afectării cordului cu diminuarea funcției de pompă a ventricolului drept sau stâng cu hiperemie venoasă respectiv în circulația mare sau mică, diminuarea compleanței cordului și limitarea umplerii diastolice a ventriculelor în pericardite exsudative. Aceasta determină micșorarea presiunii arteriale

concomitent cu creșterea presiunii venoase centrale, ceea ce micșorează gradientul de presiune artere-vene și face dificil returul sângelui prin vene spre cord.

Micșorarea forței de aspirație a cutiei toracice survine la creșterea presiunii intratoracale în tumori mediastinale, pleurezii, hemotorax, pneumotorax ș.a. În condiții normale presiunea sângelui în porțiunile toracale ale venelor mari este negativă relativ cu cea atmosferică. Creșterea presiunii intratoracale mărește presiunea în vene, care devine excesivă (pozitivă), îngreunând returul venos spre cord.

Micșorarea lumenului venos prin *compresie* poate fi cauzată de o tumoare, cicatrice, edem, ligaturare, care comprimă direct vena mărind rezistența opusă torentului sanguin. *Obturarea* lumenului venei mai frecvent este posibilă cu tromb. Diferite procese patologice localizate în peretele venei (inflamație, sclerozare, depuneri de substanțe) conduc la *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 membrilor 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.

În condițiile blocării refluxului sângelui prin venele magistrale are loc dilatarea venelor colaterale cu fenomene de hiperemie venoasă. Astfel, în ciroză hepatică este blocată circulația sângelui din vena portă în venele hepatice cu hipertensiune portală. În aceste condiții se deschid anastomozele porto-cavale cu creșterea afluxului de sânge prin venele paraombilicale, esofagiene, venele rețelei splenice și hemoroidale inferioare, instalându-se o hiperemie venoasă semnificativă în aceste regiuni.

Patogenie. 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. Dereglările hemodinamicii, limfogenezei și limfodinamicii locale:

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.

Modificările metabolice:

a) *diminuarea aportului de oxigen și substanțe nutritive – hipoxia și hiponutriția;*

b) *tulburarea schimbului capilaro-interstițial de gaze* în zona cu hiperemie venoasă ca consecință a edemului;

c) *diminuarea proceselor metabolice oxidative și a energogenezei;*

d) *intensificarea proceselor catabolice anaerobe* cu acumularea metaboliților intermediari acizi – *acidoza metabolică;*

e) *dereglări calitative ale metabolismului* cu acumularea de produse intermediare – acid lactic, corpi cetonici, produși ai proteolizei;

f) *diminuarea funcției organului hiperemiat*, reducerea capacităților adaptative, compensatoare, protective și reparative;

g) *leziuni celulare hipoxice, hiponutritive, hipoenergetice și acidotice; necroza* cu reducerea populației celulare; *sclerozarea* – substituirea țesutului specific cu țesut conjunctiv.

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.*

Concomitent cu modificările locale, hiperemia venoasă cu caracter generalizat poate provoca și tulburări ale hemodinamicii sistemice cu consecințe grave. Mai frecvent aceste tulburări apar în cazul obturării venelor colectoare de calibru mare – vena portă, vena cavă inferioară. Acumularea și reținerea sângelui în aceste rezervoare venoase (până la 90% din sângele disponibil) determină reducerea returului venos spre cord, o scădere gravă a debitului cardiac și a presiunii arteriale (insuficiență circulatorie vasogenă, colaps) micșorarea debitului sanguin în organe de importanță vitală, în special în creier (sincopă).

Semnificația biologică. Hiperemia venoasă poartă un caracter biologic cert negativ. Din această cauză hiperemia venoasă necesită înlăturarea obstacolului din calea refluxului sângelui și restabilirea hemocirculației. Pentru recuperarea structurilor lezate și restabilirea funcțiilor dereglate în urma hiperemiei venoase este necesară lichidarea factorilor patogenetici principali: hipoperfuzia, hipoxia, hiponutriția, acidoza și tulburările metabolice.

17.3. Ischemia

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

Etiologie. 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 biologic active (catecolamine, angiotenzina II, prostaglandinele F, vasopresina), *biologici* (toxinele microorganismelor ș.a.).

Patogenia. În patogenia ischemiei se deosebesc trei mecanisme principale ale micșorării afluxului de sânge spre organ sau țesut: neurogen, umoral și mecanic.

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*.

Mecanismul neurogen al ischemiei se traduce prin angiospasmul de lungă durată instalat pe cale neuro-reflexă.

Angiospasmul neurogen este rezultatul dezechilibrului vegetativ cu predominarea acțiunii vasoconstrictoare a sistemului vegetativ simpatice asupra arteriolelor în raport cu cele vasodilatatoare parasimpatice. Aceasta se poate întâlni la creșterea tonusului sistemului nervos simpatice și respectiv a influențelor simpatice asupra vaselor.

Un alt mecanism al vasoconstricției poate fi creșterea adrenoreactivității peretelui arteriolelor, determinată de creșterea concentrației ionilor de sodiu și calciu în celulele peretelui arteriolelor, mecanism denumit și *neurotonic*. Acest mecanism de vasoconstricție se întâlnește și la excitarea centrului vasomotor, în arahnoidite, traume sau tumori ale măduvei spinării.

Spasmul vascular poate surveni pe cale reflexă la acțiunea excitanților fizici, chimici, biologici sau în caz de excitații dureroase puternice. Ischemia angiospastică survine și la excitarea directă a aparatului vasoconstrictor la fel ca și spasmul reflex provocat de factori psihogeni sau în emoții (frică, supărare ș.a.).

Excitarea receptorilor organelor interne (intestine, căile biliare, vezica urinară, uter) declanșează prin mecanismul reflexelor visceroviscerale spasmul vascular în alte organe. Astfel, colecistita sau colica biliară acută poate fi însoțită de accese de coronarospasm cu stenocardie.

Constricția vaselor coronariene poate fi cauzată și de excitarea baroreceptorilor gastrici (reflexul gastrocoronarian), excitarea îndelungată a duodenului. Diverse zone cu ischemie și chiar necroză pot apărea la distanță de locul acțiunii directe a factorului patogen, de exemplu vasoconstricția și necroza masivă a cortexului renal la o lezare locală a rinichilor, spasmul arterelor aferente ale glomerulilor renali cu anurie după intervenții chirurgicale la vezica urinară, ischemia și formarea de ulcere acute în stomac și duoden în traume ale sistemului nervos central sau în arsuri masive.

Efectul de vasoconstricție poate fi și rezultatul diminuării influențelor vasodilatatoare, în special a tonusului inervației parasimpatice (de exemplu, la alterarea ganglionilor parasimpatici intramurali sau a trunchilor nervoși în inflamație, traumă mecanică, proces tumoral sau manipulații chirurgicale). Această varietate a mecanismelor neurogene se mai numește “neuroparalitică”.

La baza *mecanismului umoral* stă acțiunea asupra vaselor organului sau țesutului a substanțelor endogene cu acțiune vasoconstrictoare, cum ar fi angiotenzina II, prostaglandinele din grupul F, tromboxanul A₂, catecolaminele. Eliberarea mai intensă a catecolaminelor din stratul medular al suprarenalelor se observă în caz de stres. Efect similar vasoconstrictiv are și micșorarea colinoreactivității peretelui arteriolelor.

Micșorarea afluxului de sânge spre organe sau țesuturi poate fi și rezultatul apariției unui obstacol mecanic în calea sângelui prin artere, ceea ce crește rezistența vasculară, micșorează semnificativ lumenul vasului și concomitent debitul sanguin. Obstacolul mecanic poate fi cauză a compresiei, obturării sau obliterării arterei. Comprimarea din exterior a vaselor poate fi exercitată de o tumoare, cicatrice, edem, garou. Ischemia prin compresie a encefalului se instalează, de exemplu, la creșterea presiunii intracraniene. Obturarea lumenului vascular poate fi cauzată de către un tromb, embol, agregate eritrocitare. Deseori ischemia obturativă este agravată de componentul angiospastic.

Obliterarea peretelui arterial prin tumefierea, inflamația, sclerozarea sau îmbibarea peretelui vascular cu mase ateromatoase. Endarterita obliterantă, periarterita nodulară sunt de asemenea cauze, care micșorează lumenul vascular și reduc fluxul sanguin.

Micșorarea afluxului de sânge spre unele organe poate fi rezultatul redistribuirii sângelui în organism, de exemplu ischemia encefalului la înlăturarea lichidului din cavitatea peritoneală în ascită, unde în rezultatul hiperemiei reactive se îndreaptă o cantitate sporită de sânge.

Manifestările. Ischemia se manifestă prin dereglări hemodinamice, metabolice, funcționale și modificări structurale ale organului ischemiat.

Dereglări hemodinamice:

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 plasmatic;

e) *micșorarea procesului de filtrație* transcapilară concomitent cu intensificarea resorbției lichidului interstițial;

f) *diminuarea limfogenezei*;

Dereglări metabolice:

- a) micșorarea aportului de oxigen și substanțe nutritive spre organul ischemiat (*hipoxia, hiponutriția*);
- b) reducerea metabolismului și energogenezei oxidative (*hipoenergogeneza*);
- c) intensificarea metabolismului anaerob cu acumularea de metaboliți intermediari acizi (*acidoza metabolică*);
- d) reducerea rezervelor de substanțe nutritive și macroergice;
- e) dereglări funcționale ale organului ischemiat (*hipofuncția*);
- f) leziuni celulare hipoxice, acidotice, dismetabolice;
- g) necroza, inflamația, sclerozarea, atrofia organului.

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.

Un rol important în evoluția ischemiei și determinarea consecințelor acesteia îl are *circulația sanguină colaterală*, efectuată paralel cu circulația sanguină magistrală. Colateralele în diferite organe se deosebesc prin tipul vaselor (arteriale, venoase, capilare), tipul anastomozării (anastomoze laterale, terminale), calibrul sumar al acestora comparativ cu diametrul vasului magistral.

Din punct de vedere *funcțional* colateralele se clasifică în:

- a) colaterale *absolut suficiente* – lumenul tuturor colateralelor în sumă este egal cu lumenul vasului obturat și circulația se restabilește complet (de ex., în musculatura scheletică, intestine);
- b) *relativ suficiente* – lumenul colateralelor în sumă este cu mult mai mic decât lumenul vasului obturat și circulația se restabilește parțial (de ex., în plămâni);
- c) *absolut insuficiente* – circulația colaterală se realizează numai la nivelul capilarelor și în cazul unui obstacol în vasul magistral circulația nu poate fi restabilită (de ex., în miocard).

Apariția necrozei de pe urma ischemiei depinde și de sensibilitatea țesutului la hipoxie. Astfel, în encefal necroza survine peste câteva minute după ocluzia vasului, pe când în musculatura scheletică, oase și alte țesuturi doar peste câteva ore, ceea ce se explică prin necesitățile energetice mai mici ale acestor organe.

În normă în stare de repaus circulația magistrală este suficientă și vasele colaterale nu funcționează. Deschiderea vaselor colaterale depinde de următorii factori:

- a) diferența de presiune dintre regiunile proximale și distale obstacolului;
- b) hipoxia și acumularea în zona ischemiată a substanțelor metabolice și biologice active cu acțiune vasodilatatoare (adenozina, acetilcolina, kinine ș.a.);
- c) activarea urgentă a mecanismelor parasimpatice locale de reglare a debitului sanguin, ce determină dilatarea colateralelor.

Semnificația biologică. Ischemia poartă un caracter biologic negativ cu consecințe grave pentru organul ischemiat: inflamația, distrofia, necroza, fibrozarea.

17.4. Embolia

Una din cauzele frecvente ale ischemiei este procesul patologic denumit embolism.

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

Etiologie. 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, parazitară 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 embolii 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. În aceste vene presiunea sângelui este mai mică decât cea atmosferică, iar pereții vasculari sunt fixați de țesuturile adiacente și la ruperea lor nu colabează, din care cauză aerul atmosferic este aspirat în vase. Bulele de aer sunt vehiculate cu torentul sanguin și parvin prin atriul drept până în ventriculul drept, iar de aici sunt propulsați în circulația mică unde obturează lumenul ramificațiilor arterelor pulmonare în conformitate cu diametrul embolului. Obturarea a $\frac{2}{3}$ din capilarele pulmonare provoacă moartea.

În barotraumele pulmonare cauzate de către unda explozivă sau în condiții de hipobarie, dilatarea bruscă a aerului din alveole provoacă ruperea lor, iar aerul pătrunde în vase prin septurile alveolocapilare lezate, fiind vehiculat în circulația mare. Rareori embolia aeriană poate fi o complicație în nașteri sau avorturi, când aerul poate pătrunde în sinusurile venoase placentare la contracția musculaturii uterului.

Embolia aeriană poate fi și iatrogenă la efectuarea incorectă a unor manipulări medicale, cum ar fi administrările intraarteriale ale medicamentelor, transfuzii de sânge, investigații radiologice angiografice.

Embolia microbială 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. Această formă de embolie mai des se dezvoltă la liza septică a trombului, de aceea este caracteristică și pentru circulația mică și pentru circulația mare, iar în locul obturării vasului se formează un focar purulent.

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. Masa acestor obiecte de regulă este mare, de aceea ele parcurg o distanță mică, de exemplu de la vena cavă în ventriculul drept.

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).

Deoarece solubilitatea gazelor este direct proporțională cu presiunea, în condiții de hiperbarie crește concentrația oxigenului și azotului dizolvat în sânge și țesuturi, iar la scăderea bruscă a presiunii deasupra lichidului solubilitatea gazelor scade și are loc degajarea lor în formă de bule. Oxigenul degajat este treptat utilizat de celule și dispare din sânge, în timp ce azotul nu poate fi utilizat și rămâne în stare gazoasă, formând în interiorul vaselor o mulțime de bule vehiculate de curentul sanguin cu obturarea lumenului vaselor de calibrul corespunzător, provocând ischemia țesuturilor. În plus, pe suprafața bulelor de azot are loc adeziunea trombocitelor, ceea ce activează mecanismul de coagulare a sângelui, iar trombii formați agravează și mai mult fenomenul de obturare a vaselor. Este necesar de menționat că aceasta se întâmplă simultan în tot organismul și în acest caz embolia poartă un caracter generalizat cu urmări deosebit de grave. În plus, în condiții de hiperbarie în țesuturile bogate în lipide se dizolvă o cantitate mare de azot, care se elimină treptat la decompresie formând emboli.

Embolia cu tromb este una din cele mai des întâlnite forme de embolii și reprezintă obturarea lumenului vascular de către un tromb ce s-a rupt de la locul său de formare. Deoarece trombii se formează mai des (cca 90%) în venele mari și profunde ale membrelor inferioare, în caz de flebotromboză, la desprindere de pereții venelor ei ajung în circulația mică și obturează ramurile arterelor pulmonare. Numai în cazul când trombul se formează în partea stângă a cordului (endocardită, anevrism) sau în artere (ateroscleroză) sunt obturate vasele circulației mari (encefal, cord, rinichi, intestine, musculatura scheletică). Cea mai frecventă și mai gravă formă este tromboembolia arterei pulmonare, provocând moartea pacientului.

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. Factori favorizanți emboliei lipidice sunt starea lichidă a grăsimilor la temperatura corpului și fixația pereților vaselor pe țesuturile adiacente, din care cauză vasele traumatizate nu colabează. În așa mod embolii lipidici nimeresc în venele din interiorul oaselor, iar de aici cu curentul sanguin ajung în circulația mică obturând masiv vasele mici, ceea ce provoacă grave dereglări hemodinamice. La pasajul picăturilor de grăsime din arterele circulației mici în venele pulmonare (prin capilarele de calibrul mare ale circulației mici sau prin anastomozele arterio-venoase) apare embolia lipidică a circulației mari. Volumul emboliei lipidice letale la om este în limitele de 0,9–3 cm³/kg. Picături de grăsimi în sânge se determină la 90% din pacienții cu fracturi ale oaselor tubulare, în timp ce manifestările clinice ale emboliei

lipidice se întâlnesc mult mai rar. Adeziunea trombocitelor pe suprafața picăturilor de grăsime poate iniția chiar și coagularea intravasculară diseminată. Exemplu clasic este embolia lipidică apărută peste 1–3 zile după traumă, confirmată prin prezența picăturilor de lipide în urină și spută și manifestată prin erupții hemoragice pe tegumente, tulburări neurologice, dereglări respiratorii, deces în cca 10% din cazuri.

Embolia celulară reprezintă vehicularea prin sânge a celulelor provenite din tumorile localizate în unele organe, unde din celulele reținute se dezvoltă tumorile metastatice.

Embolia cu lichid amniotic este pătrunderea lichidului amniotic în vasele lezate ale uterului în timpul nașterii după detașarea placentei sau la detașarea precoce. Se întâlnește rar (1:80.000 nașteri), dar este o complicație extrem de gravă, deoarece provoacă obturarea ramurilor arterelor pulmonare. Lichidul amniotic conține un număr mare de particule solide (epiteliu, fire de păr, lipide, mucozități, meconiu), care obturează capilarele circulației mici. De rând cu aceasta substanțele cu acțiune trombolastică din componența placentei sau a lichidului amniotic inițiază coagularea intravasculară diseminată. Parturientele mor în cca 80% din cazuri, de regulă, din cauza hemoragiilor masive drept consecință a epuizării factorilor coagulanți.

Embolia cu mase ateromatoase este provocată de colesterol și alte substanțe provenite din plăcile ateromatoase dezintegrate, care sunt revărsate în lumenul vaselor și vehiculate de curentul sanguin în vasele circulației mari, mai des ale encefalului.

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. Se consideră că hipotensiunea circulației mari este un fenomen reflex, determinat de excitarea receptorilor din artera pulmonară. Concomitent apare insuficiența ventriculului drept consecință a suprasolicității cu rezistență, hipotensiunii în aortă cu hipoperfuzie și hipoxie acută în miocard.

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 deși se întâlnește mai rar comparativ cu embolia circulației mici și mari, se caracterizează prin manifestări și evoluție specifică cu tulburări hemodinamice deosebit de grave. Datorită volumului mare al bazinului venei portă obturarea acesteia sau a unor ramuri provoacă supraumplerea cu sânge venos a organelor abdominale (intestinul subțire, splina) și dezvoltarea sindromului hipertensiunii portale, ceea ce corespunde creșterii presiunii în vena portă de la 8–10 până la 40–60 cm col. apă. Acest sindrom se caracterizează prin triada de semne principale: ascită, dilatarea venelor superficiale ale peretelui abdominal și splenomegalie. Concomitent se mai dezvoltă și manifestări generale, cum ar fi micșorarea returului de sânge spre inimă, a debitului cardiac, a presiunii arteriale, dispnee și tulburări neurologice. La baza acestor modificări stă micșorarea volemiei din cauza acumulării sângelui în bazinul venei portă (până la 90% din sângele disponibil), modificări ce determină tulburări grave ale hemodinamicii și sfârșitul letal.

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. În aceste condiții embolul cade de regulă în jos până la obturarea lumenului venei. Astfel se poate întâmpla la ruperea unui tromb masiv din v. cavă inferioară sau în caz de embolie cu corpi străini (glonte).

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. În aceste condiții trombul ocolește circulația mică și din compartimentul drept al inimii pătrunde direct în compartimentul stâng și ulterior în circulația mare.

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.

Semnificația biologică. Embolia poartă un caracter biologic negativ, deoarece este cauza tulburărilor hemodinamice locale și generale.

17.5. Staza sanguină

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

Etiologie. Acțiunea generală comună pentru toți factorii etiologici ai stazei este încetinirea sau stoparea completă a circulației sanguine în modulul microcirculator. După modul de acțiune factorii etiologici ai stazei pot fi divizați în câteva grupe:

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

d) factori lezanți cum ar fi temperatura înaltă sau scăzută, exicoza suprafeței de țesut expusă contactului cu aerul, cu soluții hipertionice de clorura de sodiu, acizi, baze, toxinele microorganismelor, terebentina, uleiul de muștar etc.;

e) factori, care afectează stratul de endoteliu și micșorarea lumenului capilar;

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

Patogenie. Staza venoasă și ischemică este consecința directă a hiperemiei venoase și a ischemiei.

Factorul patogenetic principal al stazei sanguine capilare indiferent de cauza acesteia este agregarea intracapilară a eritrocitelor, care se manifestă prin lipirea acestora și formarea de conglomerate, ceea ce mărește rezistența periferică și complică circulația sanguină. Agregarea și aglutinarea eritrocitelor poate fi rezultatul creșterii în regiune a concentrației substanțelor proagregante (tromboxanul A₂, prostaglandine, catecolamine, aglutinine). Acest proces este însoțit de activarea celulelor și eliberarea substanțelor biologic active. Un rol important în instalarea stazei propriu-zise revine creșterii vâscozității sângelui în condiții de hiperpermeabilitate capilară în regiunea afectată.

Creșterea permeabilității capilare sub acțiunea substanțelor biologice active (serotonina, bradikina, serotonina), micșorarea pH local și presiunii coloidal-osmotice determină extravazarea intensă a lichidelor, ceea ce, în asociație cu dilatarea vaselor, contribuie la creșterea vâscozității sângelui, micșorarea vitezei de circulație, agregarea și aglutinarea eritrocitelor și, în consecință, conduc la stază sanguină. Aceste procese sunt favorizate și de ieșirea din vase a albuminelor plasmatiche, creșterea concentrației proteinelor plasmatiche macromoleculare (globuline, fibrinogen) – fenomen ce determină micșorarea sarcinii negative a eritrocitelor și sedimentarea lor. În plus, factorii cauzali de origine chimică pot pătrunde în capilare și acționa nemijlocit asupra eritrocitelor, modificându-le proprietățile fizico-chimice și favorizând agregarea lor. Același efect de micșorare a sarcinii negative a eritrocitelor îl are și surplusul ionilor de potasiu, magneziu ș.a. eliberați din celulele sanguine și endoteliocite la lezarea acestora de către factorii cauzali. Adsorbindu-se pe suprafața eritrocitelor ionii enumerați mai sus neutralizează sarcina negativă a acestora, ceea ce favorizează apropierea, alipirea și agregarea eritrocitelor. În consecință, din eritrocite se eliberează substanțe proagregante ce accelerează și mai mult agregarea, formându-se astfel un cerc vicios.

Afectarea peretelui capilar cu edemul și intumescența endoteliocitelor, de exemplu sub acțiunea histaminei, de asemenea poate determina creșterea rezistenței vasculare periferice și micșorarea vitezei de circulație a sângelui.

De rând cu factorii patogenetici comuni, fiecare tip de stază posedă și unele particularități.

Staza capilară propriu-zisă sau staza primară apare în urma modificărilor reologice ale sângelui sau în cazul capilaropatiilor, când curentului sanguin prin capilare i se opune o rezistență sporită de neînvinș pentru torentul sanguin. În aceste condiții coloana de sânge în capilare și venule devine imobilă, sângele se omogenizează, are loc intumescența eritrocitelor cu pierderea unei cantități considerabile de hemoglobină, care împreună cu plasma trece în spațiul extravascular. Este necesar de subliniat că în caz de stază propriu-zisă eritrocitele nu se distrug și sângele nu se coagulează.

Staza venoasă drept consecință a hiperemiei venoase se instalează din cauza obstacolului în calea refluxului venos, care conduce la supraumplerea și mărirea presiunii hidrostatice a sângelui în venule și capilare, care, atingând nivelul presiunii sângelui în arteriole, anihilează gradientul de presiune și consecutiv forța de propulsare a sângelui prin vene.

Staza venoasă are o evoluție relativ lentă, parcurgând câteva etape. Inițial apare *prestaza*, caracterizată prin mișcări pulsatile, pendulare urmate de stoparea definitivă a circulației. Mișcările pulsatile ale sângelui se datorează creșterii presiunii hidrostatice a sângelui în venule până la nivelul presiunii arteriale diastolice. În consecință sângele prin capilare circulă doar în timpul sistolei, când presiunea arterială sistolică depășește presiunea din venule, iar în timpul diastolei, la egalarea presiunilor, circulația se oprește. Dacă în continuare acțiunea cauzei hiperemiei venoase persistă, presiunea hidrostatică a sângelui în sectorul venos crește și mai mult, depășind presiunea diastolică – atunci în timpul sistolei cordului sângele la nivel microcirculator circulă în direcție obișnuită, iar în timpul diastolei cordului se creează un gradient inversat de presiune și sângele circulă în direcție opusă – apar mișcări pendulare ale torentului sanguin. Ulterior amplitudinea mișcărilor pendulare scade treptat până când circulația sângelui se oprește – survine *staza venoasă*.

Staza ischemică este o consecință a ischemiei, când din cauza unui obstacol se întrerupe afluxul de sânge spre o porțiune de țesut. În organele cu colaterale

funcțional absolut insuficiente vasele situate distal de obstacol se eliberează parțial de sânge, iar sângele rezidual stagnează – astfel survine staza ischemică.

Staza venoasă și cea ischemică se numesc forme *secundare*, deoarece se instalează drept consecință respectiv a hiperemiei venoase sau ischemiei. Atât staza venoasă cât și cea ischemică în stadiile inițiale sunt reversibile, deoarece la înlăturarea obstacolului din calea sângelui circulația sanguină se restabilește. În ambele cazuri dacă circulația sângelui nu este restabilită se inițiază procesele de agregare și aglutinare a eritrocitelor însoțite de creșterea permeabilității vasculare, survin modificări reologice ale sângelui. Asocierea la staza venoasă sau ischemică a modificărilor reologice o transformă în *stază propriu-zisă* ireversibilă, când circulația nu mai poate fi restabilită. În funcție de gradul răspândirii staza poate fi locală (în focarul inflamator) și generalizată (în tifos exantematic, malarie).

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 resorbtivă, coagulopatii.

Semnificația biologică. Staza poartă un caracter biologic negativ cu prejudicii grave irecuperabile.

17.6. Tulburările reologiei sângelui

Proprietățile reologice ale sângelui reprezintă capacitatea de a se afla în stare lichidă și fluidă și sunt determinate, în special, de vâscozitatea sângelui și de stabilitatea suspensională a elementelor figurate.

Proprietățile reologice sunt determinate de mai mulți factori:

- 1) concentrația și masa moleculară a substanțelor simple dizolvate în plasmă;
- 2) concentrația, masa moleculară și sarcina proteinelor plasmatic;
- 3) concentrația, forma, dimensiunile și sarcina celulelor sanguine suspendate în plasmă;
- 4) interacțiunea celulelor sanguine între ele și cu peretele vascular;
- 5) diametrul și proprietățile mecanice ale vaselor.

În condiții obișnuite sângele reprezintă o suspensie stabilă de celule în plasmă. Stabilitatea suspensiei se datorează sarcinii electrice negative a eritrocitelor și trombocitelor, proprietăților antiadezive și antiagregante ale trombocitelor, unui raport constant între fracțiile proteice ale plasmei și unei viteze anumite de circulație a

sângelui. Creșterea în sânge a conținutului de globuline și/sau fibrinogen și absorbția lor pe suprafața eritrocitelor reduce sarcina negativă ale acestora și dereglează stabilitatea suspensională a sângelui, agregarea eritrocitelor, iar micșorarea vitezei de circulație a sângelui agravează și mai mult acest proces.

Vâscozitatea definită încă de Isaac Newton pentru toate lichidele ca „lipsa de alunecare între straturi vecine de fluid” pe deplin se referă și la sânge. Prin frecarea moleculelor substanțelor și particulelor sanguine între ele și cu peretele vascular sunt generate forțe de coeziune ce se opun curgerii sângelui. Rezistența opusă de sânge forțelor ce îl propulsează este direct proporțională cu vâscozitatea. Astfel, vâscozitatea sângelui și proprietățile vaselor (diametrul, starea intimei) condiționează în mare măsură rezistența periferică și respectiv presiunea arterială, ceea ce îi atribuie un rol important în hemodinamică. Vâscozitatea relativă se determină după viteza de deplasare a sângelui comparativ cu cea a apei prin tuburi capilare (vâscozimetru Hess și Oswald). Vâscozitatea apei este acceptată convențional egală cu 1, a sângelui cu cca 4,6 (la bărbați 4,7 și la femei 4,4), iar a plasmei cu 1,86. Astfel, prezența elementelor figurate reprezintă factorul principal, care determină vâscozitatea sângelui.

Creșterea vâscozității sângelui poate fi rezultatul micșorării volumului de plasmă (*anhydraemia, inspissatio sanguinis*) sau a creșterii concentrației și volumului total al elementelor figurate în sângele periferic. În ambele cazuri survine *hemoconcentrația* cu mărirea vâscozității sângelui și rezistenței periferice. Volumul plasmei scade la deshidratări severe în caz de vomă sau diaree (holeră, dizenterie, salmoneloză), arsuri masive și profunde cu translocări hidrice intra- și extracorporale, hipertermii grave cu transpirații abundente, intoxicații cu gaze toxice de luptă ce provoacă arsura chimică a plămânilor și acumularea lichidelor în cantități enorme în plămâni (până la 10 litri), suprasolicitarea forțată a diurezei în lipsa aportului parenteral de lichide în caz de intoxicații ș.a. Creșterea volumului elementelor figurate este caracteristică pentru eritrocitoze absolute în cazul intensificării eritropoiezei ca reacție de adaptare sau în leucemii. În aceste condiții crește hematocritul, sângele devine vâscos, scade viteza de circulație, are loc agregarea eritrocitelor și este posibilă trombogeneza. În general procesul este reversibil, dar în cazuri grave de deshidratări sau policitemii leucemice crește considerabil rezistența periferică, ceea ce provoacă o suprasolicitare a cordului cu rezistență și chiar insuficiență cardiacă.

Micșorarea vâscozității sângelui – *hydraemia* – survine în cazul creșterii volumului părții lichide a sângelui periferic sau micșorării volumului celulelor. Volumul plasmei în raport cu volumul celulelor crește în afecțiuni renale, la resorbția rapidă a edemelor, în caz de infuzii masive de plasmă sau substituenți ai sângelui pentru restabilirea volemiei. Volumul elementelor figurate scade în caz de anemii sau hemoragii masive. În caz de micșorare a vâscozității sângelui cu păstrarea volemiei microcirculația de regulă nu este afectată, în schimb în condiții de hipervolemie are loc suprasolicitarea cordului cu volum și chiar insuficiența cardiacă, în alte cazuri se dezvoltă edem cerebral sau pulmonar.

Una din formele frecvent întâlnite ale tulburării stabilității de suspensie a elementelor este fenomenul *sludge* (engl. *sludge* – nămol dens, mâl). Sludge-ul conduce la creșterea vâscozității sanguine, dar în același timp poate fi și consecință a creșterii primare a vâscozității. Esența sludge-ului constă în alipirea eritrocitelor și formarea unor coloane eritrocitare sau a unor conglomerate din eritrocite, trombocite și leucocite de diverse forme și dimensiuni, care staționează și obturează vasele sanguine. Deși agregarea și aglutinarea intravasculară a elementelor figurate se cunoaște de mult timp (Haller, 1754; Lister, 1858), fenomenul în cauză pentru prima

dată a fost studiat, argumentat și denumit de Knisely (1941). Mai târziu Bloch (1956) a descris zece criterii de diferențiere a hemocirculației normale de fenomenul sludge, dar cele mai importante sunt alipirea eritrocitelor, trombocitelor și leucocitelor, creșterea vâscozității, ceea ce reduce considerabil perfuzia sângelui prin capilare. Sludge-ul se deosebește de staza capilară prin faptul că agregarea eritrocitelor are loc nu numai în capilare, dar și în vase de diferit calibru, inclusiv vene și artere. Clinic acest fenomen se manifestă prin creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor.

Sludge-ul poate fi cauzat de tulburări ale hemodinamicii centrale sau regionale (insuficiență cardiacă, stază venoasă, ischemie); creșterea vâscozității sângelui (hemoconcentrație, hiperproteinemie, policitemie); hipo- sau hipertermii, arsuri sau degerături; intoxicații cu arseniu, cadmiu, eter, cloroform; embolie gazoasă sau lipidică; diverse forme de șoc, oligurie, insuficiență vasculară acută; afecțiunile însoțite de creșterea conținutului de fibrinogen și globuline, concomitent cu scăderea conținutului de albumine (macroglobulinemie, diabet zaharat, boala ischemică a cordului). Sludge-ul poate fi modelat prin administrarea intravenoasă a substanțelor macromoleculare (dextran, proteine denaturate, metilceluloză), ADP, ATP, alcool etilic, trombină, serotonină, noradrenalină, bradikinină ș.a. În funcție de caracterul său sludge-ul poate fi reversibil, dacă a avut loc numai agregarea și ireversibil, dacă a avut loc și aglutinarea celulelor.

După dimensiunile agregatelor, conturul acestora și densitatea eritrocitelor din ele se deosebesc următoarele tipuri de sludge:

a) *clasic* – agregatele au dimensiuni mari, contur neregulat și densitate înaltă a eritrocitelor; se dezvoltă în cazul unui obstacol în calea sângelui;

b) *dextranic* – agregatele au dimensiuni variate, contur rotund, densitate înaltă a eritrocitelor; se dezvoltă la administrarea intravenoasă a dextranului macromolecular (500000 și mai mult);

c) *amorf* – cantitate enormă de agregate mărunte în formă de granule constituite din câteva eritrocite; apare la administrarea intravenoasă a alcoolului etilic, ADP, ATP, trombinei, serotoninei, noradrenalinei.

În diverse forme de sludge dimensiunile agregatelor variază de la 10x10 până la 100x200 μ . Procesul de formare intravasculară a agregatelor poate avea un caracter local sau generalizat și decurge într-o anumită consecutivitate. Inițial în capilare și venule se formează agregate din trombocite și chilomicroni, care se fixează de peretele vascular sau sunt vehiculate cu torentul sanguin în alte regiuni, unde provoacă noi focare de agregare. Ulterior procesul de agregare implică și eritrocitele, formându-se agregate eritrocitare în venule, iar mai apoi și în arteriole, ceea ce diminuează viteza de circulație a sângelui și agravează microcirculația. Cu timpul procesul poate avea o tendință spre agravare sau spre rezoluție.

Patogenia agregării intravasculare a eritrocitelor se explică prin: activarea celulelor și eliberarea substanțelor cu acțiune proagregantă puternică (ADP, tromboxanul, chinine, histamina); micșorarea sarcinii negative de pe suprafața externă a elementelor figurate ale sângelui datorită excesului de cationi de potasiu, calciu, magneziu eliberați din celulele lezate sau în cazul creșterii concentrației macromoleculare proteice ale plasmei și interacțiunea aminogrupelor acestora cu membrana eritrocitară. În plus, adsorbția miceliului proteic pe suprafața eritrocitelor determină sedimentarea acestora și favorizează procesul de adeziune, agregare și aglutinare a eritrocitelor.

Sludge-ul localizat antrenează dereglări circulatorii regionale (stază, ischemie, necroză). În consecință scade gradul de perfuzie a capilarelor, prin care circulă numai plasmă, ceea ce provoacă imbițiția și descuamarea endoteliului microvascular, feno-

men agravat și de reacția acidă a mediului, acumularea reziduurilor metabolice, substanțelor biologic active (serotonina, histamina ș.a.) eliberate prin degranularea bazofilelor tisulare din țesuturile adiacente. Creșterea permeabilității vasculare și extravazarea părții lichide a sângelui contribuie și mai mult la mărirea vâscozității sângelui, micșorarea vitezei de circulație și agravarea fenomenului de sludge. Pe fundalul acestor modificări se reduce metabolismul vasculo-interstițial, survine hipoxia țesuturilor, se tulbură metabolismul tisular, energogeneza și corespunzător funcția organelor și sistemelor. Complexul de modificări fiziopatologice ale microcirculației ce survin în cazul agregării intravasculare și caracterizat prin reducerea troficității țesuturilor, tulburări ale metabolismului și funcției organelor poartă denumirea de *insuficiență capilaro-trofică*. Astfel, fenomenul sludge, care inițial apare ca o reacție locală la leziune, în dinamică poate căpăta caracterul unei reacții de sistem sau chiar de răspuns generalizat al organismului.

Consecințele sludge-ului sunt dereglările circulației sanguine locale (staza, ischemia), dereglările trofice și sanguine locale (staza, ischemia), dereglările trofice și energogenetice, leziunile celulare, necroza, inflamația.

18. Dereglările schimbului capilaro-interstițial, a limfogenezei și limfodinamicii

18.1. Reglarea schimbului capilaro-interstițial

18.2. Reglarea limfogenezei și limfodinamicii

18.3. Dereglarea schimbului capilaro-interstițial

18.3.1. Edemele

18.4. Dereglarea limfodinamicii

18.1. Reglarea schimbului capilaro-interstițial

În condiții fiziologice schimbul transcapilar dintre sânge și lichidul interstițial, lichidul interstițial și sânge se efectuează prin: filtrare, difuzie, osmoză, transport activ și transport microvezicular.

Filtrarea prezintă un proces de trecere a soluțiilor (solventul împreună cu substanțele dizolvate) printr-o membrană ce posedă un anumit grad de permeabilitate. În regiunea patului microcirculator (capilar) procesul de filtrare se produce în ambele direcții, însă prin filtrare se desemnează pasajul soluțiilor din vase în țesut, iar procesul invers – pasajul din țesut în vas – poartă denumirea de filtrare retrogradă sau resorbție. Ambele procese au loc datorită unor forțe și legități identice.

Filtrarea transcapilară a soluțiilor este determinată de presiunea de filtrare ce poate fi calculată după următoarea formulă:

$$P_f = P_{h/s} + P_{onc/t} - P_{h/t} - P_{onc/c},$$

unde:

P_f – presiunea de filtrare transcapilară;

$P_{h/s}$ – presiunea hidrostatică a sângelui în capilare (30–50 mm Hg);

$P_{onc/c}$ – presiunea oncotică a plasmiei în capilare (cca. 25–30 mm g);

$P_{h/t}$ – presiunea hidrostatică a lichidului interstițial (5–10 mm Hg);

$P_{onc/t}$ – presiunea oncotică a lichidului interstițial (cca 4–5 mm Hg)

Volumul total al filtratului depinde de coeficientul de filtrare C , care este funcție a permeabilității peretelui capilar pentru soluțiile izotonice (în ml/1mm Hg/100g țesut la 37°C). Astfel, luând în considerare coeficientul de filtrare (C), volumul lichidului filtrat timp de 1 min (V) poate fi calculat în felul următor:

$$V = (P_{h/s} - P_{onc/t} - P_{h/t} - P_{onc/c}) \times C$$

Direcția filtrării este determinată de vectorul presiunii de filtrare vas/interstițiu: în caz de valori pozitive – din vas în interstițiu, iar în caz de valori negative – din interstițiu în vas. Așadar, filtrarea prin peretele capilarului postarteriolar în interstițiu se datorește presiunii de filtrare pozitive în această porțiune a capilarului, pe când resorbția lichidului din interstițiu în vas în regiunea capilarului preveos – presiunii negative de filtrare.

Componenta filtratului capilar este determinată de gradul permeabilității peretelui vascular. În normă prin peretele capilar se filtrează liber apa, ionii dizolvați, substanțele organice și neorganice micromoleculare,

macromoleculele cu masa moleculară până la 70.000. Lichidul interstițial conține toate substanțele micromoleculare în concentrații echivalente cu sângele și doar cca 1% proteine, predominant albumine.

În condiții fiziologice sub influența presiunii hidrostatice a sângelui și a presiunii oncotice a lichidului interstițial lichidul se filtrează din capilarul postarteriolar în țesut. Pe măsura deplasării sângelui spre porțiunea venoasă a capilarului, unde din cauza micșorării presiunii hidrostatice până la 10–15 mm Hg presiunea efectivă de filtrare devine negativă, cea mai mare parte a filtratului se reabsoarbe din țesut în capilar. Partea de lichid rămasă în țesut și proteinele filtrate se absorb în capilarele limfatice, deoarece permeabilitatea acestora este mai mare decât a capilarelor sanguine.

Astfel, intensitatea schimbului apei în țesuturi – volumul filtrării, resorbției, refluxul cu limfa – depinde de: 1) perfuzia tisulară, 2) suprafața de filtrare și resorbție (numărul de capilare funcționale) și 3) permeabilitatea pereților capilari.

Difuzia prezintă un proces de distribuire a substanțelor în soluție în direcția gradientului de concentrație până la echilibrarea concentrației lor. Procesul difuziei depinde de permeabilitatea capilară, iar viteza ei este direct proporțională cu suprafața efectivă a endoteliului capilar și diferența de concentrație a substanțelor pe ambele părți ale peretelui capilar și invers proporțională grosimii lui (lungimea pistei difuzionale). Prin peretele capilar difuzionează toate substanțele capabile de a se filtra.

Osmoza prezintă un proces de trecere pasivă a solventului (apei) prin peretele semipermeabil al capilarului în direcția concentrației mai mari a substanțelor dizolvate; osmoza decurge până la echilibrarea concentrației substanțelor dizolvate. Forța de bază a osmozei în țesuturi este determinată de diferența conținutului de proteine (presiunea oncotică) pe ambele părți ale peretelui capilar, exercitată de proteinele macromoleculare, față de care peretele capilar este impermeabil.

Procesele enumerate mai sus – filtrarea, difuzia și osmoza – au loc prin partea membranei bazale situate între celulele endoteliale (pori, ferestre, fisuri). Există de asemenea și mecanisme active de transport al apei și substanțelor prin endoteliocite – transport transendotelial. Pasajul transendotelial se efectuează prin fagocitoză, pinocitoză și transport activ.

A fost stabilit rolul celulelor endoteliale în autoreglarea locală a schimbului transcapilar. În citoplasma endoteliocitelor se află un număr substanțial de vezicule de micropinocitoză, ferestre, destinate pentru transportul substanțelor (atât macro-, cât și micromoleculare). A fost demonstrată capacitatea de contracție a celulelor endoteliale și sinteza de către acestea a substanțelor biologice active. Din exterior endoteliocitele sunt acoperite de un strat foarte subțire de glicoproteide (glicocalixul) produse de ele însăși, care mențin constanța mediului pericapilar și influențează procesele de absorbție și resorbție a substanțelor prin ele.

Transportul activ reprezintă mișcarea particulelor de substanțe împotriva gradientului de concentrație și este efectuat de transportori speciali (permeaze), care formează complexe cu diferite substanțe, asigurând astfel intrarea lor în celulă sau interstițiu.

18.2. Reglarea limfogenezei și limfodinamicii

Procesul de formare a limfei constă din:

- 1) filtrarea lichidului din vasele capilare în țesut;
- 2) filtrarea lichidului tisular din spațiul interstițial în capilarele limfatice, unde se transformă în limfă;
- 3) secreția substanțelor de către endoteliocitele capilarelor limfatice;
- 4) transportul transcelular al lichidului, electroliților, substanțelor macromoleculare din interstițiu în capilarul limfatic.

O importanță deosebită în procesul de formare a limfei are starea peretelui capilarelor limfatice și țesutul conjunctiv adiacent. De rând cu aceste mecanisme este posibilă și calea *intercelulară* de transport din țesut a particulelor macrodisperse (prin joncțiunile închise și deschise dintre endoteliocite). Încă o cale este cea *transendotelială*, transcitoplasmatică prin formarea de vezicule micropinocitare (*pinocitoza*).

În normă în decurs de 24 de ore se formează cca 2 l de limfă, ce corespunde la cca 10% de lichid filtrat ce nu s-a reabsorbit în capilare. Componența limfei nu este stabilă. Ea conține proteine (albumine, globuline, fibrinogen, protrombină), enzime (amilaza, fosfotaza acidă și alcalină, lipaza, catalaza), hormoni, celule (limfocite, celule plasmatică, neutrofile solitare, eozinofile, eritrocite, celule stem). Conținutul de proteine în limfă este în medie de 20 g/l (în plasma sanguină – cca 80 g/l), deși aceste valori pot varia mult în funcție de permeabilitatea capilarelor sanguine ale diferitelor organe (ficat, rinichi etc.). Trebuie de menționat că indicele albumine-globuline în limfă este mai mare decât în sânge.

Limfogeneza intensă este favorizată de creșterea presiunii coloidal-osmotice a lichidului tisular, în caz de extravazare masivă a proteinelor plasmatică în țesuturile adiacente. Aceste proteine, cât și cele eliberate din celulele țesuturilor, se resorb de către capilarele limfatice. În ele se absorb și proteinele formate în focarul inflamator și în procesele necrobiotice.

Este cunoscut faptul că componența limfei se modifică evident în caz de acțiuni extreme asupra organismului (traume, pierderi de sânge, combustii), când intensitatea formării de limfă crește cu mult pentru a compensa pierderile de lichid și proteine plasmatică. S-a demonstrat că catecolaminele ridică presiunea în capilare și venule, ceea ce intensifică transsudarea lichidului în interstițiu și împiedică resorbția lui în sânge, conducând la intensificarea formării de limfă. Componența limfei se modifică și în caz de resorbție din interstițiu în vasele limfatice ale hormonilor, preparatelor chimice, antibioticelor.

Resorbția poate fi influențată și de unii factori locali, care măresc permeabilitatea capilară (mediatori, metaboliți vasoactivi locali, ioni etc.).

Vasele limfatice (capilarele limfatice, vasele și ducturile) prezintă un sistem de circulație a lichidului interstițial, prin care, în cele din urmă, limfa se reîntoarce în patul vascular sanguin. Vasele limfatice posedă câteva particularități distincte. Pereții capilarelor limfatice sunt formați dintr-un strat de endoteliu, la care aderă niște fibre subțiri – filamente ce fixează endoteliocitele cu fasciculele fibrelor de colagen ale țesutului conjunctiv din vecinătate. Acesta întreține capilarele permanent în stare deschisă, de exemplu, în caz de intensificare a limfogenezei. Capilarele limfatice sunt acoperite cu endoteliu monostratificat, însă, spre deosebire de cele sanguine, sunt lipsite de membrana bazală și din această cauză sunt absolut permeabile pentru soluțiile de electroliți, glucide, lipide și proteine. Capilarele încep în spațiul interstițial în formă de “saci limfatici” și ulterior converg în vase limfatice mai mari, care mai apoi se revarsă în vene. Vasele limfatice principale – ducturile limfatice toracic și drept – se varsă în venele magistrale ale circuitului mare. În pereții vaselor limfatice de calibru mare se găsesc celule musculare netede și valve la fel ca și în vene. Pe parcursul acestor vase sunt localizați nodulii limfatici – „filtre”, ce rețin particulele mai mari și heteroantigenele, care se află în limfă. Fluxul limfatic este reglat de contracțiile ritmice ale celulelor musculaturii netede a vaselor; iar mișcarea retrogradă este stopată de valve.

Funcțiile de bază ale limfei sunt:

- 1) înlăturarea din spațiul interstițial a proteinelor, substanțelor macromoleculare și a bacteriilor, substanțelor chimice și medicamentoase ce nu s-au resorbit în capilarele sanguine;
- 2) întreținerea și reglarea schimbului capilaro-interstițial ce preîntâmpină hidratarea excesivă a spațiului intercelular printr-un reflux suplimentar de lichid în caz de filtrare capilară abundentă („mecanismul dumper”);
- 3) posedând funcția de capacitate, vasele limfatice, la necesitate, asigură restructurarea adaptativă a aparatului circulator, de exemplu, volumul de plasmă, a cărui modificare influențează debitul cardiac.

18.3. Dereglarea schimbului capilaro-interstițial

La devierea unuia din parametrii ce caracterizează schimbul capilaro-interstițial, în țesut se instalează un nou echilibru al homeostaziei capilaro-interstițiale. Reglarea homeostatică a acestor parametri este efectuată de mecanisme neuro-endocrine și de substanțele biologic active locale (de exemplu mediatorii inflamației – histamina, prostaglandinele, metaboliții intermediari, ADP, ionii de K^+ , Ca^+ , etc.). Posibilitățile autoreglării bilanțului hidric în caz de modificări ale presiunii capilare sunt determinate în mare măsură de elasticitatea gelului din interstițiu, capacitatea lui de a se edemația și de căile de drenaj limfatic.

18.3.1. Edemele

Edem – proces patologic tisular, acumularea excesivă de lichid în spațiile intercelulare sau cavitățile seroase ale organismului. Edemele duc la modificarea proprietăților fizice și structurale ale țesuturilor și organelor cu tulburări funcționale ale acestora. Lichidul acumulat în caz de edeme se numește lichid edemațios sau *transsudat* (de la lat. *trans* – prin, *sudo*, *sudatum* – a scurge). Prin particularitățile fizico-chimice (pH, conținutul de proteine, celule), transsudatul este aproape de lichidul tisular, dar diferă cu mult de *exsudat* – edemul de origine inflamatorie. Lichidul edemațios este străveziu, conține până la 2% proteine și un număr neînsemnat de celule.

Etiologia edemelor

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 plasmactice, scindarea proteinelor tisulare până la polipeptide, activarea sistemului renină – angiotenzină – aldosteron, retenția sodiului);

e) factorii ce împiedică refluxul limfei – compresia, concreșterea, obturarea, inflamația vaselor limfatice, coagularea limfei.

Patogenia edemelor

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;
- limfostatice.

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).**

E d e m e l e s i m p l e

1. *Edemele congestive* sunt induse de factori, care măresc presiunea hidrostatică a sângelui în capilare. Mecanismul patogenetic principal al edemelor de stază îl constituie staza sângelui în capilare și venule ce duce la creșterea presiunii efective de filtrare nu numai în partea proximală a capilarului arterial, ci și în sectorul venos și în venule. Ca urmare are loc intensificarea filtrării și stoparea completă a resorbției. Volumul lichidului interstițial neabsorbit depășește capacitatea de drenare a capilarelor limfatice și acesta se reține în țesuturi – apare edemul. De menționat că în experiențele pe câini ligaturarea venelor membrelor posterioare, deși provoacă stază venoasă foarte pronunțată, nu conduc la edeme masive. Aceasta confirmă concluzia că rolul decisiv în dezvoltarea edemelor congestive îl are dereglarea bilanțului sodiului și apei, și nu congestia ca atare. În același timp, presiunea joasă în cavitatea pleurală facilitează dezvoltarea hidrotoraxului în edemele generale la bolnavii cu insuficiență circulatorie. Este remarcabil faptul că dezvoltarea edemului în staza venoasă depinde de intensitatea circulației colaterale venoase din această regiune. În cazul în care staza venoasă este însoțită de o insuficiență absolută a funcției de

drenare a venelor, se dezvoltă edem pronunțat și hemoragie, deoarece creșterea presiunii hidrostatice provoacă ruperea pereților capilarelor (spre exemplu, edem masiv și hemoragie în orbita ochiului în cazul trombozei sinusului cavernos). Atunci când funcția de drenare a venelor este redusă parțial, edemul este mai puțin pronunțat (spre exemplu, în regiunea feței în cazul de obstruare a venei cave superioare). În cazul obstruării venelor membrelor edemul uneori poate fi neînsemnat, deoarece circulația colaterală compensează adecvat funcția de drenare a venelor.

În dezvoltarea edemelor de stază un rol important îl joacă particularitățile morfologice și structurale ale venelor, în special, micșorarea în peretele venelor a numărului fibrelor de colagen paralel cu mărirea conținutului de proteoglicane. În același timp se tulbură funcția celulelor endoteliale a capilarelor și venulelor, crește adeziunea leucocitelor și migrarea lor transendotelială. Toate aceste fenomene sunt însoțite de o permeabilitate crescută a capilarelor.

În patogenia edemelor de stază au importanță proteinele specifice de pe suprafața endoteliului venos – așa-numitele adresine vasculare, reprezentate prin selectinele E și P-proteine endoteliale asemănătoare imunoglobulinelor. Aceste molecule leagă în mod selectiv leucocitele circulante ce conțin pe suprafața membranei lor factori complementari. Leucocitele sintetizează și eliberează leucotriene, factorul de activare a trombocitelor (FAT), care mai apoi, împreună cu moleculele adeziunii celulare, intensifică adeziunea și migrarea altor leucocite în spațiul extravascular. Migrarea se efectuează atât transendotelial cât și prin spațiile interendoteliale. Activarea leucocitelor este însoțită și de acumularea speciilor active de oxigen și a enzimelor proteolitice. Aceste mecanisme participă de asemenea și la dezvoltarea edemelor inflamatorii și modificărilor trofice în țesuturi în staza venoasă locală.

2. *Edemele hipooncotice* se dezvoltă în caz de micșorare a concentrației proteinelor în plasma sanguină (preponderent a albuminelor) mai jos de 25 g/l) urmată de diminuarea presiunii oncotică intravasculare. Mecanismul patogenetic principal al edemelor hipooncotice constă în intensificarea filtrării datorită creșterii presiunii efective de filtrare pe contul micșorării presiunii oncotică și respectiv a forței ce reține lichidul în patul vascular.

Cauzele hipoonchiei sunt:

- a) pierderea proteinelor cu urina (proteinuria, îndeosebi în sindromul nefrotic);
- b) pierderea proteinelor cu masele fecale în enteropatii (insuficiența pancreatică);
- c) dereglarea sintezei proteinelor în ficat;
- d) insuficiența aportului de proteine în organism (inaniție alimentară).

Hipoonchia poate fi de asemenea și consecință a disproteinemiei, la baza căreia stă dereglarea raportului dintre albumine și globuline în plasma sanguină în favoarea globulinelor (în normă 2:1). Deși deficitul de albumine este substituit cu globuline, ceea ce permite menținerea în limitele normei a conținutului total de proteine, hipoonchia însă nu dispăre, deoarece presiunea oncotică este determinată preponderent de către concentrația micșorată a proteinelor, care, după cum se știe, predomină la albumine.

Expresia edemelor hipooncotice nu este funcție strict dependentă de gradul hipoproteinemiei. Hipoonchia plasmei determină valoarea presiunii efective de filtrare uniform pe toată suprafața membranelor vasculo-tisulare, ceea ce explică faptul că edemele hipooncotice se deosebesc prin răspândirea lor pe regiuni vaste ale corpului, însă mai rapid ele se manifestă în regiunile bogate în țesut adipos subcutan lax (de ex., fața) .

3. *Edemul osmotic*. Agenții ce induc reținerea electroliților în țesuturi (predominant a sodiului) și creșterea presiunii osmotice provoacă edeme hiperosmotice. În aceste cazuri factorul decisiv în apariția edemului local sunt crearea gradientului presiunii osmotice între plasma sanguină și interstițiu, cu participarea mecanismelor antinatriuretice, antidiuretice.

Hiperosmia tisulară poate fi determinată de:

a) reținerea eritrocitelor în capilarele țesuturilor în dereglările hemocirculației locale cu ieșirea din acestea a electroliților și metaboliților;

b) diminuarea transportului activ al ionilor prin membranele celulare în caz de hipoxie tisulară;

c) ieșirea masivă a ionilor din celulele alterate;

d) creșterea gradului de disociere a sărurilor în mediile acide.

Capacitatea coloizilor țesutului conjunctiv de a reține apa (și de a se tumefia) crește în caz de acidoză. Ea se intensifică de asemenea la acțiunea hialuronidazei asupra mucopolizaharidelor din substanța fundamentală, în inaniție. S-a demonstrat că insulina facilitează procesul de reținere a lichidului în țesuturi.

Un mecanism patogenetic important al edemelor osmotice este activarea sistemului renină-angiotenzină-aldosteron, aceasta conducând la reabsorbția intensă a sodiului în rinichi, hipernatriemie, hiperosmia lichidului interstițial și creșterea presiunii efective de filtrare transcapilară.

4. *Edemele membranogene*. Factorii ce măresc permeabilitatea pereților capilarelor sanguine pentru proteine contribuie la apariția edemelor membranogene. Mecanismul patogenetic principal al acestor edeme constă în extravazarea proteinelor plasmatică în lichidul interstițial, mărirea presiunii efective de filtrare și intensificarea filtrării. Același mecanism patogenetic stă și la baza edemelor în caz de creștere a concentrației proteinelor și a presiunii oncotice a lichidului interstițial drept consecință a depolimerizării proteinelor tisulare.

S-a constatat că factorul membranogen participă la instalarea practic a tuturor variantelor de edeme (generale și locale) – de ex., în glomerulonefrita acută, insuficiența cardiacă, edeme toxice, alergice, inflamatorii.

Factorii principali care măresc permeabilitatea vasculară sunt:

a) supraextinderea pereților capilarelor (hiperemia arterială și venoasă);

b) mărirea «porilor» pereților capilarelor sub acțiunea mediatorilor (histamina, serotonina);

c) leziunea endoteliocitelor, contracția fibrelor actomiozinice intraendoteliale cu „sfericizarea” acestora (acțiunea toxinelor și acidozei);

d) lezarea membranei bazale (activarea enzimelor).

Paralel cu creșterea permeabilității pereților vasculari din sânge în spațiul interstițial se filtrează proteine cu masa moleculară mare, ceea ce crește presiunea oncotică în lichidul interstițial. Permeabilitatea vasculară poate fi modificată și de unele substanțe toxice exogene cum ar fi toxinele de șarpe și insecte, toxine bacteriene, hipoxia gravă, hipertermia. Permeabilitatea crescută poate fi asociată cu hiperonchia lichidului interstițial ca urmare a transferului parțial de proteine plasmatică în țesut, eliberarea proteinelor din celulele alterate, mărirea capacităților hidrofiele ale proteinelor interstițiale sub acțiunea surplusului de H^+ , Na^+ sau deficitului de tiroxină și Ca^{2+} .

În contextul patogeniei edemelor membranogene trebuie de menționat și rolul migrării transcelulare și intercelulare a leucocitelor, care lasă după sine „canale” deschise în peretele capilar cu un diametru de cca 50–100 nm. Acest fapt intensifică și mai mult ieșirea proteinelor plasmatică în spațiul

extravasular, conducând la micșorarea presiunii oncotice a plasmei, majorând-o în același timp în interstițiu. Fibrinogenul ieșit formează în jurul vaselor „manșete” ce împiedică difuzia oxigenului și a substanțelor nutritive și favorizează dezvoltarea hipoxiei tisulare.

Edemul membranogen de regulă se caracterizează printr-o dezvoltare rapidă și intensă. Mărirea permeabilității membranei capilare, chiar dacă este păstrat nivelul obișnuit al presiunii de filtrare, induce o creștere substanțială a volumului de lichid în țesut.

5. *Edemele alergice și inflamatorii* de asemenea sunt determinate de creșterea permeabilității vasculare. Reacțiile alergice acute induc eliberarea locală a substanțelor vasoactive (histamina etc.), care provoacă dilatarea vaselor patului microcirculator (pe fundalul spasmului venulelor) și măresc permeabilitatea capilarelor. Edemul alergic mai frecvent este localizat în piele, unde se manifestă în formă de papule (urticaria). Mai rar afectarea suprafețelor mari ale tegumentelor antrenează în proces laringele și bronșiiolele cu îngustarea căilor respiratorii (edem angionevrotic). În pofida caracterului generalizat, edemul angionevrotic poate fi considerat ca o formă de edem local, deoarece este provocat de dereglările locale ale schimbului de lichid și nu de reținerea ionilor de sodiu și apă în organism.

În inflamație, de rând cu staza venoasă, crește evident permeabilitatea capilarelor sub influența mediatorilor inflamației: aminelor biogene (serotonina, histamina), kininelor (bradikinină), prostaglandinelor, leucotrienelor, ATP. O importanță deosebită are acidoza tisulară însoțită de acțiunea hidrolazelor lizozomale eliberate în focarul de inflamație.

6. *Edemul limfatic* este provocat de factori ce dereglează refluxul limfei. Mecanismul patogenetic principal al edemelor limfatice îl constituie acumularea de lichid interstițial ca urmare a circulației îngreuiate a limfei prin vasele limfatice vis-a-vis de filtrarea normală, ceea ce duce la acumularea treptată în țesut a lichidului edemațios bogat în proteine (2–4 g/100 ml). În normă timp de 24 ore se formează cca 2 l de limfă.

Dereglarea refluxului limfatic poate fi constatată în caz de hipoplazie înăscută a vaselor limfatice, compresiunea lor de către cicatrice (spre exemplu, extirparea nodulilor limfatici în mastectomia radicală), afecțiuni maligne ale ganglionilor limfatici, neurospasmul vaselor limfatice. Creșterea presiunii venoase centrale în insuficiența cardiacă opune rezistență returnului limfatic din țesut în patul sanguin. Insuficiența dinamică a circulației limfatice – incoerența dintre formarea intensă a limfei și posibilitățile reduse ale refluxului ei – se constată în edemele nefrotice, cașectice, ascite.

În tulburări ale limfogenezei și limfodinamicii cu dereglarea drenajului limfatic o cantitate mare de proteine ieșite din capilare prin pinocitoză și prin ultrafiltrare nu este înlăturată și se acumulează în spațiul interstițial. După o perioadă îndelungată de timp, pe măsura acumulării proteinelor, presiunea coloidal-osmotică în interstițiu crește, ceea ce duce la apariția edemului. La început edemul limfatic este lax, moale, iar mai târziu țesutul edemațiat se fibrozează, devenind dur, consistent, la palpare nu lasă amprente. Ulterior fibroza poate conduce la îngroșarea epidermului. Spre exemplu, staza limfatică de lungă durată în țesuturile membrelor inferioare apărută la dilatarea varicoasă a venelor facilitează acumularea în ele a proteinelor cu intensificarea sintezei fibrelor de collagen și dezvoltarea elefantiazisului.

În rezumat se poate conchide că patogenia diferitelor forme de edeme este complexă cu participarea concomitentă a factorilor mecanici, membranari și oncotici.

Edemele combinate

Spre deosebire de edemele simple, din punct de vedere patogenetic edemele asociate ce acompaniază diferite procese patologice sunt mult mai complicate.

1. *Edemul cardiac.* Cauza apariției acestui edem o constituie insuficiența cardiacă, ce se caracterizează printr-o scădere evidentă a debitului cardiac. Mecanismul principal de dezvoltare a edemelor cardiace în prima perioadă („preedem”) îl constituie creșterea presiunii venoase, atât centrale cât și periferice, ceea ce conduce la intensificarea filtrării și diminuarea reabsorbției lichidului în capilare (*factorul hemodinamic și congestional de dezvoltare a edemului*). Concomitent surplusul de lichid tisular se fixează de coloizi. Totodată în lanțul patogenetic se implică reflexele declanșate de excitarea volumoreceptorilor cu hipersecreția aldosteronului, intensificarea reabsorbției sodiului în tubii renali și cu creșterea concentrației acestuia în sânge. În același timp în dezvoltarea edemelor se implică veriga patogenetică renală prin următorul mecanism. Micșorarea debitului sanguin renal (redistribuirea hemocirculației, micșorarea fracției sanguine renale) activează sistemul renină-angiotenzină-aldosteron, ceea ce intensifică și mai mult reținerea sodiului și apei în organism (*factorul osmotic al edemelor*). Instalarea hipernatriemiei și hiperosmiei servește drept cauză a supraexcitării osmoreceptorilor hipotalamici cu intensificarea secreției de ADH, ceea ce favorizează reabsorbția apei în rinichi și sporirea volumului de sânge circulant – hipervolemia. Micșorarea volumului filtratului renal – consecință a micșorării presiunii arteriale și diminuării debitului hemocirculației renale la fel servește drept cauză a hipervolemiei. De menționat că în cazul hipovolemiei posthemoragice acest mecanism este rațional și vizează restabilirea volemiei, însă în lipsa hipovolemiei în insuficiență circulatorie, reflexele descrise conduc la hipervolemie, suprasolicitarea miocardului funcțional insuficient, ceea ce contribuie la creșterea și mai marcată a presiunii venoase centrale și la progresarea edemelor.

De rând cu aceasta excesul de sodiu trece din patul vascular, acumulându-se în țesuturi cu instalarea hiperosmiei, care favorizează reținerea lichidului în spațiul interstițial și servește drept cauză a debutului perioadei a doua („edem”) – perioada manifestărilor clinice ale edemului.

Concomitent insuficiența circulatorie condiționează dezvoltarea hipoxiei și acidozei tisulare, care măresc permeabilitatea peretelui vascular (*factorul membranogen în dezvoltarea edemului*), intensificând extravazarea lichidului și a proteinelor plasmatică în interstițiu. Presiunea venoasă ridicată și edemul, care compresionează vasele limfatice, împiedică refluxul limfei, implicând astfel în patogenia edemului și *factorul limfogen*.

Tulburarea circulației sanguine în ficat (staza venoasă) provoacă leziuni celulare, favorizează distrofia ficatului, ceea ce conduce la diminuarea funcției lui de proteosinteză și la dezvoltarea hipoonchiei – *factorul hipooncotiv al patogenei edemelor*.

Așadar, edemul cardiac se caracterizează printr-o patogenie complexă, care include mecanismele patogenetice congestive, hiperosmotice, membranogene și hipooncotice.

2. *Edemele renale.* Edemele renale se împart în edeme predominant nefrotice și edeme predominant nefritice.

Veriga principală în dezvoltarea *edemelor nefrotice* (în sindroamele nefrotice) este dereglarea reabsorbției canaliculare a proteinelor din urina primară, în special a albuminelor, și pierderea excesivă de proteine cu urina, ceea ce duce la scăderea concentrației lor în plasma sanguină (hipoproteinemia, hipoalbuminemia, hipoonchia). După cum s-a constatat, proteinuria în sindromul nefrotic este atât în relație cu creșterea selectivă a permeabilității membranei glomerulare față de proteinele cu masa moleculară medie (cca 70–200 kilodalton), cât și cu dereglarea reabsorbției lor în tubii renali. Pierderea proteinelor cu urina poate ajunge la 30–50 g/24 de ore (în normă nu depășește 50 mg). Or, factorul coloido-osmotic stă la baza dezvoltării edemelor nefrotice. Ca urmare a hipoproteinemiei sporește transsudarea lichidului din vase în țesut, se instalează hipovolemia, ce servește drept cauză a activării sistemului „renină-angiotenzină-aldosteron” cu reținerea sodiului și apei. În consecință survine al doilea mecanism patogenetic – hiperosmolaritatea plasmatică, care stimulează secreția de ADH urmată de intensificarea reabsorbției apei. E posibilă de asemenea și creșterea sensibilității epitelului canicular față de aldosteron și ADH.

Edemele renale nefritice se dezvoltă în glomerulonefrita difuză acută drept consecință a tulburărilor circulației sanguine renale și filtrării glomerulare, ce favorizează reținerea apei și sărurilor în organism. Cele menționate sunt determinate de secreția excesivă de aldosteron ca urmare a ischemiei renale (îndeosebi a stratului cortical), ce contribuie la activarea sistemului „renină-angiotenzină-aldosteron”. Hipernatriemia, care sporește o dată cu diminuarea filtrării electroliților în glomeruli, prin intermediul osmoreceptorilor activează secreția ADH, ceea ce contribuie atât la intensificarea reabsorbției apei în tubii distali și colectori, cât și la creșterea permeabilității unei porțiuni imense din sistemul capilar al organismului – „capilarită generalizată”. Concomitent, la pacienții cu glomerulonefrită s-a determinat și creșterea activității kalicreinei plasmatică, care la rândul său mărește permeabilitatea vasculară. Or, în patogenia edemelor nefritice se includ mecanismele hiperosmotice și membranogene.

Particularitățile distinctive ale edemelor nefritice sunt: a) conținutul sporit de proteine în lichidul edemațios; b) hidrofilia crescută a țesutului conjunctiv determinată de acțiunea aldosteronului, ADH, substanțelor biologice active, kininelor și prostaglandinelor secretate de rinici.

3. Ascita și edemele în ciroza hepatică. Mecanismul principal în dezvoltarea ascitei îl constituie deteriorarea circulației sanguine intrahepatice cu creșterea ulterioară a presiunii hidrostatice a sângelui în bazinul venei porta – mecanismul congestiv. Treptat, lichidul se acumulează în cavitatea abdominală până la o presiune, care opune rezistență suficientă pentru a opri extravazarea de mai departe în cavitatea abdominală, împiedicând astfel progresarea ascitei. Presiunea oncotică a plasmei în acest caz nu se micșorează atât timp cât este păstrată funcția de proteosinteză a ficatului. Concentrația de proteine în lichidul ascitic, de regulă, este mare. O dată cu creșterea presiunii hidrostatice în regiunea venei porta transsudarea lichidului depășește capacitatea de transport a căilor limfatice și în consecință se instalează insuficiența limfodinamică. O dată cu instalarea insuficienței hepatice scade capacitatea proteosintetică și concentrația proteinelor plasmatică – astfel se asociază și mecanismul hipooncotic. Concomitent degradarea insuficientă a aldosteronului de către ficatul compromis conduce la hiperaldosteronism secundar cu concentrația scăzută de sodiu și crescută de potasiu în urină, salivă și sudoare. Concomitent crește concentrația de sodiu și scade concentrația de potasiu în sânge – hipernatriemia și hipokaliemia – astfel survine mecanismul hiperosmotiv al edemelor hepatice.

Or, patogenia edemelor în afecțiunile hepatice cronice (îndeosebi cu evoluție în ciroză) sunt condiționate de staza sângelui în sistemul portal, micșorarea sintezei de proteine în ficat, ceea ce conduce la hipoproteinemie și la diminuarea presiunii oncotice a plasmei sanguine, la reținerea activă a sodiului în organism drept consecință a hiperaldosteronismului secundar (degradarea insuficientă a aldosteronului în ficat).

4. *Edemul cașectic.* Această variantă de edeme apare în caz de inaniție generală sau la o penurie substanțială de proteine în rația alimentară, cât și în maladii însoțite de pierderi de proteine (gastroenterite, colită ulceroasă) cu hipoproteinemie (hipoalbuminemie) pronunțată, avitaminoze grave. Scăderea consecutivă a presiunii oncotice a plasmei sanguine și a volumului de sânge circulant contribuie la activarea mecanismelor homeostatice de corecție a bilanțului hidric (hipersecreția de aldosteron și ADH). În rinichi sporește reabsorbția sodiului (respectiv se micșorează excreția) cu instalarea ulterioară a hipernatriemiei. Astfel, mecanismele patogenetice ale edemelor cașectice sunt hipoonchia și hiperosmia.

5. *Sindromul edemațios la copii.* Patogenia edemelor la copii are multe mecanisme comune cu cea a edemelor la adulți, însă există și unele particularități. Astfel la nou-născuți (îndeosebi la cei născuți prematur) edemul se poate dezvolta îndată după naștere și poate fi consecință a hipoproteinemiei relative tranzitorii din cauza conținutului sporit de apă în organism, diminuării funcției de concentrație a rinichilor, permeabilității celulare crescute. De regulă edemul apare la 3–4 zile după naștere și dispare în curs de o săptămână. Edemul generalizat uneori însoțește boala hemolitică a nou-născuților.

Edemul la copiii sugaci deseori este condiționat de labilitatea ereditară a metabolismului hidric cu pierderea rapidă de lichide (de ex., la privațiunea de săruri și glucide) și reținerea bruscă a acestora din cauza modificărilor în dietă. În tulburări cronice ale digestiei la copii (sindromul malabsorbției, dizenteria recidivantă) se intensifică pierderea proteinelor cu mucozitatea intestinală. Dezvoltarea edemelor la copii poate fi provocată și de insuficiența vitaminelor C și celor din grupa B.

În primele luni de viață la copii se poate manifesta hipotireoza (atireoză) cu tabloul mixedemului.

La copiii de vârstă fragedă nu se constată hidrolabilitate crescută datorită reglării mai perfecte a bilanțului hidro-electrolitic. La ei edemele, de regulă, se dezvoltă în aceleași maladii ca și la cei maturi. Cauze deosebite pot fi celiachia și mucoviscidoza. Mecanismul de bază al edemelor în aceste cazuri este hipoproteinemia.

Sindromul nefrotic primar poate apărea la copiii în vârstă de 2–5 ani. El este însoțit de o pierdere masivă de proteine de până la 10–15 g/24 ore, aceasta conducând la hipoproteinemie gravă, hipoonchie cu dezvoltarea edemelor imense.

La adolescenți dezvoltarea edemelor poate fi în legătură cu glomerulonefrita acută difuză (care poate decurge și cu sindromul nefrotic). O altă cauză a edemelor poate fi amiloidoza renală, insuficiența cardiacă, ciroza hepatică, flebotromboza etc. Cu vârsta, la copii crește incidența edemelor alergice (în particular, edemul angionevrotic). De menționat că edemul inflamator este foarte pronunțat, deoarece la această vârstă componentul exsudativ este mult mai accentuat. Conform celor expuse, în dezvoltarea diferitelor variante de edeme participă mai multe mecanisme patogenetice comune, spre exemplu, creșterea presiunii hidrostatice în vase, creșterea permeabilității vasculare, micșorarea presiunii oncotice a sângelui etc. Îndeosebi e necesar de evidențiat sporirea sensibilității tubilor renali către aldosteron și ADH.

Din punct de vedere clinic evoluția edemelor parcurge câteva stadii. În *primul stadiu* are loc creșterea în organism a masei de apă legată (edem latent, *preedem*). În cazurile, în care presiunea apei atinge valoarea presiunii interstițiale și atmosferice, se începe *stadiul al doilea* – edem manifest, ce se exprimă prin acumularea de lichid liber în interstițiu.

Pe parcursul dezvoltării edemelor în organism se implică o serie de mecanisme compensatorii, care pot micșora volumul edemelor, uneori chiar anihilându-le. Din acestea fac parte: intensificarea refluxului limfatic, transportul proteinelor micromoleculare din lichidul interstițial, ceea ce duce la micșorarea presiunii coloidal-osmotice a lui. În cazul când aceste mecanisme compensatorii sunt insuficiente, dar edemul încă nu se manifestă clinic se vorbește despre *starea de preedem*.

Edemul localizat în diferite organe

1. *Edemul pulmonar*. Pătrunderea lichidului din capilare în interstițiul pulmonar este determinată de permeabilitatea distinctă a endoteliului lor pentru apă, ioni, proteine și echilibrul dintre presiunea hidrostatică și oncotică a sângelui. Se știe că circulația sanguină pulmonară funcționează la o presiune hidrostatică joasă (pentru artera pulmonară presiunea sistolică este de cca 24 mm/Hg, iar în capilarele din mica circulație – cca 8 mm/Hg). Deoarece presiunea coloidal-osmotică a plasmii constituie cca 25 mm/Hg, iar cea hidrostatică numai 8 mm/Hg, în capilarele circulației mici filtrarea nu are loc. La acest nivel are loc numai resorbția. În cazul când presiunea hidrostatică în capilarele micii circulații devine mai mare decât cea coloidal-osmotică a plasmii, lichidul iese din capilarele pulmonare – apare edemul. Lichidul edemațios la început se acumulează în interstițiu (stromă), iar apoi și în alveole, provocând respectiv edemul interstițial și alveolar. În consecință se deteriorează schimbul de gaze în plămâni cu hipoxia și hipercapnia acută (asfixia) și moartea.

Mecanismele patogenetice de bază în dezvoltarea edemului pulmonar sunt:

a) creșterea presiunii capilare în mica circulație din cauza hipertensiunii venoase (insuficiența ventriculului stâng), a hipertensiunii capilare în tromboza venelor pulmonare, a hipertenziei pulmonare acute (eliberarea catecolaminelor, colagenozele), a micșorării presiunii oncotice a plasmii sanguine;

b) creșterea permeabilității capilarelor (eliberarea substanțelor biologice active în inflamație, afecțiuni toxice etc.);

c) dereglarea drenajului limfatic în țesutul pulmonar.

Edemul pulmonar se poate manifesta și în reacțiile alergice de tip imediat – edemul angionevrotic Quincke, boala serului. Importanță deosebită în patogenia edemului pulmonar alergic are creșterea bruscă a permeabilității capilarelor sub acțiunea mediatorilor eliberați masiv din mastocite, bazofile, trombocite (histamina, serotonina, leucotrienele etc.). Tulburarea permeabilității pereților vasculari și alveolari reprezintă mecanismul principal în dezvoltarea edemului pulmonar în infecțiile acute, la inhalarea substanțelor toxice (dioxidul de azot, compușii fosfororganici), în ventilația pulmonară artificială de lungă durată, în sindromul de coagulare intravasculară diseminată (CID). Importanță patogenetică are și micșorarea presiunii parțiale a oxigenului în alveole, care conduce la hipertonusul vaselor pulmonare (de ex., în inhibiția profundă a centrului respirator, obstrucția acută a căilor respiratorii etc.).

Edemul pulmonar poate fi provocat și de scăderea bruscă a presiunii în cavitatea pleurală (negativă în condiții fiziologice) în caz de evacuare rapidă a colecțiilor pleurale sau a lichidului ascitic.

2. *Edemul cerebral* se întâlnește în diverse leziuni ale encefalului (leziuni traumatiche, boli infecțioase, tumori, tulburări cerebrovasculare). Edemul cerebral propriu-zis prezintă acumularea lichidului în spațiul extracelular al substanței albe, dereglând astfel conexiunile nervoase, ceea ce provoacă disfuncții cerebrale tranzitorii. În edemul cerebral lichidul se acumulează în jurul vaselor și celulelor (edem perivascular și pericelular), în timp ce tumefierea encefalului se manifestă prin edemațierea astrocitelor, afectarea fibrelor gliale, descompunerea mielinei. De regulă, edemul cerebral se asociază cu tumefierea celulelor, care în unele cazuri depășește edemul propriu-zis. În cazul, în care encefalul se tumefiază, are loc hidratarea bruscă a substanței lui ce conduce la estomparea circumvoluțiunilor, comprimarea și micșorarea cavităților ventriculilor. Efectul sumar al edemului și tumefierii creierului este creșterea presiunii intracraniene și intracerebrale. Creșterea presiunii intracraniene se manifestă clinic prin cefalee și edemul discului nervului optic (papildema). Creșterea excesivă a presiunii poate deplasa lobul temporal al encefalului în jos, în orificiul namet al cerebelului (hernia namet) sau poate deplasa amigdalele cerebelului în foramenul occipital mare (hernia mindalică), ce poate provoca moartea din cauza compresiunii centrului vasomotor din trunchiul cerebral.

Consecințele edemelor. Edemele cronice grave conduc la creșterea presiunii mecanice în organe, tulburarea schimbului capilaro-interstițial și al transportului activ transmembranar 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.

Semnificația biologică a edemelor. Edemul prezintă un proces patologic cu dereglarea homeostaziei și necesită corecție medicală în conformitate cu etiologia și patogenia lui.

18.4. Dereglarea limfodinamicii

Tulburarea circulației limfatice se manifestă prin insuficiența refluxului limfatic, ce poate avea diferite forme. Semnele timpurii ale dereglării refluxului limfatic se traduc prin stagnarea limfei (limfostază) și dilatarea vaselor limfatice. În calitate de reacție cu caracter adaptativ și compensator, stagnarea limfei suscită deschiderea vaselor anterior nefuncționale sau formarea *de novo* a colateralelor, restructurarea vaselor limfatice, care se transformă în cavități largite cu pereți subțiri (limfangioectazii) sau cu formarea în pereții lor de extinderi multiple – dilatarea varicoasă a vaselor limfatice.

Ca manifestare a decompensării circulației limfatice este *edemul limfogen*, sau limfedemul. Limfedemul poate fi local (regional) și general. Atât limfedemul local, cât și cel general poate fi acut și cronic. Limfedemul general acut se întâlnește rar (de ex., în tromboza bilaterală a venelor subclaviculare). În aceste cazuri creșterea presiunii venoase în venele cave conduce la staza retrogradă în sistemul limfocirculator – de la ductul toracic până la capilarele limfatice. În țesuturi destul de repede se dezvoltă modificări distrofice până la necroză celulară.

Limfedemul general cronic se întâlnește în pletora venoasă generală și se manifestă prin apariția în organe și țesuturi a modificărilor distrofice, atroifice, necrotice și sclerotice drept consecință a hipoxiei tisulare cronice.

Limfedemul local acut apare în caz de obturare a vaselor limfatice ramificate (de exemplu, embolie cu țesut tumoral), compresiune sau ligaturare a vaselor, ganglionilor limfatici în timpul intervențiilor chirurgicale etc. În aceste cazuri dezvoltarea colateralelor contribuie la restabilirea de sine stătător a circulației limfatice.

Limfedemul local cronic poate fi congenital sau achiziționat. Cel congenital este condiționat de hipoplazia (subdezvoltarea) sau aplazia (lipsa înăscută) vaselor și ganglionilor limfatici în membrele inferioare. Limfedemul local cronic achiziționat se dezvoltă în caz de compresie cu tumoare sau golirea vaselor limfatice (de ex., în inflamație cronică, scleroză, la extirparea chirurgicală a ganglionilor limfatici în cancerul mamar), precum și în tromboza venelor. Staza cronică a limfei conduce la hipoxie tisulară și exercită astfel acțiune sclerogenă. Clinic apar modificări ale membrelor inferioare ce poartă denumirea de elefantiazis. Pe fundalul limfedemului de regulă se dezvoltă limfostaza, se formează trombi proteici, conducând la creșterea permeabilității capilare, uneori la ruperea pereților lor însoțită de limforee. În caz de limforee internă se dezvoltă ascita hiloasă și hilotoraxul. *Ascita hiloasă* este acumularea în cavitatea abdominală de lichid hilos (limfă cu conținut sporit de grăsimi) la o stază limfatică în organe sau la lezarea vaselor limfatice ale intestinului și mezoului. Lichidul hilos de culoare albă se aseamănă cu laptele. *Hilotoraxul* – acumularea lichidului hilos în cavitatea pleurală în legătură cu lezarea ductului toracic în timpul intervențiilor chirurgicale sau la administrarea medicamentelor, obturarea cu trombi sau compresiunea lui de o tumoare.

Consecințele dereglării limfogenezei și refluxului ei sunt determinate în primul rând de tulburările metabolismului tisular, condiționate de insuficiența nu numai a circulației limfatice, ci și a celei venoase (staza venoasă) și de procesele patologice stereotipe – creșterea presiunii mecanice, alterarea celulelor, tulburarea schimbului capilaro-interstițial și al transportului transmembranar activ de substanțe, hipoxia tisulară, hipotrofia, distrofia, necroza, atrofia și fibroza, dereglarea funcției organelor și țesuturilor.

PROCESE PATOLOGICE TIPICE INTEGRALE

Procesele patologice integrale sunt procese patologice cu alterarea concomitentă a structurii și cu dereglarea funcțiilor majorității organelor vitale. În patogenia proceselor patologice tipice integrale sunt posibile două variante de dezvoltare.

La acțiunea primară generalizată a factorului patogen asupra organismului apar procese integrale primare, care cuprind majoritatea organelor și sistemelor cu localizarea leziunilor în structurile celulare și cu apariția proceselor patologice celulare. Ulterior procesele patologice celulare conduc la o nouă generalizare cu declanșarea de procese patologice integrale secundare. Schema generală a acestor procese:

factorul patogen cu acțiune generală ⇒ procese patologice integrale primare ⇒ leziuni celulare ⇒ procese patologice integrale secundare...

Astfel, evoluează hipobaria și hipoxia atmosferică: privațiunea de oxigen a organismului conduce la leziuni celulare în cele mai vulnerabile structuri ale SNC,

care, la rândul lor, provoacă dereglări neurogene ale respirației, circulației sanguine; insuficiența respiratorie și circulatorie aprofundează leziunile celulare, care alterează și mai mult funcțiile SNC. Reverberarea proceselor cu alternarea localizării și generalizării aprofundează procesele patologice până la ireversibilitate și incompatibilitate cu viața.

În a doua categorie de procese acțiunea primară a factorului patogen poartă caracter localizat și este orientată asupra celulelor unui organ cu dezvoltarea proceselor patologice celulare primare; procesele patologice celulare prin generalizare conduc la procese patologice integrale cu insuficiența organelor vitale, iar acestea din urmă provoacă leziuni celulare secundare. Schema generală a acestor procese poate fi prezentată astfel:

factorul patogen cu acțiune locală ⇒ leziuni celulare primare ⇒ procese patologice generale ⇒ leziuni celulare secundare ...

Astfel, în compresia îndelungată a mușchilor scheletici (crush – sindromul) leziunea miocitelor și aferența nervoasă, resorbția produselor alterării celulare conduc la intoxicarea generală a organismului și la dereglări grave ale activității nervoase, circulației sanguine, respirației, la insuficiență renală. Insuficiența poliorganică consecutivă sindromului crush aprofundează și lărgeste arealul leziunilor celulare.

Deoarece manifestările proceselor patologice generale sunt comune pentru majoritatea factorilor patogeni și au mecanisme principial similare la majoritatea speciilor biologice, ele se referă la categoria *proceselor patologice integrale tipice*. Din categoria de procese patologice tipice integrale face parte șocul, stresul, hipo- și hipertermia generală, febra, hipoxia, hiperoxia, dishidriile (deshidratarea, hiperhidratarea), dismineralozele, dismetabolismele, dishormoniile, dereglările echilibrului acido-bazic, toxemiile, bacteriemiile, reacția fazei acute și alte dishomeostazii.

19. Dishomeostaziile metabolice. Dismetabolismele generale

Metabolismul reprezintă schimbul de substanțe dintre organism și mediul ambiant: substanțe nutritive, care servesc drept material plastic pentru menținerea homeostaziei structurale și surse energetice pentru menținerea homeostaziei funcționale, substanțe minerale (macroelemente și oligoelemente), apa și oxigenul necesar pentru procesele oxidative.

Metabolismul include două procese diametral opuse și echilibrate: anabolismul – reacții endotermice de sinteză a substanțelor compuse din substanțe elementare și catabolismul – reacții exotermice de scindare a substanțelor compuse până la substanțe simple.

Metabolismul tuturor substanțelor formează un lanț de procese consecutive care include:

- 1) ingerarea substanțelor exogene, care, la rândul său, depinde de alte două condiții – motivația consumului și disponibilitatea substanțelor necesare;
- 2) digestia substanțelor nutritive ingerate – procesul de scindare a substanțelor exogene genetic heterogene până la substanțe elementare, genetic indiferente, care pot fi interiorizate în organism;
- 3) interiorizarea – absorbția din tractul digestiv al substanțelor genetic indiferente și transferul acestora în mediul intern al organismului;
- 4) transportul substanțelor de la locul absorbției spre structurile consumatoare sau metabolizante;
- 5) menținerea homeostaziei substanțelor nutritive în mediul intern al organismului;
- 6) transferul transmembranar al substanțelor din mediul intern în interiorul celulei;
- 7) procesele metabolice intracelulare – procesele anabolice și catabolice;
- 8) eliminarea din celule în mediul intern al deșeurilor metabolice;
- 9) transportul deșeurilor metabolice prin mediul intern spre organele excretoare;
- 10) excreția deșeurilor metabolice și menținerea homeostaziei mediului intern.

De rând cu dismetabolismele celulare (distrofiile celulare) există și dismetabolisme generale.

Dishomeostaziile metabolice – dismetabolismele generale reprezintă procese patologice tipice integrale apărute la acțiunea factorilor patogeni endogeni

(*dismetabolisme congenitale*) sau exogeni (*dismetabolisme achiziționate*) și se caracterizează prin dereglarea proceselor metabolice la nivel celular, de organ și integral.

Dereglările metabolismului pot surveni în orice proces din lanțul metabolic, alterând atât procesele metabolice succesoare, cât și cele predecesoare. Consecințele dismetabolismelor sunt procese patologice celulare (leziuni celulare, distrofii celulare, necroza, inflamația, atrofia, sclerozarea).

Dereglările metabolice poartă un caracter integral și complex. Doar în scop cognitiv și didactic se poate vorbi despre metabolismul fiecărei substanțe în parte, la fel ca și despre dismetabolisme separate – glucidice, lipidice, proteice.

19.1. Dismetabolismele glucidice

19.1.1. Etiologia generală a dismetabolismelor glucidice

19.1.2. Hipoglicemia

19.1.3. Hiperglicemiile

19.1.4. Hiperce-tonemia

19.1.5. Galactozemia

19.1.6. Consecințele dismetabolismelor glucidice

Mediul intern al organismului reprezintă mediul ambiant pentru celule. Din această cauză menținerea compoziției și nivelului constant optim al concentrației glucidelor (homeostazia glicemiei) este o condiție indispensabilă pentru întreținerea activității vitale a celulelor. Importanța homeostaziei concentrației de glucoză în sânge rezultă din faptul că în timp ce pentru majoritatea organelor (mușchi, cord ș.a.) glucoza este doar o sursă alternativă de energie, pentru țesutul nervos ea reprezintă aproape unica sursă energetică (În inaniție creierul poate utiliza, deși într-o cantitate foarte limitată, și alte surse energetice – acizi grași, corpi cetonici). Aceasta dictează necesitatea menținerii stricte a glicemiei la nivel homeostatic. Deviațiile glicemiei în direcția hipo- sau hiperglicemiei antrenează procese patologice celulare (în primul rând în creier) cu consecințe grave pentru organism.

19.1.1. Etiologia generală a dismetabolismelor glucidice

A. Dereglarea consumului glucidelor.

Consumul glucidelor poate fi dereglat fie de modificările motivației alimentare, fie de disponibilitatea glucidelor necesare.

Motivația alimentară poartă atât caracter general, nespecific pentru ingerarea hranei în genere (*senzația de foame*), cât și caracter selectiv ca o necesitate specifică de a consuma anumite substanțe nutritive. Această capacitate la om există la nivel inconștient și se manifestă doar uneori prin anumite “pofte” culinare sau prin perversiuni (consumul de cretă de către gravide) (De menționat că în experiment animalele alimentate cu substanțe nutritive luate separat – proteine, glucide, lipide, minerale – consumau aceste ingrediente în proporții fiziologic necesare, ceea ce dovedește existența unui mecanism de motivație alimentară selectivă pentru fiecare substanță alimentară.).

Mai frecvent se întâlnesc dereglări generalizate ale motivației alimentare exprimate prin pofta exagerată (*hiperrexia, bulimia*) cu ingerarea excesivă de alimente (*polifagia*), prin diminuarea (*hiporexia*) sau prin lipsa totală a poftei și refuzul alimentației (*anorexia*). Din factorii etiologici ai dereglării motivației alimentare fac parte: dereglări ale activității nervoase în patologia neurologică și psihiatrică (de ex., schizofrenia); patologia tractului digestiv (de ex., anaciditatea gastrică); tradiții culinare și alimentare etnice, de familie ș.a.; motivație impusă conștient cu scopuri de corecție a siluetei ș.a.

Disponibilitatea substanțelor nutritive este un factor obiectiv important în dereglările metabolismului glucidic.

Rația alimentară a omului include următoarele glucide: monozaharide (glucoza, fructoza, galactoza); dizaharide (zaharoza, lactoza, maltoza); polizaharide (amidon, glicogen, celuloza) (De menționat că celuloza alimentară este indigerabilă pentru om, constituind doar structuri mecanice cu rol de suport și adsorbent pentru enzime digestive și substanțe nutritive, excitant fiziologic al motilității intestinale.). Glucidele consumate sunt utilizate de organism preponderent în scopuri energetice (cca 40% din energia necesară organismului este furnizată de glucide), dar și în scopuri plastice pentru sinteza unor substanțe de structură (acizi nucleici, glucozaminoglicane ș.a.). Toate glucidele sunt reciproc ramplasabile, deoarece glucidul elementar este glucoza. Pe lângă glucidele exogene ingerate, acestea mai pot fi sintetizate și din substanțe non-glucidice (aminoacizi, piruvat, glutamat ș.a.).

Consumul glucidelor. Datorită răspândirii largi în natură, accesibilității și costului relativ mic deficitul spontan de glucide în rația alimentară practic nu se întâlnește. Mai frecventă este situația inversă, atunci când necesitățile energetice ale organismului sunt satisfăcute predominant prin consumul excesiv de glucide cu reducerea parțială a altor ingrediente alimentare, în special a proteinelor.

Consumul excesiv de glucide se manifestă prin *hiperglicemie*, iar carența alimentară glucidică – prin *hipoglicemie*.

Consumul neechilibrat calitativ de glucide, substituirea reciprocă a glucidelor în rația alimentară, nu antrenează consecințe patologice, deoarece glucidele nu reprezintă substanțe de neînlocuit (substanțe esențiale). Consumul predominant de monozaharide ușor asimilabile nu produc efecte patologice digestive, ci în special efecte metabolice asociate de hiperglicemie. Consumul predominant de polizaharide induce atât efecte metabolice, cât și efecte digestive.

B. Dereglarea digerației glucidelor – *maldigestia glucidelor*.

Digestia constă în transformarea glucidelor complexe cu proprietăți heterogene (di-, oligo- și polizaharidelor) în glucide elementare genetic indiferente – monozaharide (glucoza, fructoza, galactoza). Acest proces se produce consecutiv pe parcursul pasajului bolului alimentar prin tubul digestiv și expunerea acestuia acțiunii succesive a enzimelor conveierului enzimatic-amilaza salivară, amilaza pancreatică, dizaharidazele intestinale (zaharaza, lactaza, maltaza). Respectiv, dereglările digestiei glucidelor pot interveni la dereglarea diferitelor etape ale conveierului enzimatic. Maldigestia glucidelor are în calitate de factori etiologici dereglările secreției amilazei salivare, celei pancreatice și a dizaharidazelor intestinale.

Consecința metabolică a maldigestiei glucidelor este carența glucidelor – *hipoglicemia*.

C. Dereglările absorbției intestinale a glucidelor – *malabsorbția*.

Din întreg spectrul de glucide doar monozaharidele (glucoza, fructoza, galactoza) se absorb din intestin în mediul intern. Absorbția monozaharidelor se efectuează pe parcursul întregului tract digestiv, începând cu cavitatea bucală, însă cvazitotalitatea de monozaharide se absoarbe în intestinul subțire. Absorbția monozaharidelor este un proces activ, care necesită energie. Deoarece absorbția are loc preponderent în intestinul subțire, cauzele malabsorbției glucidelor sunt afecțiunile intestinale: inflamația (enterite), defecte genetice ale enterocitelor (lipsa congenitală a enzimelor). Consecințele malabsorbției glucidelor sunt efectele patologice digestive (prezența glucidelor în bolul fecal din intestinul gros, dispepsia glucidică ș.a.) și efectele metabolice (carența de glucide – *hipoglicemia*).

D. Dereglările transformărilor intermediare ale glucidelor în ficat – ale *metabolismului intermediar*.

Ficatul are rol crucial homeostatic pentru glucide – funcția de *glucostat*. Principalele procese metabolice în ficat sunt:

- a) *captarea* glucozei, galactozei și fructozei din sângele portal;
- b) *conversia* fructozei și galactozei în glucoză;
- c) transformarea glucozei în glicogen (*glicogenogeneza*);
- d) scindarea glicogenului depozitat (*glicogenoliza*);
- e) scindarea glucozei până la piruvat și acetil-KoA (*glicoliza*);
- f) *oxidarea* acetil-KoA în mitocondrii până la produșii finali (dioxid de carbon și apă);
- g) scindarea glucozei în *ciclul pentozic* cu formarea de acizi nucleici și donatori de protoni (*NADP.H*);
- h) sinteza glucidelor din substanțe non-glucidice – *gluconeogeneza* din piruvat, lactat, glutamat, aminoacizi;
- i) sinteza lipidelor din glucide – *lipogeneza* din acetat ș.a.

Fiecare din aceste funcții au importanță deosebită nu numai pentru ficat, ci pentru întreg organismul. Din această cauză dereglările metabolice din ficat au consecințe generale pentru organism.

Insuficiența metabolică a ficatului are consecințe complexe pentru metabolismul glucidic manifestate prin incapacitatea hepatocitelor de a efectua glicogenogeneza, micșorarea toleranței față de glucide, micșorarea rezervelor de glicogen, mobilizarea intensă a lipidelor din țesutul adipos. Insuficiența ficatului se traduce prin episoade de *hiperglicemie* exagerată consecutiv ingerării hranei și *hipoglicemie* consecutiv perioadelor de post.

La ingerarea alimentelor glucidele absorbite din intestin parvin spre ficat cu sângele portal. Hepatocitele afectate nu sunt apte să asimileze glucidele sanguine pentru sinteza glicogenului, din care cauză glucidele traversează ficatul și condiționează hiperglicemie în circulația mare. Micșorarea toleranței față de glucoză se poate depista prin proba funcțională cu suprasolicitare cu glucoză, care constă în ingerarea orală pe nemâncate a 50 g de glucoză și determinarea glicemiei inițial și pe parcursul a 2,5 ore după ingerare. În insuficiența hepatică inițial pe nemâncate se observă hipoglicemie. După ingerarea glucozei are loc hiperglicemia exagerată cu reîntoarcerea tardivă la normal. Hiperglicemia alimentară stimulează secreția insulinei, care, însă, în incompetența hepatocitelor, nu asigură sinteza și depozitarea glicogenului în ficat și nu reduce hiperglicemia.

Hiperglicemia exagerată poate antrena glucozuria. Din contra, în intervalele dintre ingerarea alimentelor lipsa glicogenului în ficat și incapacitatea ficatului afectat de a efectua gluconeogeneza face hipoglicemia persistentă cu manifestările clinice caracteristice – astenia nervoasă și musculară, fatigabilitate, tremor.

Hipoglicemia pronunțată provoacă și reacții din partea sistemului nervos și endocrin: excitarea sistemului nervos vegetativ simpatic, secreția catecolaminelor de către medulosuprarenale, a glucocorticoizilor de corticosuprarenale, a glucagonului de către pancreasul endocrin. Aceste reacții în asociație cu epuizarea glicogenului în ficat stimulează lipoliza în țesutul adipos, eliberarea în sânge a acizilor grași, hiperlipidemia de transport cu lipoproteine de densitate foarte mare.

Din cauza incapacității ficatului de a sintetiza proteine transportoare de lipide la hiperlipidemia de transport se asociază și hiperlipidemia de retenție. Hiperlipidemia conduce la infiltrația și distrofia grasă a ficatului, care afectează și mai mult hepatocitele – astfel se închide cercul patogenetic vicios – afecțiunea primară a ficatului –

depleția glicogenului în ficat – hiperlipidemia – distrofia grasă a ficatului – dereglarea metabolismului în ficat. De rând cu aceasta secreția abundentă de glucocorticoizi suscită proteoliza și gluconeogeneza.

Manifestările hiperglicemiei, în afară de nivelul ridicat de glucoză în sânge, este glucozuria și poliuria, deshidratarea, hemoconcentrația, polidipsia, eventual pot apărea edemul interstițial, intumescența și alterarea osmotică a celulelor, sinteza și depunerea excesivă a grăsimilor în țesutul adipos (obezitatea).

E. Dereglări endocrine

Metabolismul glucidelor este reglat de mai mulți hormoni, care posedă efect hipoglicemic (insulina) și hiperglicemic (glucagonul, catecolaminele, glucocorticoizii, somatotropina).

Dereglările complexe ale metabolismului glucidic intervin în deficitul de insulină în *diabetul zaharat*.

19.1.2. Hipoglicemia

Hipoglicemia este micșorarea concentrației de glucoză în sânge mai jos de 0,08 % (4,4, mMol/L). 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 limite foarte înguste – 5,5–6 mmol/l (80–120 mg/dL; 0,08–0,12 %).

Normoglicemia este rezultatul echilibrului a două procese: consumul perpetuu al glucozei de celulele organismului și recuperarea consumului de glucoză prin absorbția acesteia din tractul digestiv, mobilizarea glucidelor din rezervele endogene (glicogenoliza) și prin sinteza glucidelor *de novo* din substanțe non-glucidice (gluconeogeneza). Predominarea absolută sau relativă a unuia din aceste două procese – a aportului sau a consumului – influențează valorile glicemiei și provoacă devierile acesteia de la constant. Dilema menținerii homeostaziei glicemiei constă în faptul că spre deosebire de utilizarea glucozei, care poartă caracter perpetuu, aportul alimentar al acesteia este discontinuu, episodic. Atunci, când glucidele nu se ingerează cu alimentele timp de câteva ore, nivelul glicemiei este menținut la valoarea de 0,7–0,9%. După ingerarea glucidelor glicemia crește repede (peste 30 minute) până la 1,50 %, restabilindu-se peste 1,5–2 ore. Ficatul este prima barieră în calea glucidelor parvenite aici cu sângele venei porta din tubul digestiv. Ficatul captează surplusul de glucoză, transformând-o în glicogen. În cazul, când ficatul nu asimilează tot surplusul de glucoză din sânge, aceasta este captată de alte organe: mușchii scheletului, care o transformă de asemenea în glicogen, țesutul adipos, care o transformă în lipide. Sângele bogat în glucoză stimulează secreția de către celulele beta pancreatice a insulinei, care contribuie la utilizarea glucozei de către organe, sinteza de glicogen cu reîntoarcerea glicemiei la normă.

Concentrația glucozei în sânge este însuși un mecanism de autoreglare a raportului dintre glicoliză și glicogeneză. De menționat că ficatul, spre deosebire de alte organe, nu posedă vre-un mecanism de accelerare a transportului transmembranar al glucozei. Din cauza că glucoza difuzionează liber în hepatocite, concentrația acesteia în sânge și în hepatocit este echilibrată. În așa mod hepatocitul posedă în permanență informație despre glicemie, reacționând prompt la fluctuațiile acesteia prin stimularea glicogogenezei în caz de hiperglicemie sau a glicogenolizei în caz de hipoglicemie. O altă particularitate a ficatului este glucokinaza hepatică – enzima, care stimulează fosforilarea glucozei pătrunse în hepatocit din sânge în glucozo-6-fosfat și ulterior în glicogen. Glucokinaza hepatică are Km foarte joasă – 2×10^2 , ceea ce corespunde concentrației de glucoză egală cu 0,36%. Deoarece concentrația normală a glucozei în sânge este de 0,1%, hepatocitele sunt foarte sensibile față de concentrația glucozei în sânge. Insulina stimulează sinteza glucokinazei și indirect sinteza de glicogen, care, grație structurii polimere și masei moleculare mari, nu poate difuziona prin membrana citoplasmatică și este reținut intracelular – în așa mod surplusul de glucoză este înlăturat din sânge și depozitat în hepatocit.

Glucocorticoizii sunt antagoniștii insulinei și stimulează gluconeogeneza prin activarea unor enzime specifice – aminotransferaze, piruvatcarboxilaza, fosfoenolpiruvatcarboxi-kinaza, glucozo-6-fosfatasa. Concomitent, glucocorticoizii stimulează proteoliza în țesuturi, furnizând aminoacizii necesari pentru gluconeogeneza.

Glucagonul stimulează enzimele de conversie a piruvatului în fosfoenolpiruvat. O altă acțiune a acestui hormon este stimularea lipolizei în ficat, ceea ce eliberează acizii grași utilizați ulterior în gluconeogeneza.

Hipoglicemia poate fi rezultatul aportului insuficient sau al catabolismului intensiv de glucide. Cauzele hipoglicemiei prin aportul insuficient sunt inaniția totală sau glucidică, 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).

Reacțiile compensatorii în hipoglicemie sunt inițiate de sistemul nervos – apariția senzației de foame și reacții comportamentale orientate spre ingerarea alimentelor, excitația sistemului vegetativ simpatic și de glandele endocrine – hipersecreția de corticotropină din adenohipofiză, de glucocorticoizi din corticosuprarenale, catecolamine din medulosuprarenale, glucagon de celulele alfa pancreatice paralel cu inhibiția secreției insulinei de celulele beta pancreatice. Rezultanta interacțiunii acestor procese este inhibiția glicogenogenezei, stimularea glicogenolizei și a gluconeogenezei, lipoliza, mobilizarea intensă a lipidelor din țesutul adipos și vizează restabilirea normoglicemiei și acoperirea necesităților energetice.

Glicogenoliza în ficat și în rinichi este inițiată de hipoglicemia de orice origine. Glicogenoliza este monitorizată în special de rezervele intracelulare de energie, iar poziția strategică o ocupă adenilatciclaza – enzima, care sintetizează AMP-ciclic. În stare de repaus celula conține cantități mici de AMP-ciclic. Excitarea receptorilor adenilatciclazei de către adrenalina sau glucagon stimulează porțiunea catalitică a adenilatciclazei, ceea ce catalizează desprinderea radicalilor fosforici de la ATP, esterificarea acestora cu riboza și formarea de AMP-ciclic. Efectul final al AMP-ciclic este activarea enzimelor intracelulare ale glicogenolizei. Insulina posedă efect contrar, micșorând cantitatea de AMP-ciclic în celulă. Astfel, catecolaminele și glucagonul intensifică glicogenoliza, în timp ce insulina o inhibă, activând concomitent glicogenogeneza.

De rând cu efectul direct asupra celulelor hepatice, hipoglicemia stimulează secreția din celulele alfa pancreatice a glucagonului, care de asemenea intensifică glicogenoliza. Aceste mecanisme asigură organismul cu glucoză doar până la epuizarea rezervelor de glicogen din ficat și rinichi – în medie timp de 24 de ore de la sistarea ingerării glucidelor (inaniția). Din momentul epuizării rezervelor de glicogen și reinstalării hipoglicemiei la nivelul subcritic pentru creier în reacțiile compensatorii se includ corticosuprarenalele cu secreția hormonilor glucocorticoizi, care declanșează neoglucoogeneza prin stimularea sintezei enzimelor neogluco genetice, intensificarea proteolizei în organele limfoide, țesutul conjunctiv și mușchii striati, furnizând astfel aminoacizi liberi pentru procesul de sinteză a glucidelor. Aminoacizii eliberați în procesul proteolizei sunt utilizați pentru sinteza glucozei. Esența acestei reacții constă în menținerea glicemiei necesare creierului după epuizarea glicogenului ficatului prin neformarea glucozei din substanțe non-glucidice – piruvat, glutamat și alți aminoacizi. Această reacție este practic similară reacției adaptative nespecifice – stresului, realizată la fel prin hipersecreția ACTH-ului hipofizar și a glucocorticoizilor corticosuprarenali. La persoanele sănătoase procesele de neoglucoeneză sunt antagonizate de insulină. Din această cauză în lipsa insulinei în diabetul zaharat glucocorticoizii exercită o acțiune neogluco genetică necontrolată, ceea ce mărește

și mai mult hiperglicemia. Paralel cu scindarea proteinelor pentru gluconeogeneză se instalează și efecte eventual patogene: liza țesutului conjunctiv, atrofierea țesutului limfoid cu imunosupresie, atrofierea mușchilor striati.

De rând cu efectele descrise, hipoglicemia rezultă depleția glicogenului în ficat, provocând intensificarea lipolizei în țesutul adipos cu creșterea în sânge a conținutului de lipide – hiperlipidemia de transport cu lipoproteine de densitate foarte mare (acizi grași în asociație cu albuminele serice). Hiperlipidemia induce infiltrația, iar ulterior și distrofia grasă a ficatului.

Hipoglicemia are și efecte metabolice celulare. Din efectele asupra metabolismului plastic ale carenței glucidelor face parte deficitul de ribozo-6-fosfat (sursă de riboză servește glucoza), micșorarea cantității de ATP. Se dereglează de asemenea și sinteza proteoglicanilor.

Hipoglicemia dereglează direct metabolismul energetic în celulele consumatoare de glucoză. Inhibiția șuntului pentozofosforic rezultă micșorarea formării de NADH și NADP.H, care reprezintă principalii donatori de protoni în procesele de reducere. O manifestare concretă a deficitului de protoni este incapacitatea de a resintetiza acizii grași din acetat cu acumularea excesivă a acetil-CoA și condensarea ulterioară a acestuia până la corpi cetonici – cetogeneza. Deficitul de acid oxalacetic (se sintetizează prin carboxilarea piruvatului generat în glicoliză) face imposibilă includerea în ciclul Krebs a acetil-CoA. Aceasta, de rând cu producția perpetuă a acetatului în procesele de glicoliză și beta-oxidare a acizilor grași, duce la acumularea cantităților excesive de acetil-CoA, care în condiții de deficit de glucoză nu poate fi nici oxidat în ciclul Krebs, nici utilizat în resinteza acizilor grași, devenind astfel un “impas biochimic”. În atare condiții acetil-CoA este condensat cu formarea de corpi cetonici – acidul beta-hidroxibutiric, acetilacetic și acetona – cetogeneza. Cetogeneza se manifestă prin cetonemie și cetonurie, acidoză metabolică.

Or, consecințele metabolice ale hipoglicemiei sunt glicogenoliza cu epuizarea glicogenului ficatului, lipoliza, proteoliza, gluconeogeneza, cetogeneza.

Impactul hipoglicemiei asupra organelor este diferit. Cele mai sensibile la hipoglicemie sunt creierul, eritrocitele, mușchii scheletici.

Metabolismul glucidic în creier are importanță vitală pentru acest organ, fiind principala sursă energetică. Captarea glucozei de către creier este asemănătoare cu același proces din mușchi, iar hexokinaza cu K_m egal cu 10^{-6} M asigură reținerea glucozei în celule. Nivelul critic al glicemiei pentru creier constituie 2,7 mmol/l sau 0,05 % (3,3 mmol/l sau 0,06% la bărbați și 2,2 mmol/l sau 0,04% la femei) – mai jos de această concentrație celulele nervoase nu mai pot capta glucoza, încetează procesele de energogeneză prin oxidarea glucozei, scade nivelul de ATP în celule, ceea ce întrerupe funcțiile membranei citoplasmice de menținere a gradientului electrochimic. Modificările funcționalității neuronului se manifestă prin diminuarea, iar apoi și prin dispariția potențialului de repaus, depolarizarea celulei, areactivitatea neuronilor – inhibiție prin depolarizare. Manifestările clinice constau în inhibiția parțială a SNC (palpitație, tremor, cefalee, fatigabilitate, apatie, anxietate, disforie, somnolență, confuzie mintală), iar apoi și inhibiție totală (coma hipoglicemică – pierderea cunoștinței, areflexia și moartea în timp de câteva minute). Tratamentul patogenetic constă în furnizarea de glucide exogene – oral sau parenteral. De rând cu energogeneza, glucidele asigură sinteza în creier a neuromediatorilor, aminoacizilor, lipidelor, acizilor nucleici.

Deși dependent de glucide, creierul în condițiile de inaniție cronică poate utiliza în cantități mici și alte surse energetice – corpi cetonici, glutamatul, aspartatul.

Consecințele directe ale hipoglicemiei pentru creier sunt leziunile celulare hipoenergetice, care pot conduce și la necroză.

Metabolismul glucidelor în *eritrocite* este determinat de lipsa organitelor celulare, inclusiv a mitocondriilor și a reacțiilor ciclului Krebs și lanțului respirator. Energogeneza eritrocitelor este totalmente anaerobă. Glucoza pătrunde în eritrocite prin intermediul transportului facilitat și este supusă glicolizei. Un produs colateral al glicolizei întâlnit în cantități mari în eritrocite și care are mai multe funcții este 2,3-difosfogliceratul (2,3-DPG). Difosfogliceratul are funcție de sistem de tampon și funcție de rezervor de energie în lipsa creatinfosfatului și glicogenului. Pe lângă aceasta, 2,3-DPG micșorează afinitatea hemoglobinei față de oxigen, facilitând procesul de cedare a oxigenului în țesuturi.

Metabolismul glucidelor în *mușchi* este totalmente orientat spre satisfacerea necesităților proprii. Glucoza pătrunde intracelular prin intermediul transportului facilitat, care este stimulat de insulină. Hexokinaza miocitelor are K_m cu mult mai mic decât cel al hepatocitelor. În stare de repaus în miocite se acumulează cantități considerabile de glicogen, care se scindează la contracția miocitelor pe cale glicolitică și pe cale oxidativă. Glicogenogeneza în miocite este unica reacție anabolică; enzimele gluconeogenezei lipsesc. Glicoliza este procesul de scindare a glucozei până la piruvat. Glicoliza include în calitate de procese intermediare esențiale izomerizarea glucozei până la fructozo-6-fosfat, fosforilarea acestuia până la fructozo-1,6-difosfat cu scindarea ulterioară în două molecule de triozofosfat. Glicoliza aerobă se termină cu formarea piruvatului, transformat ulterior cu concursul oxigenului în acetyl-CoA. În lipsa oxigenului glicoliza anaerobă se termină cu formarea produsului intermediar – lactatul. Lactatul format din piruvat este eliminat în sânge și poate fi metabolizat de ficat și transformat în glucide.

În mușchii striati activitatea enzimelor glicolitice și a celor mitocondriale este foarte înaltă. Aproape tot piruvatul este oxidat până la acetyl-CoA, ceea ce preîntâmpină acumularea lactatului.

Glicogenozele – defectele ereditare ale enzimelor glicogenolitice, care fac imposibilă utilizarea glicogenului – de asemenea sunt însoțite de hipoglicemii.

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

19.1.3. Hiperglicemia

Hiperglicemia este creșterea concentrației de glucoză în sânge mai sus de 6,6 mmol/l sau 0,12%. Depășirea acestui nivel maxim, spre deosebire de nivelul critic inferior, nu reprezintă o situație la fel de gravă pentru organism. Importanța biologică a hiperglicemiei excesive constă în faptul că performanța epiteliului tubilor renali de reabsorbție a glucozei din urina primară și reîntoarcerea în sânge este limitată de concentrația acesteia de cca 10 mmol/l sau 0,18%. În așa fel, cantitatea de glucoză din sânge asupra acestei limite rămâne în urina definitivă (glucozuria) și este eliminată din organism. Doar la valori exagerat de mari (cca 500 mg%) hiperglicemia poate antrena așa-numita comă hiperglicemică *noncetodiabetică*.

În linii mari mecanismul patogenetic al hiperglicemiei este dezechilibrul dintre aportul și metabolizarea glucozei – fie că aportul de glucoză este excesiv, fie că consumul este diminuat.

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.

Hiperglicemia în stresul cronic, sindromul Cushing poate fi de asemenea privită ca un efect al hipercorticismului. Dintre alți factori hiperglicemizanti, care intensifică glicogenoliza, fac parte adrenalina, somatotropina, tiroxina, care activează insulina cu efect hipoinsulinic.

Micșorarea consumului glucozei de către celule nu poate servi drept cauză a hiperglicemiei, deoarece metabolismul glucozei în celulele nervoase – principalii consumatori de glucoză – este păstrat la nivel constant înalt chiar și în stare de repaus, ceea ce este esențial pentru menținerea gradientului electro-chimic (potențialul de repaus). Majoritatea cazurilor de hiperglicemie este în relație cu incapacitatea celulelor de a utiliza glucoza în lipsa insulinei (diabetul zaharat). În lipsa insulinei devin imposibile următoarele procese: transportul transmembranar al glucozei, glicogenogeneza, lipogeneza. În lipsa insulinei în diabetul zaharat glucocorticoizii exercită o acțiune de gluconeogeneză necontrolată, ceea ce mărește și mai mult hiperglicemia.

Reacțiile compensatorii în hiperglicemie

Reacțiile compensatorii în hiperglicemie vizează înmagazinarea, conversia în alte substanțe, utilizarea sau eliminarea din organism a surplusului de glucoză și se realizează respectiv prin glicogenogeneză, lipogeneză, glicoliză și glucozurie.

Glicogenogeneza este o reacție anabolică de sinteză a glicogenului din glucoză și, ca și orice reacție anabolică, necesită energie. Prima etapă a glicogenogenezei este fosforilarea glucozei până la glucoză-6-fosfat cu concursul glucokinazei, ATP și insulinei. Ulterior glucozo-6-fosfatul este transformat în glucozo-1-fosfat, iar acesta din urmă în glucoză-uridindifosfat. Glucoza-uridindifosfatul este un produs biochimic universal, o formă coenzimatică de glucoză, foarte reactivă, care interacționează fie cu alte molecule de glucoză, formând polimeri, fie cu proteinele sau lipidele, formând respectiv glicoproteine sau glicolipide. Uridindifosfoglucoza cu concursul glicogensintetazei se alipește la molecula inițială de glicogen, formând un lanț de până la sute de mii de monomeri. O altă enzimă ramifică molecula de glicogen, alipind lanțurile între ele. Astfel se formează molecula ramificată de glicogen. Stimularea secreției insulinei exercită încă o acțiune remarcabilă și anume stimularea transportului transmembranar al glucozei din sânge în adipocite, unde ulterior o transformă în lipide, care sunt depozitate în adipocitele țesutului adipos (*lipogeneza*).

O altă reacție compensatorie în hiperglicemie este reducerea glicogenolizei și a gluconeogenezei prin inhibiția secreției de catecolamine, glucagon și glucocorticoizi. Hiposecreția și micșorarea concentrației catecolaminelor în sânge inhibă procesele de glicogenoliză, iar hiposecreția glucocorticoizilor inhibă gluconeogeneza. O altă reacție impusă cu caracter homeostatic este glucozuria. Deși defavorabilă pentru organism prin pierderile de substanțe nutritive, glucozuria este o măsură de urgență pentru restabilirea normoglicemiei și a parametrilor fizico-chimici ai sângelui (înlăturarea hiperosmolarității), care pot întreține fenomene patologice (intumescența celulară). Datorită acestor reacții apare tendința de restabilire a normoglicemiei.

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

19.1.4. Hiperketonemia. Cetoacidoza diabetică (CAD)

Corpii cetonici (acetona, beta-oxibutiratul și acetilacetatul) sunt produși metabolici obișnuiți, care se formează într-o cantitate mică la condensarea acetatului format din glucide, acizi grași și din unii aminoacizi. Corpii cetonici sunt utilizați în ciclul Krebs în calitate de material energetic de către miocard și mușchii striati sau convertiți în acizi grași de către ficat. Hiperketonemia reprezintă mărirea concentrației corpiilor cetonici în sânge ca urmare a cetogenezei intense întâlnită frecvent în diabetul pancreatic. Hiperketonemia este pivotul metabolic al sindromului numit cetoacidoză diabetică.

Cetoacidoza diabetică este o complicație frecventă a diabetului zaharat pancreatic. Astfel, conform datelor statistice cetoacidoza diabetică se întâlnește la copii în 13 cazuri din 1000 de pacienți cu diabet zaharat. Patogenia CAD este determinată de micșorarea secreției insulinei și mărirea raportului glucagon/insulină concomitent cu hipersecreția glucocorticosteroidelor. Micșorarea secreției insulinei, veriga principală în patogenia diabetului zaharat, face imposibilă glicogenogeneza și lipogeneza, intensifică secreția glucagonului, care stimulează glicogenoliza și lipoliza. Efectul rezultat este hiperglicemia în asociație cu hiperlipidemia de transport. Hiperglicemia este potențată de inhibiția glicolizei și micșorarea clearance-ului glucidelor din sânge, iar hiperlipidemia este potențată de inhibiția lipogenezei. Paralel, o dată cu inhibiția utilizării periferice a glucozei, crește secreția glucocorticoidelor, care stimulează proteoliza, gluconeogeneza și amplifică hiperglicemia. Efectul sumar al deficienței insulinei, hipersecreției glucagonului și glucocorticoidelor este micșorarea conținutului glicogenului în ficat, care de asemenea intensifică lipoliza, amplificând hiperlipidemia. Hiperlipidemia suscită intensificarea oxidării acizilor grași cu formarea în exces a acetil-KoA. În deficiența oxidării glucidelor se instalează deficiența de oxaloacetat, necesar pentru încadrarea acetatului în ciclul Krebs și deficiența de NADP.H, necesar pentru resinteza acizilor grași din acetat. În aceste condiții se intensifică formarea de corpi cetonici din surplusul de acetil-KoA nesolicitat – cetogeneza. Or, hiperketonemia este rezultatul intensificării formării de acetil-KoA în ficat în combinație cu diminuarea clearance-ului periferic al acestor substanțe (lipsa oxalacetatului și NADP.H). De menționat că cetogeneza este inițiată nu numai de insuficiența insulinei în diabetul zaharat, dar și de alte stări – infecții, infarctul miocardului, accidente cerebrovasculare, traume, sarcină, stresul emoțional, pancreatita.

În sumă manifestările esențiale ale CAD sunt hiperglicemia, hiperosmolaritatea sângelui, diureza osmotică cu hipovolemie policitemică, pierderea electroliților, hiperketonemia cu acidoză metabolică. Manifestările clinice ale CAD sunt poliuria, greața, voma, respirația Kussmaul cu miros de acetonă, tahicardie, acidoză metabolică cu micșorarea bicarbonatului mai jos de 10 meq/l. Din semnele paraclinice se evidențiază hiponatriemia mai jos de 120 meq/l, hiperkaliemia, hiperglicemie mai sus de 600 mg/% (0,6%) (se întâlnește și cetoacidoza euglicemică cu glicemia mai mică de 300 mg/%), hiperlipidemie, mărirea concentrației de acizi grași în sânge, hiperketonemie, cetonurie, hiperamilazemia, hiperosmia interstițială, exicoza celulară, alcaloza intracelulară cu acidoză extracelulară, micșorarea volumului sângelui circulant – hipovolemia, hipotensiune arterială, colaps,

Tratamentul patogenetic al CAD constă în corecția volumului sângelui, restituirea insulinei, corecția acidozei și a electrolitemiei. Corecția volumului de apă se efectuează în conformitate cu deficitul de apă calculat prin formula:

deficitul de apă = $V_{\text{apă necesar}} - V_{\text{apă actual}}$;

$V_{\text{apă necesar}} = 0,6 \times \text{masa corpului (kg)}$; $V_{\text{apă actual}} = \text{natriemia normală/natriemia actuală} \times \text{masa corpului} \times 0,6$. De exemplu: masa corpului este egală cu 60 kg, natriemia normală cu 140 mmol/l, natriemia actuală cu 170 mmol/l. Atunci, $V_{\text{apă necesar}} = 60 \times 0,6 = 36$ l, $V_{\text{apă actual}} = 140/170 \times 60 \times 0,6 = 29,7$ l, iar deficitul de apă = $36 \text{ l} - 29,7 \text{ l} = 6,3 \text{ l}$.

Din eventualele complicații grave ale terapiei incorecte ale CAD (complicații iatrogene) face parte edemul cerebral. Patogenia edemului cerebral constă în faptul că administrarea insulinei în CAD reduce rapid hiperglicemia mai jos de 250–300 mg/%, în timp ce concentrația glucozei în țesuturile creierului mai rămâne încă ridicată. Astfel se formează un gradient osmotic plasmă/creier, care suscită pasajul lichidului din plasmă în creier. Același efect îl are și micșorarea presiunii oncotice în plasmă provocată de corecția volemiei cu soluții hipotonice de electroliți. Edemul cerebral se manifestă clinic prin revenirea comei, compresia bulbului rahidian, stop respirator, moartea în 90% din cazuri.

Cetoacidoza alcoolică. Patogenia cetoacidozei alcoolice are la bază inaniția în asociație cu micșorarea volumului sângelui și consumul de alcool, care în sumă stimulează cetogeneza prin micșorarea glicogenului ficatului, lipoliza intensă, sinteza de corpi cetonic, micșorarea clearance-ului corpurilor cetonic în organele periferice. Însăși alcoolul induce în ficat cetogeneza. Hipovolemia este consecință a micșorării consumului alimentelor, a vomiei, inhibiției secreției vasopresinei de către alcool cu efect de poliurie. Excitarea sistemului vegetativ simpatic stimulează secreția cortizolului și concomitent inhibă secreția insulinei, ceea ce intensifică lipoliza, provoacă hiperlipidemia. Intensificarea oxidării acizilor grași până la acetil-KoA în condițiile deficienței de oxaloacetat și NADP.H conduce la cetogeneză și hiperketonemie.

Coma hiperglicemică hiperosmolară noncetonică se întâlnește în hiperglicemia exagerată (350–3000 mg/%; 0,35–3%), în hiperosmolaritatea plasmei mai mare de 460 Mosm, însă decurge fără de cetonemie. Această varietate de comă constituie cca 10–30% din toate cazurile de comă diabetică. În tabloul clinic predomină poliuria, polidipsia, nicturia, letargia, anorexia, greața, voma, deshidratarea până la 25% din apa totală. Tratamentul patogenetic constă în corecția hiperglicemiei, a echilibrului hidric și electrolitic.

19.1.5. Galactozemia

Glucidele ingerate în intestinul subțire se absorb în sânge în formă de monozaharide – glucoză, fructoză și galactoză. Prin sângele venei portă glucidele parvin în ficat. Hepatocitele transformă fructoza și galactoză în glucoză, aceasta fiind ulterior transformată în glicogen sau eliminată în sânge. În așa mod din hepatocite în sângele circulației mari iese doar un singur glucid - glucoza. Procesul de transformare a galactozei în glucoză și ulterior în glicogen parcurge câteva etape biochimice: fosforilarea galactozei până la galactozo-1-fosfat, transformarea acestuia în uridindifosfogalactoză (UDP-galactoză), apoi în uridindifosfoglucoză.

Galactozemia reprezintă un defect enzimatic ereditar, incapacitatea congenitală a ficatului de a transforma galactoză în glucoză ce se manifestă prin

creșterea concentrației de galactoză în sânge și eliminarea galactozei cu urina (galactozurie). Galactozemia se moștenește în mod recesiv și se manifestă prin lipsa enzimei specifice – transferaza, care catalizează transformarea galactozo-1-fosfatului în uridindifosfogalactoză (UDP-galactoză). În urma blocării lanțului biochimic are loc acumularea excesivă a produsului predecesor și anume a galactozo-1-fosfatului, toxic pentru celulele nervoase. Astfel galactozemia ca entitate nozologică include prezența în sânge a galactozei (galactozemia), eliminarea galactozei cu urina (galactozurie), intoleranța laptelui (lactoza este sursa alimentară de galactoză). Afecțiunile celulare se traduc prin distrofii celulare hepatice cu hepatomegalie, distrofii ale creierului cu subdezvoltare mintală, imbibiția cristalinului cu dezvoltarea cataractei. Terapia patogenetică a galactozemiei constă în excluderea laptelui din rația copiilor cu acest defect genetic. Ulterior, cu vârsta, în organism apar căi alternative de metabolizare a galactozei, ceea ce face posibil consumul limitat de lapte.

19.1.6. Consecințele dishomeostaziilor glucidice

Consecințele eventuale ale hipoglicemiei sunt leziunile celulare hipoenenergetice, predominant leziunile neuronale, determinate de incapacitatea neuronilor de a utiliza alte substanțe energetice în afară de glucoză. Procesele patologice inițiate de hipoglicemie se traduc prin leziuni celulare, distrofii, necroză, atrofie, sclerozare.

Acțiunea patogenă a hiperglicemiei este determinată de hiperosmolaritatea sângelui și a lichidului interstițial, care provoacă edeme și intumescență celulară cu citoliza osmotică.

Galactozemia provoacă leziuni celulare prin imbibiția organelor cu galactoză inutilizabilă, provocând edeme, intumescență celulară, leziuni celulare hiperosmolare, necroză, atrofie, sclerozare.

Hipercetonemia se traduce prin coma cetoacidotică, al cărei mecanism patogenetic este acidoza metabolică și hiperosmolaritatea lichidelor organismului condiționată de hiperglicemie.

Hiperlipidemia este cauza infiltrației și a distrofiilor celulare grase în ficat, miocard, rinichi, care la rândul său conduce la necroză, atrofie, sclerozare. Înmagazinarea excesivă a lipidelor în țesutul adipos conduce la obezitate cu toate fenomenele asociate.

19.2. Dismetabolismele lipidice

19.2.1. Etiologia generală a dismetabolismelor lipidice

19.2.2. Hiperlipidemiile

19.2.3. Hipercolesterolemia

19.2.4. Dereglările metabolismului lipidic în organe

19.2.1. Etiologia generală a dismetabolismelor lipidice

A. Dereglările consumului de lipide. Din lipidele disponibile pentru consum alimentar fac parte: trigliceridele (grăsimile neutre), fosfolipidele, colesterolul, lipoproteinele, vitaminele liposolubile. Din trigliceride fac parte grăsimile de origine animală și uleiurile vegetale. În compoziția grăsimilor animale intră predominant acizii grași saturați – palmitinic (16:0; prima cifra a raportului indică numărul de carboni în lanțul moleculei, iar a două cifră – numărul de legături duble), stearinic

(18:0). În componența uleiurilor vegetale intră acizii grași mono- și polinesaturați: oleinic (18:1), linolic (18:2), linolenic (18:3) și arahidonic (20:4).

Lipidele au rol biologic energetic și plastic. Lipidele furnizează 40% din toată energia consumată de organism. Rolul plastic al lipidelor constă în faptul că acizii grași nesaturați intră în componența membranelor biologice, colesterolul servește materie primă pentru sinteza multor substanțe – acizi biliari, steroizi, din acizii grași polinesaturați se sintetizează prostaglandine ș.a.

Carența alimentară a lipidelor, deși întâlnită rar cantitativ, este destul de frecventă în formă parțială de carență a diferitelor substanțe lipidice. Carența trigliceridelor este recuperabilă atât prin substituirea energetică cu alte substanțe (de ex., glucide), cât și prin sinteza grăsimilor *de novo* (de ex., din acetat).

Acizii grași nesaturați reprezintă substanțe esențiale, pe care organismul nu le poate sintetiza, din care cauză aportul lor alimentar este indispensabil. Necesitatea zilnică în acizi grași nesaturați constituie pentru adulți cca 6 g. Carența acizilor grași nesaturați se întâlnește în lipsa uleiurilor vegetale în rația alimentară, iar manifestările carenței sunt determinate de rolul biologic, pe care îl joacă în organism aceste substanțe. Astfel, deficiența acizilor grași nesaturați în membranele citoplasmice modifică proprietățile mecanice ale membranei, vâscozitatea și fluiditatea, metabolismul transmembranar, se micșorează sinteza prostaglandinelor. Vitaminele liposolubile A,D,E și K sunt de asemenea substanțe esențiale cu rol biologic important în regenerare și proliferare, în metabolismul fosfo-calcic, în funcționarea sistemului antioxidant și a celui hemocoagulant.

Consumul excesiv de lipide are efecte digestive și metabolice. Din efectele digestive face parte suprasolicitarea secreției bilei, hiperchinezia veziculei biliare, suprasolicitarea secreției sucului pancreatic. Absorbția abundentă a grăsimilor în mediul intern provoacă *hiperlipidemie alimentară* – mărirea concentrației de lipide în sânge. Hiperlipidemia persistentă și frecventă are cel puțin două efecte: depunerea excesivă a grăsimilor în țesutul adipos (*obezitate*) și *infiltrația*, iar mai apoi și *distrofia* grasă a organelor parenchimatose (ficatul, cordul, glandele sexuale).

B. Dereglarea digestiei grăsimilor – *maldigestia lipidelor*

Din suma totală de lipide ingerate în organism 99% constituie grăsimile neutre – trigliceridele. Pentru asimilarea grăsimilor în tractul digestiv au importanță majoră următoarele condiții: prezența acizilor biliari necesari pentru emulsionarea grăsimilor, prezența enzimelor lipolitice, necesare pentru scindarea grăsimilor, capacitatea mucoasei intestinale de a absorbi produsele lipolizei și capacitatea enterocitelor de a resintetiza trigliceridele și de a forma chilomicroni. Respectiv și cauzele principale ale dereglării digestiei grăsimilor sunt insuficiența bilei (și respectiv a acizilor biliari), insuficiența lipazei, defecte și leziuni ale enterocitelor.

Acizii biliari sintetizați în ficat din colesterol și secretați în duoden reprezintă substanțe amfipatice cu proprietăți hidrofobe și hidrofile. Porțiunea steroidă a acizilor biliari reprezintă polul hidrofob, liposolubil, în timp ce glicina sau taurina din componența moleculei reprezintă polul hidrofil, hidrosolubil. Datorită acestor capacități acizii biliari posedă acțiuni detergente – emulsionează grăsimile, formând o suspensie fină stabilă în mediul apos. Emulsionarea grăsimilor mărește considerabil suprafața de contact cu lipaza și astfel accelerează lipoliza.

O altă structură formată de acizii biliari cu grăsimile sunt miclele. Spre deosebire de emulsia opacă formată de picături relativ mari (micrometri), miclele reprezintă o emulsie de picături infime (de nanometri) formate de un strat monomolecular de acizi biliari, acizi grași, colesterol, fosfolipide. Din această cauză

suspensia de micle este străvezie, iar miclele mici sunt ușor absorbite de celulele epiteliale.

În lipsa acizilor biliari în tractul digestiv nu are loc emulsionarea grăsimilor și formarea micelilor, ceea ce reține scindarea acestora de către lipaza pancreatică – survine *maldigestia*.

Maldigestia lipidelor întreține alte fenomene patologice din tractul digestiv – steatoreea, maldigestia altor substanțe nutritive (proteine, glucide), formarea de săpunuri și dereglarea absorbției din intestin a mineralelor. Maldigestia grăsimilor împiedică și asimilarea vitaminelor liposolubile, a colesterolului cu consecințele respective – hipovitaminoze, insuficiența sintezei acizilor biliari.

C. Dereglarea absorbției lipidelor – *malabsorbția lipidelor*.

Dereglarea absorbției grăsimilor (malabsorbția) poate fi consecință a maldigestiei, și anume a emulsionării insuficiente a grăsimilor și formării de micle (trigliceridele nu se absorb, decât în formă de micle), a lipolizei nefinisate (se absorb doar mono- și digliceridele), a proceselor patologice din epiteliul intestinal.

Sub acțiunea lipazei pancreatice trigliceridele sunt scindate până la di- și monogliceride (în proporție mai mică se formează și acizi grași liberi). Din produsele lipolizei doar acizii grași cu lanțul mai scurt de 10 carboni din componența laptelui pot fi absorbiți direct în sânge. Mono- și digliceridele sunt încorporate în epiteliocitele intestinului, unde are loc reesterificarea (resinteza) trigliceridelor. Acest proces poate fi afectat în leziunile epiteliului (enterită, atrofie, distrofie), hipovitaminoza A și B, carența glicerofosfatului, inhibiția fosforilării (intoxicația cu acid monoiodacetic, floridzină), inhibiția sintezei fosfolipidelor în lipsa colinei. Ulterior trigliceridele resintetizate în epiteliocite sunt organizate în chilomicroni și eliminate în limfă și pe această cale parvin în circulația sanguină mare.

D. Dereglarea metabolismului intermediar al lipidelor în afecțiunile hepatice.

Funcțiile ficatului în metabolismul lipidic sunt reacțiile anabolice și catabolice, rolul de depozit de lipide, de vitamine liposolubile. Din procesele catabolice fac parte lipoliza și oxidarea acizilor grași, iar din cele anabolice – sinteza acizilor grași, lipogeneza, biosinteza colesterolului, a acizilor biliari, a fosfolipidelor, a lipoproteinelor. Conținutul mediu de lipide în ficat este de cca 1% din masa organului.

Insuficiența ficatului provocată de patologiile nemetabolice (inflamație, distrofie, fibroză) antrenează abolirea secundară a funcțiilor metabolice ale ficatului, inclusiv și cu dereglări ale metabolismului lipidic. Din modificările majore ale metabolismului lipidic în insuficiența hepatică fac parte incapacitatea de a cataboliza lipidele și colesterolul și reținerea în exces a acestor substanțe în ficat – steatoza, infiltrația și distrofia grasă a ficatului, incapacitatea de a sintetiza fosfolipide, lipoproteine, acizi grași, dereglarea proceselor metabolismului glucidelor – dereglarea glicogenogenezei, micșorarea rezervelor de glicogen, cetogeneza. Procesele patologice sumare se exprimă prin depleția glicogenului, cetonemie, acidoză metabolică, infiltrație și distrofie grasă secundară.

E. *Dereglări endocrine*. Dismetabolismele lipidice pot fi consecință a insuficienței secreției insulinei, hiposecreției tiroxinei, hipersecreției glucocorticoizilor.

19.2.2. Hiperlipidemia

Hiperlipidemia reprezintă sporirea conținutului de substanțe lipidice în sânge.

Normolipidemia reprezintă menținerea constantă a conținutului total de lipide și a spectrului de substanțe lipidice în sânge.

Conținutul total de substanțe lipidice în sânge constituie $0,5 \pm 0,2\%$. Spre deosebire de glucide, homeostazia cantitativă a lipidelor în sânge nu este menținută strict, concentrația acestora oscilând într-un diapazon larg. De asemenea nu există valori critice ale lipidemiei, important fiind spectrul substanțelor lipidice în sânge, durata fluctuațiilor și starea organelor, care efectuează metabolismul lipidic. Din punct de vedere biochimic substanțele lipidice din sânge sunt reprezentate prin trigliceride, acizi grași neesterificați, acizi grași cu lanț scurt, fosfolipide, colesterol. Toate aceste substanțe sunt transportate în diferite forme, care au și o anumită semnificație fiziologică și biochimică. Particularitatea generală constă în faptul că 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 diferite densități și după acest criteriu se împart în lipoproteine cu densitate foarte mică, mică, mare și foarte mare. Or, formele de transport al lipidelor în sânge sunt chilomicronii, lipoproteinele cu densitate foarte mică (pre-beta-lipoproteine), lipoproteine cu densitate mică (beta-lipoproteine), lipoproteine cu densitatea mare (alfa-lipoproteine) și lipoproteine cu densitatea foarte mare (acizi grași în asociație cu albuminele).

Chilomicronii reprezintă forma de transport al lipidelor exogene de la tractul digestiv spre alte organe și constau din trigliceridele absorbite direct din intestin și cele resintetizate în epitelocitele intestinale (88%), fosfolipide (8%), colesterol (4%) și proteine (1%). Chilomicronii au densitatea mai mică de 1,006 (cca 0,96).

Chilomicronii parcurg următorul traseu: epitelocitul intestinal – limfa ductului toracic – v.cava sup. – circulația mică – circulația mare. Chilomicronii din sânge sunt supuși la două procese – lipopexia și lipoliza, prin intermediul cărora sângele este epurat de lipide.

Lipopexia reprezintă procesul de fixare a lipidelor pe suprafața celulelor de origine mezenchimală, dar în special în plămâni. Astfel, plămânii sunt prima barieră metabolică în calea lipidelor absorbite din intestin. Din alte organe, care fixează chilomicronii, sunt miocardul, țesutul adipos, endotelocitele vasculare ș.a.

Al doilea proces consecutiv lipopexiei este lipoliza chilomicronilor. Lipoliza se efectuează printr-un șir de procese consecutive. Inițial chilomicronii stimulează mastocitele și endotelocitele, care secretă heparina. Heparina stimulează lipaza lipoproteică din organele lipopectice enumerate, iar lipaza la rândul său scindează lipidele până la acizi grași neesterificați. Prezența în sânge a chilomicronilor face plasma sanguină opacă, din care cauza lipoproteinlipaza, ce scindează chilomicronii din sânge, se mai numește “factroul de limpezire a plasmei”. Astfel, grăsimile din chilomicroni sunt scindate până la acizi grași, care parvin spre organele depozitare și consumatoare.

Lipoproteinele cu densitate foarte mică (pre-beta-lipoproteine) au dimensiunile de 30–80 nm și densitatea 1,006–1,019. Ele constau din trigliceride (50%), colesterol (25%), fosfolipide (25%). Lipoproteinele cu densitate foarte mică prezintă forma de transport al trigliceridelor endogene sintetizate în ficat spre alte organe consumatoare – țesutul adipos, mușchi ș.a. Deoarece lipoproteinele de densitate foarte mică sunt de asemenea hidrolizate de lipoproteinlipaza plasmatică și citoplasmatică, acizii grași formați în acest proces sunt accesibili pentru consum de către toate organele.

Lipoproteinele de densitate mică (beta-lipoproteine) au densitatea 1,019–1,063 și diametrul particulelor de cca 20 nm. Ele 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. Lipoproteinele de densitate mică constau din colesterol (50%), fosfolipide (40%), trigliceride (10%). Substanțele din componența lipoproteinelor de densitate mică sunt utilizate de organele consumatoare: acizii grași sunt utilizați în scop energetic, iar colesterolul – pentru renovarea membranelor citoplasmice, sinteza de acizi biliari, corticosteroidi ș.a.

Lipoproteinele de densitate mare (alfa-lipoproteinele) au densitatea de 1,063–1,21 și diametrul de 5–30 nm. În compoziția lor intră predominant fosfolipidele (50%), colesterolul (35%) și trigliceridele (15%). Lipoproteinele de densitate mare se sintetizează în ficat în formă de predecesori, iar în sânge se îmbogățesc cu colesterol și se transformă reversibil în lipoproteine de densitate mare. Astfel lipoproteinele de densitate mare reprezintă forma de transport al fosfolipidelor spre organe, iar a excesului de colesterol neutilizat spre ficat, unde este utilizat pentru sinteza acizilor biliari sau eliminat din organism.

Lipoproteinele de densitate foarte mare au densitatea mai mare de 1,21 și constau din acizi grași în asociație cu albuminele plasmice. Ele reprezintă forma de transport al acizilor grași neesterificați formați în țesutul adipos în urma lipolizei spre organele consumatoare. Deși concentrația în sânge a lipoproteinelor de densitate foarte mare este egală doar cu 20 mg%, ceea ce constituie numai cca 3% din lipidele totale din sânge, datorită metabolismului foarte intens, anume lipoproteinele de densitate foarte mare asigură cca 80% din necesitățile energetice ale organismului.

Insuficiența sintezei de albumine în ficat diminuează capacitatea sângelui de a transporta acizii grași eliberați din țesutul adipos spre organele consumatoare. Insuficiența sintezei în ficat a altor proteine de transport (alfa- și beta-globuline) dereglează procesul de transport al trigliceridelor, acizilor grași, colesterolului, fosfolipidelor, ceea ce induce infiltrația și distrofia grasă a organelor. Astfel se întâmplă în inaniția proteică cronică sau la administrarea substanțelor, care inhibă sinteza proteinelor (de ex., antibioticele).

Fosfolipidele (fosfogliceridele) reprezintă compusul glicerolului, în care două grupe hidroxile sunt esterificate de acizi grași, iar a treia – de radicalul fosfat. Din fosfogliceride face parte colina, inozitolul ș.a. Circa 3/4 din toate fosfolipidele ficatului și a altor organe reprezintă compuși, care conțin colină și etanolamină, în timp ce pe seama altor fosfolipide (care conțin inozit, serină, glicerol) revine doar 1/4. Fosfolipidele reprezintă componenții esențiali ai membranelor celulare. Grație capacităților amfipatice (hidrofile și hidrofobe) ale moleculei de fosfolipide, acestea formează structuri bistratificate (porțiunea hidrofilă orientată înafară și porțiunea hidrofobă în interiorul bistratului). Aceste structuri tipice pentru membrana celulară sunt încrustate cu molecule

proteice, aranjate în stratul exterior, interior sau străbătând ambele straturi. Fosfolipidele reprezintă structura de bază a membranei celulare, asigurând permeabilitatea acesteia, iar proteinele formează receptori, canale de penetrație a electroliților, pompe ionice și alte dispozitive funcționale.

Practic cvazitotalitatea de fosfolipide din organism se află în componența membranelor celulare și doar o cantitate mică se află în componența micelilor sau în soluții. Fosfolipidele din soluții sunt obligatoriu asociate la proteine, formând lipoproteine. În formă de lipoproteine fosfolipidele sunt transportate din reticulul endoplasmatic, unde sunt sintetizate, spre membranele organelor celulare și citoplasmatică. Biosinteza fosfolipidelor în ficat satisface următoarele necesități: asigurarea cu diacilgliceride pentru procesul de sinteză în ficat a triacilgliceridelor (grăsimi neutre), mobilizarea mai facilă a grăsimilor din interiorul hepatocitului, reînnoirea fosfolipidelor și reparația membranei hepatocitelor, sinteza de fosfolipide transportate prin sânge (alfa-lipoproteine) spre alte organe. Sinteza de fosfolipide reprezintă una din funcțiile esențiale ale ficatului: pierderea acestei funcții antrenează consecințe grave atât pentru ficat, cât și pentru întreg metabolismul lipidic. Aceleași consecințe se observă și în cazul incapacității congenitale a ficatului de a sintetiza proteinele de transport, ceea ce dereglează transportul sanguin al colesterolului și fosfolipidelor.

Spre deosebire de glucide, referitor la lipide are importanță nu atât micșorarea, cât creșterea concentrației lor în sânge – *hiperlipidemia*.

Formele de hiperlipidemie se diferențiază în funcție de originea și de compoziția chimică a lipidelor, care au condiționat hiperlipidemia.

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 alimentară este condiționată de absorbția lipidelor din intestin și este reprezentată prin cantități mari de chilomicroni formați în epiteliocitele intestinale (enterocite) în procesul de resinteză a trigliceridelor și de pre-beta – lipoproteine resintetizate în hepatocite din acizii grași absorbiți din intestin. Hiperlipidemia induce lipopexia – fixarea lipidelor de celulele plămânilor, macrofage, endoteliocite. Totodată are loc eliberarea heparinei din mastocite și bazofile, care activează lipoproteinlipaza. Drept rezultat trigliceridele din componența chilomicronilor și pre-beta-lipoproteinelor sunt scindate până la acizii grași neesterificați, care sunt fixați și transportați de albuminele serice. Ulterior acizii grași sunt utilizați de organele consumatoare – ficatul și țesutul adipos, care resintetizează trigliceride, de miocard și mușchii scheletului, care consumă respectiv 0,8 și 0,1 meq de acizii grași la 100 g de organ pe oră. Hiperlipidemia alimentară este amplificată de blocada sistemului macrofagal, de splenectomie, de micșorarea proceselor lipopectice în plămâni (fibroză, reducția parenchimului, hiperventilație). De menționat că excesul alimentar de clorură de sodiu inhibă lipoproteinlipaza serică și menține hiperlipidemia timp îndelungat.

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 nesolicitate sunt supuse lipogenezei. Alcoolul, fiind un substrat pentru sinteza de acizii grași, de asemenea provoacă hiperlipidemie.

Hiperlipidemia de transport reprezintă mobilizarea rezervelor de lipide depozitate în țesutul adipos și transportul acestora spre organele consumatoare. Lipoliza în țesutul adipos este declanșată de micșorarea glicogenului în ficat, inaniție, hipersecreția de catecolamine la excitația sistemului nervos simpatic, hipersecreția de ACTH și glucocorticoizi în reacția stres, hipersecreția tiroxinei, efort fizic ș.a. În urma lipolizei se formează acizii grași neesterificați, care se asociază la albuminele serice. Astfel, hiperlipidemia de transport este reprezentată prin lipoproteine de densitate foarte mare. Acizii grași nesaturați sunt vehiculați cu sângele spre ficat, unde sunt transformați în trigliceride și colesterol, spre miocard și mușchii scheletului, unde sunt utilizați în scop energetic.

Hiperlipidemia de retenție reprezintă persistența îndelungată în sânge a lipidelor atunci, când este diminuată capacitatea organelor de a le metaboliza. În ateroscleroză are loc micșorarea reactivității lipoproteinlipazei la heparină, din care cauză este inhibată lipoliza (scindarea trigliceridelor) circulante în sânge. În sindromul nefrotic,

din cauza albuminuriei scade concentrația de albumine în sânge și, respectiv, capacitatea lipopectică împreună cu capacitatea lipolitică a plasmei (hipoproteinemie inhibă lipoliza din cauza micșorării adsorbției și asocierii trigliceridelor la receptori celulari specifici de pe endoteliocite și alte celule de origine mezenchimală și parenchimatosa). Paralel, în nefroze este inhibată și capacitatea lipolitică a rinichilor, ceea ce de asemenea contribuie la persistența hiperlipidemiei. În diabetul zaharat hiperlipidemia este în relație cu inhibiția secreției glucagonului (hormon, care stimulează lipoliza în plămâni). De rând cu aceasta deficiența insulinei micșorează glicogenogeneza și reduce rezervele de glicogen din ficat, ceea ce inițiază lipoliza în țesutul adipos. Acest proces este amplificat și de deficitul de insulină, care el însuși antagonizează lipoliza. Astfel, hiperlipidemia inițial prezentă și condiționată de diminuarea lipolizei este suplimentată de hiperlipidemia de transport declanșată de deficiența insulinei. Aceasta conduce la sinteza în exces în ficat a trigliceridelor din acizii grași prezenți în sânge, ceea ce provoacă infiltrația grasă a organului. Din cauza micșorării concentrației insulinei este inhibat și ciclul fosfogluconat al glucozei, din care cauză survine deficitul de NADPH și imposibilitatea de resinteză a acizilor grași. În aceste condiții surplusul de acetil-CoA nesolicitat pentru resinteza acizilor grași este utilizat pentru sinteza de corpi cetonici – cetogeneza cu hiperketonemie și cetonurie. În ateroscleroză hiperlipidemia este consecință a inhibiției heparinei și ulterior a lipoproteinlipazei.

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

În hiperlipidemia *tip I* lipsește lipoproteinlipaza – enzima, care scindează trigliceridele serice din componența chilomicronilor și pre-beta-lipoproteinelor. Aceasta induce nivelul înalt de lipide în sânge chiar și pe nemâncate și o hiperlipidemie exagerată și îndelungată după ingerarea grăsimilor. Persistența chilomicronilor în sânge (hiperchilomicronemia) provoacă depuneri de grăsimi în piele – xantome, în ficat și splină – hepato- și splenomegalia, uneori și în pancreas, cu efectele clinice respective. Deoarece nivelul de colesterol și de fosfolipide în sânge nu este mărit, hiperlipidemia de tip I nu creează riscul pentru ateroscleroză. Limitarea consumului alimentar de lipide și glucide ameliorează clinica acestui sindrom.

Hiperlipidemia *tip II* se caracterizează prin mărirea în sânge a concentrației de colesterol, predominant în formă de beta-lipoproteine (lipoproteine de densitate mică) – hiperbeta-lipoproteinemie. Clinic se manifestă prin depuneri de lipide (colesterol) în piele, tendoane, vase sanguine chiar și la persoanele tinere. Or, în această formă riscul de îmbolnăvire de ateroscleroză este foarte mare. Terapia vizează limitarea consumului de colesterol alimentar, inhibiția sintezei colesterolului endogen și intensificarea eliminării acestuia din organism.

Hiperlipidemia congenitală *tip III* se manifestă prin mărirea în sânge a trigliceridelor și colesterolului. Clinic se manifestă prin fenomene de ateroscleroză a vaselor coronariene și periferice și se întâlnește preponderent la adulți.

În hiperlipidemia *tip IV* are loc mărirea concentrației de pre-beta-lipoproteine paralel cu hiperlipidemia glucidică. Această hiperlipidemie se mai numește endogenă, deoarece în patogenie predomină sinteza de către ficat a trigliceridelor din glucidele alimentare. Caracteristică pentru această formă este micșorarea toleranței față de glucoză.

În hiperlipidemia *tip V* are loc combinarea hipertrigliceridemiei endogene cu cea exogenă cu nivel mărit de colesterol și concentrație foarte mare de triacilgliceride, cu risc pronunțat de ateroscleroză, cu xantomatoză, pancreatită, neuropatie, hiperuricemie și toleranța redusă la glucoză.

19.2.3. Hipercolesterolemia

Hipercolesterolemia reprezintă mărirea în sânge a conținutului de colesterol și are diferită genază. Hipercolesterolemia reprezintă veriga principală patogenetică a aterosclerozei și este în corelație cu metabolismul colesterolului.

Spre deosebire de triacilgliceride, care servesc doar pentru scopuri energetice, colesterolul și esterii acestuia sunt componenți esențiali ai membranelor celulare și predecesori pentru sinteza de acizi biliari, hormoni steroizi, vitamina D.

Metabolismul colesterolului se efectuează în ficat, vezicula biliară, intestin și în sistemul de recirculație intrahepatică (ficatul – bila – intestinul subțire – vena portă – ficatul). Colesterolul alimentar și acizii biliari în intestine intră în componența micelilor, care sunt încorporate în enterocite, unde sunt scindate în triacilgliceride, acizi biliari și colesterol. Triacilgliceridele și colesterolul sunt incluse în chilomicroni și în componența acestora pătrund în sângele portal. De menționat că absorbția colesterolului din intestine este limitată la maximum 0,5 g/zi, surplusul fiind eliminat cu masele fecale.

Colesterolul din componența chilomicronilor este reținut de ficat, unde este transformat în acizi biliari (proces predominant), sau esterificat și în formă de esterii încorporat în membrana hepatocitelor (proces minor). Acizii biliari eliberați în enterocite din componența micelilor sunt eliminați în sânge, parvin în ficat și sunt reînțorși în bilă. De menționat că acizii biliari reabsorbiți și parveniți în ficat joacă rol de feed-back negativ, inhibând neosinteza acizilor biliari din colesterol. Or, cu cât mai mulți acizi biliari vor fi reabsorbiți în sânge și transportați spre ficat, cu atât mai puțin colesterol va fi utilizat pentru sinteza acestora și cu atât mai mare va fi surplusul de colesterol rămas nesolicitat. Din contra, eliminarea intensă a acizilor biliari cu excrementele micșorează reabsorbția acestora și impune utilizarea intensă a colesterolului pentru sinteza acizilor biliari, micșorând rezervele de colesterol în organism. Acest principiu de reglare a nivelului colesterolemiei este utilizat în practica medicală pentru reducerea colesterolemiei, și respectiv a riscului de ateroscleroză, prin administrarea colestiraminei – substanță, care formează cu acizii grași din intestin compuși inabsorbabili eliminați cu excrementele.

O altă sursă de colesterol pentru organism este colesterolul endogen sintetizat de mucoasa intestinală și de ficat din acetyl-CoA (cca 2–4 g/zi). Suma colesterolului din ficat (exogen și endogen) este eliminată în sânge pe două căi: în componența beta-lipoproteinelor de densitate mică și alfa-lipoproteinele de densitate mare.

Din colesterolul circulant în sânge 70% revine pe seama esterilor cu acizii grași nesaturați și 30% pe seama colesterolului liber. Esterii colesterolului cu acizii grași nesaturați din componența beta-lipoproteinelor (lipoproteine de densitate mică) sunt forma specifică de transport al colesterolului spre organele periferice, ale căror celule posedă receptori specifici pentru acești complecși. Receptorii membranari reprezintă mecanismul-cheie de reglare a procesului de degradare a colesterolului. Insulina și tiroxina stimulează sinteza receptorilor și respectiv accelerează metabolismul colesterolului sanguin. Colesterolul liber și AMP-ciclic inhibă sinteza de receptori pentru colesterol și în consecință reține metabolizarea acestui lipid.

După fixarea la receptorii membranari beta-lipoproteinele (de densitate mică) pătrund în lizozomii celulelor, unde sunt dezintegrați până la colesterol liber greu oxidabil, care intră în componența alfa-lipoproteinelor. Alfa-lipoproteinele (lipoproteinele de densitate mare) conțin doar 20% de colesterol – aceasta este forma de conjugare și reînțorcere a colesterolului liber neutilizat de organe spre ficat, unde

acesta se excretă cu bila. Astfel aceste două clase de lipide prezintă un antagonism metabolic: lipoproteinele de densitate mică (beta-lipoproteinele) transportă colesterolul de la ficat spre organe, contribuind la hipercolesterolemie și prezintă un factor aterogen, în timp ce lipoproteinele de densitate mare (alfa-lipoproteinele) transportă colesterolul de la organe spre ficat, contribuind la micșorarea concentrației de colesterol în sânge și prezintă un factor antiaterogen.

În sumă hipercolesterolemia poate fi rezultatul aportului alimentar excesiv, intensificării sintezei colesterolului, micșorării sintezei de acizi biliari din colesterol, micșorării numărului de receptori celulari pentru lipoproteine de densitate mică, micșorării concentrației lipoproteinelor de densitate mare (forma de transport al colesterolului spre ficat).

Ateroscleroza reprezintă depunerea lipidelor (preponderent a colesterolului și esterilor săi) în intimă și parțial în media arterelor, formând în peretele vascular sclerosat plăci sau aterome. În componența ateromelor intră, în afară de esterii colesterolului și triacilgliceridelor, glucozaminoglicane, collagen, elastina, calciu, macrofage, detrit celular. Ateromele formate obturează lumenul arterei, conducând la ischemia organelor irigate – creier, cord, rinichi ș.a. La ruperea membranei fibroase a plăcilor conținutul acesteia devine centru de agregare a trombocitelor, depunerii de fibrină și trombogeneză. Factorii etiologici ai aterosclerozei sunt hiperlipidemia, în special a colesterolului (lipoproteine de densitate mică), hipertrigliceridemia, micșorarea conținutului de lipoproteine de densitate mare, hipertensiunea arterială, obezitatea, diabetul zaharat, factorii trombogenetici.

Principala manifestare morfologică a aterosclerozei este formarea ateromei, care prezintă un proces complex.

La omul sănătos lipoproteinele de densitate mică vehiculează colesterolul spre endoteliu și alte celule, unde acesta este utilizat pentru formarea membranelor celulare. În caz de hiperlipidemie cu lipoproteine de densitate mică obișnuite sau modificate (echivalent cu hipercolesterolemie) lipoproteinele reacționează cu receptorii specifici membranari și sunt fagocitate de monocite, care ulterior emigrează și îmbibă spațiul subendotelial. În lizozomii monocitari colesterolul este eliberat din lipoproteinele înglobate cu formarea de esteri ai colesterolului, iar aceștia formează picături cu aspect de citoplasmă “spumoasă” (de unde denumirea de “celule spumoase”). În spațiul subendotelial “celulele spumoase” mor cu eliberarea de colesterol, care formează placa ateromatoasă. Astfel, lipoproteinele cu densitatea mică, la fel ca și lipoproteinele cu densitatea foarte mică, reprezintă două substanțe aterogene.

Lipoproteinele cu densitate mare sunt antagoniștii lipoproteinelor cu densitate mică (factori antiaterogeni). Aceste lipoproteine au masa moleculară de 10 ori mai mică decât lipoproteinele aterogene, datorită cărui fapt traversează peretele vascular, pătrund în spațiile interendoteliale, extrag colesterolul din celule și din componența altor lipoproteine prin intermediul enzimei lecitin-colesterolaciltransferaza și transportă excesul de colesterol spre ficat, unde acesta este transformat predominant în acizi biliari. Or, patogenia aterosclerozei constă nu în hipercolesterolemie, ci în dislipoproteinemie – predominarea lipoproteinelor de densitate mică și foarte mică asupra lipoproteinelor de densitate mare.

În aspect integral patogenia aterosclerozei are următorul tablou schematic. Inițial în hipertensiunea arterială, la acțiunea toxinelor, în reacțiile imune, are loc leziunea endoteliului vascular. Permeabilitatea crescută a endoteliului și hipercolesterolemia reprezentată prin concentrația sporită de lipoproteine aterogene (pre-beta- și beta-lipoproteine) contribuie la pătrunderea acestora în subintimă și stratul muscular,

interacțiunea cu receptorii specifici, pătrund în macrofage și miocite, unde se descompun până la colesterol liber. Colesterolul liber formează cu acidul butiric esteri, care se acumulează în aceste celule – apar “celulele spumoase”. Ulterior macrofagii încărcăți cu colesterol și miocitele migrează din stratul muscular în intima vasculară, unde se intensifică sinteza prostaglandinelor și proliferarea țesutului conjunctiv, sinteza colagenului și formarea plăcii ateromatoase. În consecință intima se îngroașă, iar lumenul vascular se micșorează. Pe de altă parte, alterarea endoteliului inițiază agregarea trombocitelor, sinteza de prostaciline cu acțiune antagonistă: PG_1 mărește concentrația de AMP-ciclic și inhibă agregarea trombocitelor, în timp ce tromboxanul A_2 micșorează AMP-ciclic și contribuie la agregarea trombocitelor. Salicilații micșorează activitatea ciclooxigenazei și succesiv sinteza tromboxanului, iar în final – inhibă aterogeneza. Caracteristic pentru ateroscleoză este mărirea în sânge a lipoproteinelor de densitate mică și foarte mică, a trigliceridelor și colesterolului. Micșorarea concomitentă a concentrației de lipoproteine cu densitatea mare este un semn prognostic nefavorabil.

Factorii de risc pentru ateroscleoroza sunt: obezitatea, diabetul zaharat, hipodinamia, hipoxia, consumul exagerat de alimente, alcoolul, nicotina.

Din factorii de profilaxie a aterosclerozei fac parte: limitarea consumului alimentar de grăsimi și colesterol, consumul uleiurilor vegetale, care conțin acizi grași polinesaturați, consumul de celuloză, care asociază colesterolul în intestin, contribuie la eliminarea acestuia și micșorează colesterolemia, administrarea substanțelor, care împiedică absorbția colesterolului din tractul digestiv (de ex., steroida vegetală betacitosterina), substanțele, care reduc nivelul colesterolemiei – estrogene, tiroxina, acidul nicotinic, piridoxina, preparatele, care reduc reabsorbția acizilor biliari din intestin, impunând astfel ficatul să utilizeze surplusul de colesterol pentru sinteza acizilor biliari (colestiramina) sau preparatele, care inhibă sinteza colesterolului (clofibrat).

19.2.4. Dereglările metabolismului lipidic în organe

Infiltrația și distrofia grasă a ficatului reprezintă un proces patologic, care constă în acumularea excesivă în hepatocite a lipidelor ca rezultat al proceselor patologice în ficat (leziuni celulare, necroză celulară, inflamație) în asociație cu dismetabolismele generale (hiperlipidemii, dislipidemii, hipoglicemii, disproteinemii).

Infiltrația grasă a ficatului este acumularea în ficat a lipidelor în cantitate mai mare de 1% din masa organului fără afectarea organelor celulare și este reversibilă. Distrofia grasă este consecință a infiltrației excesive și persistente a ficatului cu substanțe lipidice, care antrenează modificări funcționale și structurale ale organelor celulare cu caracter ireversibil.

Din cele mai majore cauze ale infiltrației și distrofiei grase ale ficatului fac parte: leziunile celulare toxice (acțiunea substanțelor hepatotoxice – alcoolul, clorofomul, tetraclorura de carbon), hipoxice, infecțioase (hepatite), diabetul zaharat, inaniția totală și inaniția proteică, consumul excesiv de grăsimi, mobilizarea intensă a lipidelor endogene din depozite, epuizarea glicogenului în ficat, hipersecreția catecolaminelor și glucocorticoizilor.

În patogenia infiltrației și distrofiei grase are importanță hiperlipidemia, în special hiperchilomicronemia, diminuarea activității lipolitice și oxidative a hepatocitului, diminuarea capacității de sinteză a fosfolipidelor.

În funcție de etiologie și patogenie se disting câteva forme de infiltrație grasă a ficatului.

Infiltrația grasă *alimentară* reprezintă invadarea ficatului cu chilomicroni proveniți din tractul digestiv de pe urma consumului excesiv de lipide.

Infiltrația grasă *de transport* reprezintă consecința mobilizării intensive a grăsimilor din țesutul adipos, a hiperlipidemiei cu lipoproteine de densitate foarte mare (acizi grași în asociație cu albuminele plasmatiche). Lipoliza intensă poate fi inițiată de micșorarea glicogenului în ficat, excitarea sistemului vegetativ simpatic și hipersecreția catecolaminelor, stresul, anemia, hipoxia, inaniția, hipersecreția ACTH și glucocorticoizilor, a somatotropinei.

Importanța patogenetică esențială are și capacitatea hepatocitelor de a se debarasa de lipide. Acest proces include lipoliza și oxidarea ulterioară a acizilor grași în hepatocite, sinteza de fosfolipide și lipoproteine. Fosfolipidele, spre deosebire de grăsimile neutre, au și proprietăți hidrofile și asigură dispersarea fină a lipidelor și în atare formă ele pot fi eliminate din hepatocit. Fosfolipidul de bază în ficat este lecitina, pentru sinteza căreia este necesară colina. Pentru sinteza colinei sunt necesare grupele metilice donate de metionină, iar metionina la rândul ei este aminoacidul din cazeina laptelui. În afară de aceasta pentru sinteza colinei este necesară vitamina B₁₂. Toate substanțele enumerate, care contribuie la metabolizarea grăsimilor și eliberarea hepatocitului de lipide se numesc lipotrope. O substanță lipotropă endogenă foarte activă este lipocaina secretată de celulele gama ale ducturilor pancreatice mici.

Sinteza lipoproteinelor în hepatocite este o formă de transport al lipidelor din hepatocite în sânge.

Or, homeostazia lipidică a ficatului reprezintă echilibrul dintre două procese: sinteza și metabolizarea sau eliminarea lipidelor din hepatocite.

Consecința a distrofiei grase a ficatului este distrofia celulară, necroza celulară, atrofia, sclerozarea organului.

Obezitatea. Dereglarea metabolismului lipidic în țesutul adipos se manifestă prin depuneri excesive localizate sau generalizate de grăsimi.

Circa 15% din masa corpului omului sănătos constituie grăsimile concentrate în celule specializate ale sistemului macrofagal – adipocite din țesutul adipos. În aceste celule lipidele, predominant triacilgliceridele cu acizi grași saturați sau mononesaturați, constituie 90% din masa celulară. Spre deosebire de alte organe, procesele metabolice în țesutul adipos se reduc doar la lipogeneză și lipoliză.

Lipogeneza se efectuează prin sinteza *de novo* a acizilor grași din producția metabolismului glucozei – acetil-KoA – cu concursul ATP, NADP.H și alfa-glicerofosfatului. Aceasta explică faptul că lipogeneza și acumularea grăsimilor în țesutul adipos este un proces, care depinde într-o măsură mai mare de ingerarea excesivă a glucidelor decât a lipidelor. Glucoza, care parvine la adipocite, este supusă glicolizei, furnizând ATP și citratul, necesar pentru sinteza acetil-KoA. Metabolizarea parțială a glucozei pe cale fosfogluconată furnizează protonii în componența NADP.H necesari pentru reacțiile de reducere în procesul lipogenezei și alfa-glicerofosfatul necesar pentru sinteza glicerolului. Astfel, având toți ingredientii necesari, și anume ATP, acetil-KoA și alfa-glicerofosfatul, adipocitul sintetizează lipide din glucoză.

Altă sursă pentru lipogeneză în țesutul adipos sunt acizii grași din triacilgliceridele parvenite cu sângele în componența chilomicronilor sau a lipoproteinelor. Adipocitele, care posedă enzima lipoproteinlipaza eliberează acizii grași și glicerolul din chilomicroni și lipoproteine, le înglobează, utilizându-le pentru lipogeneză. De menționat că din cauza lipsei enzimei glicerolkinaza adipocitele nu pot utiliza glicerolul, ci numai alfa-glicerofosfatul, format pe parcursul glicolizei. Din această cauză glicerolul eliberat din chilomicroni și lipoproteine este reîntors ficatului și altor organe, care pot să-l metabolizeze. Astfel, chiar și pentru sinteza lipidelor din

acizii grași adipocitele au neapărat nevoie de glucoză ca sursă de alfa-glicerofosfat și donatori de protoni. Insulina este hormonul, care stimulează lipogeneza prin intensificarea captării glucozei de adipocite și concomitent stimulează glicoliza. De menționat că adipocitele nu sunt capabile să sintetizeze lipoproteine.

Lipoliza în adipocite este asigurată atât de lipoproteinlipază de pe suprafața externă a membranei, cât și de lipaza intracelulară, care acționează asupra picăturii de grăsime depozitate. Sistemul de lipaze intracelulare este reprezentat prin două enzime: una atacă doar triacilgliceridele și le scindează până la diacilgliceride, iar a doua enzimă scindează completamente diacilgliceridele până la acizi grași și glicerol. Activitatea primei lipaze este reglată de AMP-ciclic, a cărui sinteză este modulată de unii hormoni. Astfel, membrana adipocitelor este înzestrată cu receptori de două tipuri. Receptorii de primul tip răspund la acțiunea catecolaminelor, care intensifică sinteza intracelulară de AMP-ciclic și astfel inițiază lipoliza. Al doilea tip de receptori răspund la acțiunea insulinei, care antagonizează activarea adenilatciclazei de către hormonii stimulanți (catecolamine), micșorează concentrația de AMP-ciclic și inhibă lipoliza. Importanța insulinei se manifestă elocvent în caz de diabet zaharat sau la inhibiția secreției insulinei în inaniție. În aceste cazuri în lipsa insulinei are loc activarea necontrolată a lipolizei în adipocite cu mobilizarea abundentă a acizilor grași și invadarea lipidică a organelor, în primul rând, a ficatului.

Stresul emoțional, hipotermia, efortul muscular intensifică lipoliza fie prin hipersecreția adrenalinei de către medulosuprarenale, fie prin noradrenalina eliminată de terminațiunile adrenergice la excitația sistemului nervos simpatic.

Din alți stimuli lipolitici fac parte ACTH, STH, glucagonul.

Obezitatea *primară* sau alimentară este rezultatul excesului alimentar de energie în comparație cu consumul real de energie. Predispoziția genetică față de obezitate rezidă pe unele particularități metabolice, care determină randamentul utilizării substanțelor nutritive. Unul din aceste mecanisme este intensitatea funcționării ciclurilor biochimice numite “inutile” – reacțiile reversibile, care decurg concomitent în ambele sensuri cu consum de energie (de ex., glucoza – glucozo-6-fosfat, fructoza – fructozo-1,6-difosfat). Din alte mecanisme face parte cuplarea indisociabilă a oxidării și fosforilării și prevalența oxidării glucidelor asupra glicolizei anaerobe. Astfel, randamentul înalt al utilizării substanțelor nutritive predispune la obezitate. Caracterul ereditar al obezității este dovedit prin descoperirea la om și mamifere a genei obezității (engl. – *obese gene*), mutațiile din componența căreia provoacă obezitatea. Fenotipul acestor mutanți include depuneri excesive de grăsimi în țesutul adipos, polifagia, activitatea fizică redusă, diminuarea bilanțului energetic, diabet zaharat tip II. Produsul expresiei genei ob este “proteina ob” – leptina (din gr. *leptos* – subțire), care controlează masa țesutului adipos. Astfel, nivelul scăzut de leptină în sânge este semnalul micșorării rezervelor de grăsimi, care demarează reacții orientate spre restabilirea rezervelor – mărirea poftei de mâncare. Din contra, concentrația sporită de leptină induce micșorarea consumului de alimente concomitent cu intensificarea metabolismului, a consumului de oxigen, ridicarea temperaturii corpului, intensificarea activității motorii. Pe parcursul vieții este posibilă modificarea pragului de percepere a leptinei de către SNC cu transformarea fenotipului din zvelt în obez.

Obezitatea secundară se dezvoltă pe fundalul unei boli primordiale. De exemplu, obezitatea hipofizară este în relație cu hipersecreția de corticotropină și glucocorticoizi, obezitatea tireoprivă este rezultatul hipotireoidismului, iar cea hipoovariană – a deficitului de estrogene.

Dereglarea metabolismului lipidic în creier

Circa ½ din masa creierului o constituie lipidele reprezentate preponderent de fosfolipide, sfingolipide, colesterol și doar într-o măsură mică de grăsimi neutre și acizi grași. Toate substanțele lipidice sunt utilizate în exclusivitate în procesele de sinteză și nu sunt depozitate. Toate lipidele creierului sunt sintetizate local din glucide. Mitocondriile neuronilor sunt incapabile de a oxida acizii grași, astfel că toată energia necesară este furnizată din metabolismul glucidic. Doar într-o măsură mică în inaniție, în condiții de hipoglicemie creierul utilizează și corpii cetonici, în special beta-oxibutiratul.

Din patologia congenitală a metabolismului lipidic în creier fac parte lipidozele – acumularea excesivă a lipidelor în creier. La lipidoze se referă ganglioziroza, sfingomielinoliza, glucocefaloză.

Consecințele dishomeostaziilor lipidice sunt: infiltrația și distrofia celulară grasă, ateromatoza, necroza celulară, atrofia, sclerozarea organelor.

19.3. Dismetabolismele proteice

19.3.1. Etiologia generală a dismetabolismelor proteice

19.3.2. Dishomeostaziile. Hipoproteinemia. Disproteinemia

19.3.1. Etiologia generală a dismetabolismelor proteice

A. Disponibilitatea și consumul proteinelor

Proteinele în organism joacă preponderent rolul plastic și doar limitat unul energetic – (doar 10% din toată energia necesară organismului este asigurată de substanțele proteice). Utilizarea proteinelor în scop energetic depinde de calorajul general al rației – o dată cu micșorarea calorajului general crește și procentul de proteine catabolizate.

Necesitățile în proteine sunt satisfăcute prin consumul de proteine animale și vegetale. În afară de cantitatea totală consumată importanță esențială are componența aminoacidică a proteinelor, și anume raportul aminoacizilor. Din punctul de vedere al posibilității transformărilor reciproce aminoacizilor se divizează în esențiali (aminoacizii, care nu pot fi sintetizați în organism și necesită ingerarea cu alimentele) și aminoacizii neesențiali (care pot fi obținuți în organism prin transformarea reciprocă a unor aminoacizi). Aminoacizii esențiali sunt: arginina, histidina, izoleucina, leucina, lizina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofanul și valina. Aminoacizii neesențiali sunt: alanina, aspartatul, asparagina, cisteina, glutamatul, acidul glutamic, glicina, prolina, serina și tirozina.

Spre deosebire de glucide și lipide, care se pot substitui reciproc, păstrarea homeostaziei structurale a organismului necesită un raport strict dintre consumul și eliminarea proteinelor – bilanțul proteic. La adulți, o dată cu încetarea creșterii corpului, se instalează un echilibru dintre aceste procese – cantitatea de azot consumat cu substanțele proteice este egală cu azotul eliminat în urma catabolismului proteinelor. Acest echilibru poate fi dereglat în ambele direcții doar în episoade de scurtă durată. Bilanțul pozitiv al proteinelor (azotului) – cantitatea de azot consumată o depășește pe cea eliminată, denotă încorporarea azotului în structurile proteice ale organismului. Ca tendință de lungă durată bilanțul pozitiv de azot se observă la copii în procesul de creștere. Episodic bilanțul pozitiv de azot se instalează la femeile gravi-

de și la reconvașcenți. Bilanțul negativ de azot – cantitatea de azot eliminată o depășește pe cea ingerată, atestă catabolismul proteinelor structurilor proprii și se observă în deficitul energetic, inaniție, febră, boli cronice, stres. Lipsa în rație a aminoacizilor esențiali face imposibilă pentru sinteza de proteine asimilarea altor aminoacizi, din care cauză aminoacizii nesolicitați se elimină din organism.

În organism funcționează un proces dinamic perpetuu de dezintegrare și resintează a proteinelor din componența structurilor organismului. Din această cauză structurile organismului trebuie privite ca un echilibru dinamic, și nu o stare staționară. Astfel, perioada de semiviață (engl., half-life) a proteinelor organismului (perioada de timp, în care are loc reînnoirea a ½ din masa proteică) este egală cu 3 săptămâni. Aceasta înseamnă că zilnic se descompun și se resintetizează cca 500 g proteine din structurile organismului.

Consumul zilnic necesar de proteine constituie pentru adulți 0,7 g/kg/24 de ore, pentru copii – 2 g, pentru gravide și femeile lactante – un surplus de 20% la cota zilnică. După cum s-a mai menționat, pe lângă cantitatea totală de proteine ingerate mai are importanță și compoziția aminoacidică a proteinelor, și anume prezența aminoacizilor esențiali în cantități necesare pentru sinteza proteinelor proprii. Din acest punct de vedere cele mai calitative proteine sunt cele de origine animală (Cunoscând componența proteinelor vegetale se pot combina produsele în scopul complementării cu aminoacizii deficienți. Astfel, porumbul este deficient în triptofan și lizină, iar boboasele – în metionină, în timp ce ansamblul acestor produse și legume conține întreg spectrul de aminoacizi.).

Consumul excesiv de proteine provoacă doar efecte dispeptice: insuficiența relativă a enzimelor digestive cu maldigestia proteinelor. Persistența proteinelor în bolul fecal transferat în intestinul gros provoacă o creștere abundentă a microflorei cu intensificarea proceselor de putrefacție. Rezultatul intensificării proceselor de putrefacție este eliminarea substanțelor gazoase (amoniac, metan, hidrogen sulfurat), care balonează intestinele – meteorism intestinal. Formarea substanțelor nevolatile (fenol, crezol, indol, scatol, putrescină, cadaverină ș.a.) provoacă *autointoxicația gastro-intestinală*. Ansamblul de fenomene, care însoțește consumul excesiv de proteine poartă denumirea de *dispepsie proteică* sau putridă.

Carența alimentară proteică este o stare cu mult mai gravă și cu consecințe uneori ireversibile. Consumul cronic al alimentelor sărace în proteine și cu caloraj scăzut provoacă sindromul denumit *cwasiorcor*. Acesta se întâlnește în populația săracă și în primul rând afectează copiii mici, în special în perioada după înțarcare. Aceași stare atenuată se poate instala și la vegetarienii cu dieta vegetariană drastică, care nu consumă nici lapte și nici ouă. Ținând cont de necesitatea proteinelor pentru organogeneză, deficiența proteinelor afectează fără excepție toate organele – are loc atrofia organelor și diminuarea capacității regenerative și reparative. Se dereglează sinteza enzimelor digestive, care antrenează și maldigestia puținelor proteine ingerate – astfel se instalează un cerc vicios: carența de proteine – deficiența de enzime proteolitice – maldigestia proteinelor – carența de proteine. Din cauza deficienței sintezei hemoglobinei se instalează *anemia* cu hipoxie.

Insuficiența sintezei de către ficat a proteinelor serice antrenează *hipoproteinemia* cu edeme și hidropizie. Atrofia sistemului limfoid (timusul, splina, ganglionii limfatici) diminuează sinteza anticorpilor, ceea ce condiționează *imunodeficiența*. Sinteza insuficientă de către ficat a lipoproteinelor dereglează considerabil metabolismul lipidic, transportul și metabolismul lipidelor, iar insuficiența factorilor sistemului de coagulare antrenează *sindromul hemoragic*. Fără de corecție adecvată sindromul *cwasiorcor* conduce la sfârșit letal.

B. Dereglarea digestiei proteinelor. *Maldigestia*.

Dereglarea digestiei proteinelor este denumită maldigestie.

Fiziologic digestia proteinelor constă în scindarea consecutivă a acestora pe parcursul pasajului prin tractul digestiv și expunerii succesive acțiunii diferitelor enzime digestive. În stomac proteinele sunt atacate în mod nespecific de acidul clorhidric și de prima enzimă digestivă proteolitică – pepsina. Sub acțiunea pepsinei gastrice lanțul proteic se rupe în locul aminoacizilor aromatizați ciclici și ca rezultat se formează polipeptide de diferită lungime. Polipeptidele formate în stomac ulterior, în duoden, sunt atacate de tripsina și chimotripsina pancreatică, care le scindează până la tri- și dipeptide. În intestinul subțire peptidele formate sub acțiunea enzimelor pancreatice sunt supuse acțiunii tri- și dicarboxipeptidazelor intestinale, inclusiv și celor intracelulare, care le scindează până la aminoacizi liberi. Aminoacizii ca substanțe elementare fără specificitate de specie și individuală pot fi absorbiți în mediul intern.

Cauzele maldigestiei sunt afecțiunile gastrice, pancreatice și intestinale.

C. Dereglarea absorbției aminoacizilor. *Malabsorbția*

Dereglarea absorbției substanțelor proteice este denumită *malabsorbție*. Cauzele malabsorbției sunt în primul rând maldigestia proteinelor – proteinele nu sunt scindate până la aminoacizi. Malabsorbția aminoacizilor formați este în relație cu procesele patologice din mucoasa intestinală – inflamație, atrofie, distrofie. Deoarece procesul final de scindare a di- și tripeptidelor are loc intracelular, în enterocite și este cuplat cu procesul de absorbție, aceste două fenomene – maldigestia și malabsorbția – se întâlnesc în cuplu.

O altă manifestare a dereglării absorbției este pătrunderea în mediul intern a moleculelor de proteine sau polipeptide. Deoarece aceste substanțe sunt antigene heterogene, deci posedă specificitate de specie și individuală, absorbția lor în mediul intern și contactul cu sistemul imun declanșează reacții alergice – *alergie alimentară*.

D. Dereglarea funcțiilor hepatice. *Insuficiența hepatică*. Ficatul îndeplinește în organism funcția de proteinostat (aminostat) prin reacțiile anabolice și catabolice ale proteinelor.

Anabolismul proteic realizat de ficat constă din sinteza proteinelor (propriei ficatului și pentru “export”, destinate altor organe), sinteza lipoproteinelor, sinteza proteinelor sistemului coagulant, dezaminarea acizilor aminați și sinteza ureei din amoniac, sinteza acidului uric, transaminarea aminoacizilor. Ficatul sintetizează proteine proprii hepatocitelor necesare în procesul de regenerare și reparație. O dată cu aceasta ficatul sintetizează și proteinele serice (albuminele, globulinele, cu excepția fracției gama, lipoproteinele, ceruloplasmina, properdina, pseudocolinesteraza ș.a.).

Catabolismul proteinelor constă în proteoliză, dezaminarea și decarboxilarea aminoacizilor. Proteoliza este o reacție importantă pentru realizarea gluconeogenezei – sintezei glucozei din aminoacizi. Sinteza ureei din amoniac este o reacție de detoxicare și eliminare din organism a amoniacului. În procesul de decarboxilare are loc sinteza de amine biogene (din triptofan – triptamina, din histidină – histamina, din tirozină – tiramina, din dioxifenilalanină – DOPA – dopamina, din glutamat – acidul gama-aminobutiric și a.).

În insuficiența hepatică survenită de pe urma altor procese patologice primare din ficat (hepatite, hepatoze, ciroză), se dereglează toate operațiunile metabolice ale ficatului cu proteinele. Sindroamele clinice rezultante sunt următoarele: hipoproteinemie (hipoalbuminemie cu predominarea relativă a globulinelor), hipocoagulabilitatea sângelui, deficiența lipoproteinelor și a fosfolipidelor, micșorarea ceruloplasminei și a

pseudocolinesterazei, hiperaminoacidemia, aminoaciduria, bilanțul negativ de azot, amoniemia.

E. Dereglările endocrine. Cele mai importante consecințe pentru metabolismul proteic au dereglările secreției somatotropinei, hormonilor sexuați, glucocorticoizilor, hormonilor tiroidieni.

F. Eliminarea excesivă a proteinelor din organism cu consecințe patologice se întâlnește în nefropatii cu proteinurie, în enterite, în procese supurative.

19.3.2. Dishomeostaziile proteice. Disproteinemia. Hipoproteinemia.

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

În normă în sânge sunt prezente următoarele substanțe proteice sau derivați ale acestora: proteine, polipeptide, aminoacizi, creatinină, uree, acid uric.

Normoproteinemia. 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. Conținutul fiecărui reprezentant al spectrului proteic sanguin este de asemenea reglat homeostatic. Dereglările homeostaziei componenței proteice a sângelui pot fi atât cantitative, cât și calitative cu modificarea spectrului proteic.

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

Consumul insuficient de proteine induce bilanțul negativ de azot, starea, în care exodul fiziologic al azotului endogen (uzarea fiziologică a structurilor, excreția și secreția, procesele reparative și regenerative fiziologice) nu este recuperat printr-un consum adecvat de azot proteic. Aceleași consecințe le are maldigestia și malabsorbția proteinelor.

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. Creșterea în ser a ponderii proteinelor macrodisperse se manifestă prin diminuarea stabilității acestora în soluție, care are semnificație diagnostică și se depistează în laborator prin așa-zisele probe proteinsedimentare ale ficatului, și anume sedimentarea mai ușoară sub acțiunea alcoolului, timolului, clorurii de hidrargium. 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 în formă de respirație profundă și lentă (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, sclerizarea și procese patologice integrale – hipocoagularea sângelui, imunodeficiențele, hiporeactivitatea.

19.4. Inaniția

Inaniția reprezintă privațiunea organismului de substanțe nutritive. Inaniția se clasifică în completă, incompletă și parțială.

Inaniția completă este sistarea completă a ingerării alimentelor; inaniția completă asociată cu limitarea sau sistarea ingerării ape se numește *inaniție absolută*.

Inaniția incompletă este insuficiența calorică a alimentelor asimilate sub necesarul acoperirii cheltuielilor energetice ale organismului.

Inaniția parțială reprezintă insuficiența unor ingrediente în rația alimentară (inaniție proteică, lipidică, glucidică, vitaminică, minerală), deși valoarea energetică a alimentelor este normală.

Etiologia. Cauzele inaniției pot fi exogene și endogene. Din cauzele exogene face parte deficitul de alimente în calamități naturale, operațiuni militare, sărăcia populației. Din cauzele interne fac parte anomaliile de dezvoltare ale tractului digestiv, afecțiunile organelor aparatului digestiv, anorexia (lipsa poftei de mâncare în diverse procese patologice) ș.a.

Patogenia. La acțiunea cauzelor exogene patogenia inaniției constă în insuficiența aportului substanțelor nutritive în raport cu necesitățile plastice și energetice actuale ale organismului. Mecanismele patogenetice principale ale inaniției provocate de factorii endogeni sunt imposibilitatea ingerării alimentelor (stenoza esofagului, pilorusului), maldigestia și malabsorbția de diferită etiologie.

Evoluția și durata vieții organismului în inaniție sunt funcția directă a condițiilor interne și externe, care modifică viteza și randamentul consumului substanțelor

nutritive (pierderi considerabile de căldură și cheltuieli energetice pentru menținerea temperaturii corpului, particularitățile de sex, vârsta, starea generală a organismului, cantitatea și calitatea rezervelor de lipide și proteine în organism, precum și intensitatea metabolismului. Astfel, la copiii mici, din cauza raportului mai mare dintre suprafața și masa corpului (și respectiv a valorilor mai mari ale suprafeței specifice) pierderile de căldură le depășesc pe cele ale adulților, ceea ce intensifică metabolismul bazal și reduc durata vieții în inaniție. Dimensiunile mici ale corpului și reglarea mai puțin perfectă a metabolismului și schimbului de căldură explică moartea rapidă a nou-născuților în inaniție.

Termenul limită pentru inaniția completă la om constituie 65–70 de zile. Pe parcursul inaniției menținerea proceselor vitale ale organismului se efectuează prin consumul substanțelor nutritive endogene – glicogenul depozitat în ficat și mușchi, lipidele depozitate în țesutul adipos, proteinele din componența organelor. În consecință are loc pierderea masei corporale, inclusiv și pe seama pierderii masei organelor interne. Gradul diferit de pierdere a masei diferitelor organe și țesuturi demonstrează faptul, că în inaniție concomitent au loc procese metabolice bidirecționale – catabolismul substanțelor în unele organe cu atrofierea acestora paralel cu procesele anabolice pentru menținerea homeostaziei structurale în alte organe. Datorită acestui fapt organele de importanță vitală (creierul și cordul) își păstrează capacitatea funcțională și masa nemodificată aproape până la moarte. Este de menționat rezistența fenomenală la inaniție a encefalului, care la animalele tinere continuă să crească și în această situație. Cordul nu numai că își păstrează masa, ci și intensitatea obișnuită a metabolismului și capacitatea funcțională.

Modificările funcționale și metabolice în inaniție. În inaniția completă se constată modificarea metabolismului energetic, consumului de oxigen, precum și a metabolismului proteic, glucidic, lipidic și hidrosalin.

În conformitate cu modificările metabolice inaniția poate fi divizată în trei perioade principale: inițială, de adaptare și terminală.

Perioada inițială (1–2 zile). Metabolismul bazal crește prin cheltuieli neeconomice de energie; coeficientul respirator este egal cu 1, datorită oxidării prioritare a rezervelor de glicogen. Nivelul de glucoză din sânge scade (sub 3 mmoli/l), ceea ce duce la hiposecreția insulinei, creșterea activității celulelor pancreatice alfa și la secreția glucagonului. Crește secreția glucocorticoizilor corticosuprarenalieni, ceea ce antrenează intensificarea catabolismului proteic și gluconeogeneza. Conținutul de glicogen din ficat se micșorează rapid (în timp de cca 24 de ore) menținându-se totuși la un nivel mic datorită intensificării gluconeogenezei. Oprimarea secreției de insulină conduce la micșorarea eficienței ciclului Krebs în ficat. În mitocondrii scade nivelul fosforilării oxidative și respectiv se diminuează energogeneza celulară. Prezența corticoizilor în exces inhibă activitatea hexokinazei, reducând astfel asimilarea glucozei de către hepatocite.

Eliminarea azotului cu urina se reduce la a 2–3-a zi de inaniție (de la 12–14 la 10g în 24 de ore). Ulterior la a 5-a – a 6-a zi de inaniție, când rezervele de glucide se epuizează și se intensifică metabolismul lipidic, se constată o creștere de scurtă durată a eliminării azotului cu urina, după care începe să scadă până la 7–4 g, ceea ce indică consumul mai econom de proteine. Sinteza proteinelor este redusă. Scade intensitatea proceselor de dezaminare și transaminare a aminoacizilor în ficat. Se reduce biosinteza aminoacizilor din alfa-cetoacizi și amoniac. Scade formarea de citrulină și arginină din predecesorii săi și respectiv se micșorează formarea de uree. Cu toate acestea, în legătură cu necesitățile organismului în material plastic, continuă scindarea proteinelor, se instalează bilanțul azotat negativ.

Perioada de adaptare este de lungă durată, fiind întreținută prin cheltuieli minime de energie. Rezervele de glucide sunt practic epuizate, din care cauză începe oxidarea cu predilecție a lipidelor ce acoperă până la 80% din necesitățile energetice ale organismului, pe când oxidarea proteinelor – 13%, iar a glucidelor doar – 3%. Coeficientul respirator ajunge la 0,7.

Nivelul scăzut de insulină contribuie la micșorarea asimilării glucozei în adipocite datorită insuficienței de glicerol, necesar pentru sinteza trigliceridelor. Totodată acțiunea predominantă a glucagonului și catecolaminelor activează sistemul adenilatciclazic și intensifică lipoliza cu acumularea în sânge a acizilor grași și instalarea hiperlipidemiei de transport. Țesuturile, în care transportul glucozei prin membranele celulare depinde de insulină (miocard, mușchii scheletici, țesutul adipos), nu asimilează glucoza. În ficat și mușchi crește nivelul de acizi grași liberi și este stimulat transportul acestora prin membranele mitocondriale. La nivelul ficatului lipogeneza și sinteza acizilor grași sunt inhibate, însă din cauza deficitului de proteine și a incapacității de sinteză a lipoproteinelor și fosfolipidelor se dezvoltă infiltrația grasă. În rinichi se produce intens gliconeogeneza – zilnic se formează cca 80 g de glucoză, jumătate din care se formează din aminoacizi (catabolism proteic) și în rest din lipide (catabolism lipidic). Acizii aminați, ce se eliberează în procesul proteolizei, fixează corpii cetonic, care s-au format în urma oxidării incomplete a lipidelor și proteinelor. Acest fapt conduce la eliminarea unei cantități crescute de săruri de amoniu cu urina, se dezvoltă acidoza negazoasă. Totodată scade funcția glandei tiroide și a celulelor beta pancreatice – factori de importanță majoră în micșorarea metabolismului bazal.

Bilanțul azotului se menține negativ, deși excreția absolută a azotului scade ca rezultat al diminuării generale a metabolismului proteic. Totodată se păstrează capacitatea de sinteză a structurilor proteice în organele de importanță vitală (de ex., cordul) pe contul dezintegrării proteinelor din organele de importanță minoră (de ex., mușchii striati). În organism are loc o restructurare profundă a proceselor metabolice, orientate spre o utilizare mai eficace a substanțelor de rezervă. În inaniție are loc redistribuirea substanțelor nutritive în favoarea organelor de importanță vitală (cordul, creierul), din care cauză masa lor practic rămâne constantă pe tot parcursul inaniției. Micșorarea metabolismului bazal se explică prin faptul că sistemele energogeneratoare, localizate în mitocondrii, trec la o funcționare mai economă – scade viteza oxidării libere, crește randamentul metabolismului energetic prin cuplarea proceselor de oxidare și fosforilare.

La a 6-a – a 8-a zi de foame are loc așa-numita secreție spontană a sucului gastric. La fel crește secreția bilei, sucurilor pancreatic și intestinal. În același timp cu sucurile digestive se elimină o cantitate crescută de albumine, globuline și polipeptide, cu scindarea acestora în tractul digestiv până la aminoacizi, care sunt absorbiți în sânge și din nou folosiți ca material plastic. Acest proces asigură, deși parțial, organismul în perioada de inaniție cu material plastic necesar organelor de importanță vitală. La fel în lumenul intestinal se secretă lipidele complexe și grăsimile neutre, care apoi se absorb din intestin și sunt reutilizate de către organism. Pe parcursul inaniției crește eliminarea împreună cu bila a grăsimilor neutre, lecitinei și colesterolului. Astfel, mecanismele de adaptare asigură folosirea repetată a proteinelor în procesele sintetice și întreținerea vieții pe un timp îndelungat în caz de inaniție completă.

În inaniție scade activitatea glandei tiroide, ceea ce conduce la scăderea metabolismului bazal și la economia maximă a substanțelor nutritive rezervate. Astfel,

organismul trece la alimentația endogenă. În perioadele timpurii ale inaniției are loc activizarea enzimelor glicolitice și lipolitice, ceva mai târziu crește activitatea enzimelor de transaminare. Scade treptat activitatea fosfomonoesterazei-1 (care participă la metabolismul glucidic), a enzimelor lipomobilizante, precum și a xantinoxidazei, arginazei, catalazei. Spre sfârșitul inaniției crește activitatea hidrolazelor lizozomale, ceea ce denotă lezarea întregității membranelor lizozomilor.

Cauza nemijlocită a dereglărilor metabolice în inaniție este insuficiența activității sistemelor enzimatică consecutivă dificultății recuperării enzimelor cu structură proteică, care degradează în procesul inaniției. Dezintegrarea și restabilirea sistemelor enzimatică are loc cu viteză diferită, de aceea și modificarea funcției lor se produce neuniform. Astfel, activitatea catepsinelor practic nu se schimbă, pe când activitatea enzimelor oxidative se tulbură deja în prima perioadă. În sânge se acumulează o serie de produse de dezintegrare incompletă și intermediare (de ex., corpi cetonic), ce conduc la acidoză și intoxicare gravă a organismului.

Modificările activității enzimatică în organe pot fi legate și de modificarea spectrelor izoenzimatică. Astfel, scade activitatea totală a glucozo-6-fosfatdehidrogenazei (G-6-PDH), fosfogluconatdehidrogenazei și a izoenzimelor lor. Cauza constă, probabil, în modificarea mecanismelor de reglare genetică a sintezei lor, precum și în dispariția inducției de către substrat. Oprimarea sintezei izoenzimelor cu activitate sporită, este, probabil, în legătură cu insuficiența de insulină și cu surplusul de glucocorticoizi, care influențează asupra sintezei prin intermediul ARN – informaționale. Un rol decisiv îl are de asemenea și deficitul de aminoacizi și dereglarea raportului optim al acestora, necesar pentru sinteza proteinelor. În același timp în glandele suprarenale crește activitatea G-6-PDH.

Despre modificările controlului genetic al sintezei proteinelor atestă modificarea structurii primare a enzimelor. Astfel, modificarea aldolazei musculare se caracterizează prin scăderea conținutului de aminoacizi ce conțin sulf, prin creșterea conținutului de alanină și prin modificarea structurii peptidice a apoenzimelor.

Dereglarea sintezei proteinelor în caz de inaniție poate fi explicată prin modificările ce se produc în structura ARN de transport, a cărei capacitate de acceptor a tirozinei, leucinei, metioninei și glicinei scade. Probabil, în inaniție în porțiunile moleculei de ARN, responsabilă de interacțiunea cu aminoacilsintetazele, au loc modificări conformaționale, ce reduc activitatea biologică a ARN în întregime.

Perioada a treia – terminală se caracterizează printr-o intensificare bruscă a catabolismului proteinelor organelor de importanță vitală, care se cheltuie în această perioadă ca material energetic. Coeficientul respirator crește și devine egal cu 0,8, ceea ce, probabil, poate fi explicat prin predominarea relativă a oxidării glucidelor și proteinelor în raport cu oxidarea lipidelor. Crește eliminarea cu urina a azotului, potasiului, sulfului, fosforului; corelația dintre azot, potasiu și fosfor este aceeași ca și în citoplasma fibrelor musculare, ceea ce atestă faptul, că în această perioadă are loc dezintegrarea țesutului muscular. Apar modificări distructive în mitocondrii. Acumularea clorurilor și creșterea presiunii osmotice în țesuturi conduce la retenția apei. Se dereglează troficitatea țesuturilor ce se manifestă prin escare și porțiuni necrotizate pe piele, mucoase, keratită.

În primele zile de inaniție masa corporală scade relativ brusc, datorită consumului neeconom de energie, eliminării materiilor fecale. Ulterior pierderea ponderală devine mai lentă, constituind zilnic cca 0,5–1%. În perioada terminală a inaniției, datorită degradării rapide a țesuturilor, curba pierderii ponderale din nou devine abruptă.

Manifestările inaniției. Funcțiile vitale ale organismului în decursul primei și celei de a doua perioade de inaniție se mențin în limitele fiziologice.

Termogeneza în procesul inaniției se menține la nivelul minim și scade doar spre sfârșitul perioadei a treia, termoliza se micșorează puțin, iar temperatura corpului se instalează la limita inferioară a normei. Doar în stadiul terminal temperatura corpului scade până la 30–28°C.

Din partea SNC în prima perioadă se constată excitația centrului de foame, apoi are loc oprimarea activității reflexe, iar unele reflexe condiționate dispar. Apare inhibiția în scoarța cerebrală. În inaniție mai ușor se poate dezvolta șocul. Activitatea nervoasă superioară este păstrată, însă uneori se pot dezvolta psihoze. Funcția sistemului aparatului cardiovascular și a celui respirator este puțin atenuată. Spre sfârșitul celei de-a doua perioade de inaniție se constată o oarecare accelerare a contracțiilor cordului și a frecvenței respirației. Activitatea aparatului digestiv este mult slăbită. Diureza scade și numai spre sfârșitul inaniției, când începe degradarea proteică, începe să crească. În componența sângelui nu se constată tulburări serioase, ci numai hidremia (hemodiluția) în legătură cu retenția apei în organism. Modificările calitative ale hemogramei în cursul inaniției sunt neînsemnate: apar macrocite, microcite și forme degenerative de leucocite. Modificările patomorfologice în organe și țesuturi nu sunt specifice și se reduc, de regulă, la atrofie, îndeosebi în organele parenchimatose.

Consecințele inaniției complete. Alimentarea înfometajilor, chiar dacă se începe în ultima perioadă de inaniție, conduce la restabilirea completă a tuturor funcțiilor organismului, ceea ce dovedește caracterul reversibil al inaniției. Procesul de restabilire se realizează destul de repede. La o pierdere a 40–50% din masa corporală în decurs de o lună restabilirea are loc timp de două luni. Apare pofta de mâncare, se intensifică procesele oxidative, crește asimilarea, se stabilește bilanțul pozitiv de azot. Episoadele frecvente de inaniție epuizează treptat posibilitățile de restabilire ale organismului, provoacă procese distrofice, necrobiotice și atrofice în organele de importanță vitală, precum și în tractul gastrointestinal. Suferă considerabil sistemul nervos central. În cazuri depășite, ireversibile realimentarea poate fi ineficace.

Inaniția absolută are în calitate de factor patogenetic principal deshidratarea gravă, inclusiv și exsicoza celulară cu dezintegrarea celulelor.

Realimentarea. După inaniția completă și de lungă durată realimentarea trebuie efectuată treptat, deoarece din cauza atrofiei glandelor digestive survine maldigestia, iar din cauza atrofiei mucoasei intestinale și incompetenței barierei intestinale are loc absorbția în sânge a substanțelor intermediare digestive (albumoze, peptoni) cu acțiune toxică. În genere, însă, recuperarea masei corporale în cursul realimentării are o dinamică mai rapidă decât pierderea ponderală pe parcursul inaniției. Realimentarea după o inaniție totală de scurtă durată duce într-un interval scurt la restabilirea masei corporale și a tuturor funcțiilor vitale.

20. Dishomeostaziile electrolitice

20.1. Dishomeostaziile sodiului

20.2. Dishomeostaziile potasiului

20.3. Dishomeostaziile calciului

20.4. Dishomeostaziile magneziului

20.5. Dishomeostaziile fosfaților

20.6. Dishomeostaziile clorului

Electroliții joacă rol esențial în activitatea vitală a organismului, fapt care impune o reglare strictă a homeostaziei acestor elemente și care atribuie dishomeostaziilor

electrolitice importantă vitală. Din cele mai importante procese vitale, în care participă electroliții vom menționa menținerea echilibrului hidric între diferite compartimente ale organismului și a osmolarității umorilor, menținerea echilibrului acido-bazic, asigurarea funcției celulelor excitabile (neuronilor și miocitelor), participarea în metabolismul substanțelor nutritive ș.a.

20.1. Dishomeostaziile sodiului

Sodiul – unul din principalii cationi din componența organismelor vii, este necesar pentru realizarea celor mai importante funcții vitale. Din toată cantitatea de sodiu din organismul uman lichidul extracelular conține cca 50%, țesutul osos și cartilajele – 40% și mai puțin de 10% – celulele în asociație cu ionul de clor. Parametrii homeostatici ai sodiului sunt: concentrația în ser – 140 mecv/l (1 miliechivalent – mEq – este egal cu 23 mg), în spațiul interstițial – 147 mEq/l, în celule – 35 mEq/l.

În condiții fiziologice echilibrul sodiului se reglează prin secreția cationului cu urina, masele fecale și sudoarea. Excreția sodiului (și clorului) prin piele și prin tractul digestiv în normă este neînsemnată, însă crește evident în caz de transpirație abundentă. Sodiul se pierde din organism și în caz de hemoragii. Schimbul transmembranar al sodiului variază cu mult în funcție de starea funcțională a celulelor. De exemplu, membrana eritrocitelor posedă permeabilitate înaltă pentru anioni (clor și bicarbonat), ceea ce permite transferul rapid transmembranar. În același timp permeabilitatea pentru cationi este selectivă și este reglată de canale și pompe ionice.

Ionii de sodiu în mare măsură determină formarea potențialului membranal în celulele nervoase, musculare și în alte celule. Pentru celulele excitabile în stare de repaus el poartă denumirea de „potențial de repaus” și este negativ (în medie – 50 –100 mV). Excitarea celulei este în relație cu generarea potențialului de acțiune, ceea ce se manifestă prin depolarizarea membranei celulare. Ulterior, după depolarizare survine repolarizarea, care este condiționată de creșterea bruscă a permeabilității membranei pentru sodiu. La insuficiența sodiului extracelular și anihilarea gradientului de concentrație lipsește faza de depolarizare, respectiv și potențialul de acțiune. Aceleași procese se produc și la baza formării curentului de intrare pe membrana presinaptică și postsinaptică. Prin urmare, în lipsa ionilor de sodiu este imposibilă realizarea funcțiilor specializate ale celulelor excitabile.

Rinichii reglează în mod activ homeostatic bilanțul sodiului în organism. Sodiul este filtrat liber în glomerulul renal, iar ulterior este reabsorbit în canaliculele renale în conformitate cu necesitățile homeostatice. Reabsorbția sodiului prezintă un proces transcelular, predominant, activ. 65% de sodiu se reabsoarbe în tubii proximali, 25% – în partea ascendentă a ansei Henle, câte 5% – în tubii distali și sistemul tubilor colectorii. În rinichi intrarea sodiului în celulă este aprovizionată de sistemul de cotransport: cu glucoza, aminoacizii, fosfatul sau sulfatul etc. În același timp $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ - ATP-aza întreține transportul activ al sodiului din celulă în interstițiu. În tubul colector reabsorbția sodiului este reglată de către aldosteron (cca 2% din tot sodiul filtrat). În aceiași tubi acționează și factorul natriuretic, inhibând reabsorbția sodiului și intensificând astfel eliminarea lui cu urina. Are importanță și natriureza presorică (sub influența hipertensiunii în vasele renale); în acest caz se inhibă formarea și eliberarea reninei, crește presiunea interstițială ce micșorează reabsorbția sodiului.

Conform ultimelor date hormonul antidiuretic (vasopresina), în afară de efectul lui de bază – majorarea permeabilității tubilor colectorii, corticali și medulari pentru apă – de asemenea intensifică reabsorbția sodiului în tubii colectorii corticali, unde își manifestă acțiunea sa și aldosteronul. Cortizolul, estrogenii, hormonul creșterii, hormonii tireoidieni, insulina măresc reabsorbția sodiului; glucaconul, progesteronul, parathormonul – o micșorează. Calcitonina posedă calități saluretice (intensifică eliminarea clorurii de sodiu cu urina). Însă această reglare nu este legată de sistemele specifice, menite să întrețină balanța sodiului.

În rezumat vom releva rolul ionilor de sodiu pentru organism:

- 1) menținerea osmolarității mediului intern al organismului și a spațiului intracelular;
- 2) translocația lichidelor în compartimentele lichidiene ale organismului și reglarea metabolismului hidric;
- 3) menținerea hidrofiliei coloizilor tisulari și ai capacității acestora de a se tumefia;
- 4) formarea potențialului de repaus și acțiune a celulelor excitabile.
- 5) menținerea tonusului muscular;
- 6) menținerea echilibrului acido-bazic (EAB) în organism;
- 7) transportul transmembranar al substanțelor organice (glucozei, acizilor aminați etc.) în intestin și tubii renali.

Modificarea homeostaziei sodiului provoacă tulburări concomitente ale tuturor funcțiilor enumerate.

Hipernatriemia reprezintă creșterea concentrației sodiului în plasma sanguină peste 152 mEq/l.

Cauzele principale ale hipernatriemiei sunt:

- 1) aportul alimentar excesiv de sodiu în organism;
- 2) infuzia parenterală excesivă de soluții salin;
- 3) privațiunea de apă;

- 4) deshidratarea generală (transpirațiile abundente, voma incoercibilă, diareea, hiperventilația pulmonară, poliuria, edeme și hidropizii;
- 5) hipersecreția glucocorticoizilor suprarenalieni (sindromul Itenko-Cushing);
- 6) hiperaldosteronismul primar sau secundar (insuficiența cardiacă, ciroză hepatică, sindromul Barter);
- 7) acidoza respiratorie.

Patogenia. Mecanismele patogenetice de bază în apariția hipernatriemiei sunt:

1) aportul de sodiu crescut – hipernatriemia absolută;

2) deshidratarea – hipernatriemia relativă;

3) reținerea sodiului în organism – hipernatriemia absolută. Hipernatriemia este însoțită de majorarea conținutului de clor (hipercloremia). În calitate de reacție compensatorie crește eliminarea sodiului și clorului cu urina (hipernatriuria și hipercloruria).

Mecanismele compensatorii în hipernatriemie sunt orientate spre restabilirea homeostaziei și sunt declanșate de acumularea surplusului de sodiu în organism, de hiperosmolaritatea lichidelor organismului, de dereglările echilibrului acido-bazic (EAB) și de dereglările bilanțului hidric.

Reacțiile compensatorii în hipernatriemie sunt diferite în funcție de volumul total al lichidelor în organism.

Astfel, hipernatriemia asociată cu deshidratare (de exemplu, în vomă, diaree) excită osmoreceptorii hipotalamici, ceea ce sporește secreția hormonului antidiuretic (ADH), intensifică reabsorbția canaliculă a apei și contribuie la restabilirea volumului de lichid interstițial. Concomitent hipovolemia stimulează secreția aldosteronului prin intermediul sistemului renină-angiotenzină, ceea ce crește reabsorbția canaliculă a sodiului. Eliminarea excesului sodiului prin rinichi se efectuează de către mecanismele natriuretice, de exemplu de hormonul natriuretic atrial.

Hipernatriemia asociată de hiperhidratare declanșează mecanisme compensatorii orientate spre înlăturarea concomitentă a surplusului de sodiu și de apă prin diminuarea secreției de ADH și aldosteron, conducând la poliurie și la intensificarea natriurezei. În ambele cazuri hipernatriemia și respectiv hiperosmolaritatea provoacă senzația de sete, care impune în mod imperativ ingerarea lichidelor.

Manifestările. Hipernatriemia sporește presiunea osmotică a sângelui și lichidului interstițial, conducând la translocația lichidului din celulă în spațiul extracelular și la instalarea exicozei celulare. Surplusul de sodiu și deficitul de apă în organism provoacă oliguria, pierderea în greutate, deshidratarea celulelor, îndeosebi a celor nervoase. Pentru hipernatriemia asociată de deshidratare este caracteristică hipovolemia, hemoconcentrația, indicele hematocrit este crescut. Este caracteristică setea, uscăciunea pielii și a mucoaselor. În cazuri grave crește temperatura corpului, se dereglează ritmicitatea respirației, are loc dereglarea cunoștinței (sopor, stupor). Este posibilă dezvoltarea comei hiperosmolară. Pentru hipernatriemia asociată de hiperhidratare este caracteristică hipervolemia, hemodiluția (hidremia), hipoproteinemia, care intensifică extravazarea lichidului și dezvoltarea edemelor. Astfel de manifestări sunt caracteristice pentru insuficiența cardiacă și hiperaldosteronismul secundar.

În urma epuizării consecutive a mecanismelor de adaptare scade utilitatea mecanismelor compensatorii (îndeosebi natriureza renală) și se instalează activitatea permanentă a mecanismelor ce rețin sodiul: micșorarea vitezei filtrării glomerulare, intensificarea producerii aldosteronului etc. Spre deosebire de hiperaldosteronismul secundar în forma primară (sindromul Konn) edemele lipsesc, deoarece pierderea

excesivă de potasiu cu urina și instalarea hipokaliemiei duce la micșorarea sensibilității epitelului tubilor colectorii față de acțiunea aldosteronului, apare poliuria. Această stare este consemnată ca eschivarea rinichilor de la acțiunea aldosteronului.

Tulburarea echilibrului acido-bazic (EAB) în caz de hipernatriemie depinde de cauza care o provoacă.

De cele mai dese ori se dezvoltă alcaloză (mai frecvent negazoasă, metabolică), hipocloremia (în voma incoercibilă), hipokaliemia (translocația electroliților – ieșirea ionilor de hidrogen din celule și pătrunderea intracelulară a potasiului). Causă a hipokaliemiei în acest caz servește și creșterea secreției potasiului de către rinichi, și eliminarea lui cu urina. Se modifică și bilanțul altor electroliți: este caracteristică hipocalciemia, hipomagneziemia. Aceasta la rândul său conduce la decalcificarea țesutului osos și la dezvoltarea hiperparatiroidismului secundar.

În alte cazuri hipernatriemia poate fi însoțită de acidoză gazoasă gravă drept consecință a mecanismelor homeostatice orientate spre păstrarea în organism a rezervelor alcaline (hipoventilația alveolară cu reținerea dioxidului de carbon și carbonaților).

Orice hipernatriemie gravă, indiferent de cauza care o provoacă, este însoțită de sete insuportabilă, febră, tahicardie, tahipnee, agitație motorie, hiperreflexie, convulsii, senzație de frică, stare depresivă, pierderea cunoștinței, comă. În aceste situații prognosticul de viață pentru bolnav este nefavorabil.

Hiponatriemia reprezintă micșorarea concentrației sodiului în serul sanguin mai jos de 135 mEq/l. Deoarece sodiul este cationul extracelular principal, hiponatriemia totdeauna este asociată cu hipoosmolaritate în spațiul extracelular. În consecință apa se deplasează în celule și se dezvoltă edemul celular, îndeosebi periculos pentru celulele encefalului – crește pericolul hipertensiunii intracranieine cu simptomele neurologice respective.

Cauzele și patogenia hiponatriemiei sunt:

1) creșterea secreției ADH (unele boli ereditare – sindromul Parhon) cu reabsorbția renală excesivă a apei, hiperhidratare, hemodiluție și hiponatriemie relativă;

2) dereglarea funcției de filtrare a rinichilor (insuficiența renală acută) cu reținerea lichidului în organism, hiperhidratare și hiponatriemie relativă;

3) ingerarea abundentă de apă sau administrarea excesivă de lichide fără electroliți (de exemplu soluția de glucoză);

4) diaree și pierderea sodiului cu conținutul intestinal izotonic (hiponatriemie absolută);

5) glomerulonefrită cu pierderea sărurilor (hiponatriemie absolută);

6) insuficiența cronică a glandelor suprarenale, hipoaldosteronism, intensificarea natriurezei, creșterea secreției calcitoninei;

7) defecte ereditare, însoțite de hipoaldosteronism (dereglarea biosintezei mineralocorticoizilor în suprarenale în caz de blocarea a 21-hidroxilazei și 18-hidroxilazei);

8) tulburarea sintezei reninei în rinichi în caz de pielonefrite, nefroangiopatii cu hiposecreția aldosteronului și intensificarea natriurezei;

9) sinteza reninei modificate – biologic inactive;

10) utilizarea îndelungată a diureticelor (diacarbul), ce blochează carboanhidraza – enzima cheie în acidogeneză.

Mecanismele patogenetice de bază ale hiponatriemiei sunt:

1) pierderile considerabile de sodiu în caz de patologii renale, gastrointestinale, endocrine cu instalarea hiponatriemiei absolute;

2) reținerea apei în organism cu dezvoltarea hiperhidratării și hipervolemiei (hiponatriemie relativă);

3) translocarea sodiului în compartimentele organismului (de ex., deplasarea sodiului din sânge în celulă).

La dereglarea funcției rinichilor se micșorează reabsorbția sodiului în tubii renali, ce poate fi condiționată de diminuarea activității succinatdehidrogenazei, alfa-cetoglutarat dehidrogenazei. Pierderea sodiului prin rinichi (sub formă de bicarbonați) se intensifică și în caz de dereglare a proceselor de acido- și amoniogeneză; de asemenea pierderea lui crește la un conținut excesiv de potasiu în rația alimentară, la acțiunea prostaglandinelor grupei E etc. Pierderea excesivă de săruri conduce la dezvoltarea hipovolemiei și deshidratării extracelulare hipoosmolare. În această situație ionii de potasiu părăsesc celula, ceea ce contribuie la hiperkaliemie.

Manifestările. Micșorarea conținutului total de sodiu în organism conduce la dereglarea activității $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ -azei, ce neapărat dereglează formarea potențialului electric membranar în celulele excitabile (neuroni, miocardiocite). În encefal se micșorează sinteza mediatorilor inhibitori (glicina, acidul gama-aminobutiric –AGAB); în afară de aceasta se blochează receptorii de pe membrana postsinaptică. Hiponatriemia gravă se manifestă prin dereglări din partea SNC – apatie, obnubilare, dezvoltarea psihozelor. Este caracteristică cefaleea, care se amplifică în poziție verticală. Inhibiția $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ -azei în celulele nervoase poate condiționa apariția focarelor de activitate epileptiformă cu dezvoltarea convulsiilor. Scade pofta de mâncare, dispare senzația de sete, apare greața, voma.

În hiponatriemie în mod compensator se intensifică secreția de aldosteron și ADH, crește reabsorbția renală a sodiului și apei, scade eliminarea sodiului cu urina. Aceste reacții sunt orientate spre restabilirea volumului de sânge circulant

Deoarece sodiul menține sensibilitatea peretelui vascular față de influențele simpatice, deficitul de sodiu conduce la micșorarea presiunii arteriale sistemice, insuficiență vasculară (micșorarea presiunii arteriale sistemice până la starea de colaps, puls slab, tahicardie). În intestinul subțire se micșorează absorbția glucozei, transportul activ al căreia este dependent de sodiu. În unele cazuri poate să se dezvolte clinica ocluziei intestinale paralitice.

În hiponatriemia apărută la diluarea lichidului extracelular (hiponatriemia relativă) prin reținerea apei în organism (de exemplu, în dereglarea funcției de filtrare a rinichilor sau la administrarea parenterală a soluțiilor hipotonice) se dezvoltă hiperhidratarea hipoosmolară cu scăderea presiunii osmotice în compartimentele hidrice intracelulare și extracelulare. Apa pătrunde în celulă, se dezvoltă edemul celular. Extrem de periculos este edemul pulmonar și cel cerebral. Edemul cerebral este însoțit de creșterea în encefal a conținutului de sodiu și de scăderea conținutului de potasiu. În același timp crește concentrația potasiului extracelular. Manifestările clinice sunt cefaleea pronunțată, greața, voma, obnubilarea, convulsiile, iar în cazuri grave se dezvoltă coma hipoosmolară.

În translocările electrolitice micșorarea concentrației de sodiu în sânge este consecință a pierderii parțiale de către celule a potasiului, ceea ce micșorează presiunea osmotică intracelulară, o parte din sodiu în acest caz se transferă în celulă cu micșorarea concomitentă a concentrației lui în sânge. Conținutul total de sodiu în organism în acest caz rămâne neschimbat. Astfel de tulburări pot fi observate la bolnavi în inaniția incompletă, uneori în perioada postoperatorie.

Tulburarea EAB în hiponatriemii constă în dezvoltarea acidozei negazoase (metabolice) și în includerea reacțiilor compensatorii orientate spre normalizarea pH-ului sângelui și a umorilor mediului intern al organismului. Ionii de hidrogen și clor se

transferă în eritrocite în schimbul ionilor de potasiu, ceea ce conduce la hiperkaliemie. Țesutul osos pierde ionii de calciu, se dezvoltă hipercalcemia și osteoporoza. Hiperkaliemia și hipercalcemia servesc drept cauză a dereglărilor activității cardiace, contribuie la apariția aritmiilor.

Hiponatriemia însoțește multe forme de patologii clinice, agravând evoluția și prognosticul lor. Astfel, în insuficiența renală, în special în stadiul terminal, uremia, hiponatriemia prezintă unul din factorii patogenetici importanți în dereglarea bilanțului hidro-electrolitic și a EAB. În diabetul zaharat creșterea în sânge a conținutului de substanțe osmotice active (glucoza, corpii cetonici) conduce la hiperhidratare extracelulară, hidremie, hiponatriemie și acidoză intracelulară. În insuficiența cardiacă decompensată hiponatriemia este însoțită de acidoză hiperkaliemică. Caracteristic pentru această patologie este transferul sodiului în celulă. În astfel de cazuri e semnificativ faptul că hiponatriemia este asociată de creșterea conținutului total de sodiu în organism cu acumularea predominantă a sodiului în țesutul osos.

Hiponatriemia la copii, la fel ca și la maturi, poate reflecta atât deficitul total de sodiu în organism, cât și diluarea lui în legătură cu reținerea în organism a unor cantități însemnate de apă. Prima variantă de hiponatriemie se întâlnește mai frecvent la copiii cu afecțiuni gastrointestinale, însoțite de vomă și diaree, în bolile suprarenaliene și renale, în administrarea în surplus a diureticelor, în pierderi însemnate de sodiu în transpirațiile abundente, dietă asalină de lungă durată la adolescenți, alimentarea copiilor de vârstă fragedă cu compoziții diluate. Pericolul epuizării rezervelor de sodiu apare la copiii cu ascită în caz de paracenteză repetată (puncții abdominale). Uneori hiponatriemia la copii poate fi consecința a leziunilor organice a SNC, care conduc la tulburarea mecanismelor reglatorii de menținere a bilanțului hidro-electrolitic.

Hiponatriemia la copii se manifestă prin slăbiciune generală, moleșeală, scăderea tonusului muscular, fibrilații musculare, obnubilare, uneori comă. Este caracteristică exicoza pronunțată: pielea de nuanță gri-pământie, turgor scăzut, pierderea în greutate atinge cca 10%. Presiunea arterială este scăzută sau nu se determină, zgomotele cardiace înăbușite, pulsul slab, filiform, frecvent. Nivelul azotului rezidual în plasma sanguină este crescut – hiperazotemia extrarenală.

20.2. Dishomeostaziile potasiului

Potasiul este cationul intracelular principal ce are o importanță deosebit de mare în formarea potențialului de repaus în celulele nervoase și musculare. Acest potențial reflectă distribuția neuniformă a ionilor între mediile intra- și extracelulare. Astfel, concentrația intra- și extracelulară a ionilor de potasiu este egală respectiv cu 155 și 5 mEq/L, ceea ce determină parțial formarea potențialului de repaus. Modificările nesemnificative ale concentrației potasiului extracelular pot exercita o influență evidentă asupra potențialului de repaus și în așa mod asupra activității celulei, încât creșterea concentrației de potasiu în afara celulei micșorează potențialul de repaus membranar, ceea ce duce la majorarea excitabilității celulare. Și, invers, micșorarea concentrației de potasiu din lichidul extracelular conduce la hiperpolarizarea membranei celulare – scăderea excitabilității ei. La excitare sodiul pătrunde în celulă, iar potasiul iese corespunzător gradientului de concentrație – apare depolarizarea membranei celulare. Restabilirea stării de repaus se efectuează datorită deplasării inverse a electroliților și repolarizării.

Concentrația potasiului în sânge este egală cu cca 5 mEq/L (1 mEq = 39 mg). În plasmă și în lichidul interstițial potasiul se află în formă ionizată, parțial în asociație cu proteinele, glucoza, creatinina, fosforul. Cea mai mare parte a potasiului (89–90%) se află în celule și doar cca 2% – în lichidul interstițial. Necesitatea zilnică este de 2–3 g de potasiu pentru adulți, iar pentru copii – 12–26 g la 1kg greutate. Cel mai mult potasiu se conține în eritrocite, mușchi, cord, ficat, țesutul nervos. Viteza schimbului de potasiu dintre celule și lichidul interstițial este diferită pentru diferite organe – maximă în rinichi, plămâni, intestin și minimă în eritrocite, creier, oase. Cca 80–90% de potasiu se elimină din organism prin rinichi și intestin și doar o cantitate neînsemnată prin glandele sudoripare. Eliminarea potasiului prin rinichi se efectuează prin filtrare, reabsorbția completă în tubii proximali și secreția lui activă în segmentele distale ale nefronului. Secreția activă este bazată pe schimbul dintre ionii de potasiu și hidrogen, potasiu și sodiu. În rinichi cca 55% de potasiu filtrat se reabsoarbe în tubii proximali, cca 30% în partea ascendentă a ansei Henle. Prin urmare, bilanțul potasiului este determinat în primul rând de

reabsorbția și secreția activă a lui în tubul colector cortical. În tubul colector secreția potasiului o înfăptuiesc celulele principale, în care de asemenea are loc și reabsorbția sodiului sub influența aldosteronului și a apei – sub influența ADH. Celulele intercalate ale tubului (de tipul A) asigură reabsorbția potasiului și în același timp participă la excreția lui. Aceasta este deosebit de important în cazul carenței potasiului în organism, când excreția potasiului scade, iar reabsorbția – crește. Reabsorbția potasiului în partea ascendentă a ansei Henle se efectuează prin transportul activ (cu participarea Na, K, 2Cl- cotransport) și prin difuzia paracelulară, legată cu diferența potențialelor transcanaliculare.

Gradientul de concentrație necesar pentru reabsorbția potasiului în tubul proximal (precum și pentru reabsorbția ureei și clorului) se creează din contul reabsorbției apei. Aldosteronul este regulatorul principal al secreției potasiului (în același timp majorând reabsorbția sodiului). Mecanismul acestui efect al aldosteronului este mărirea activității și numărului canalelor pentru sodiu în membrana lumenală (apicală) și a pompelor Na⁺-K⁺-ATP-dependente din membrana bazolaterală, datorită cărui fapt crește viteza transportului ionilor de potasiu în celulă pentru secreția de mai departe a acestora în lumenul tubilor renali. S-a demonstrat, că ADH, la fel influențează secreția potasiului, prin deschiderea canalelor lumenale de potasiu; el poate exercita o influență modulatorie asupra kaliurezei în funcție de volumul filtratului trecut în tubi, reținând potasiul în caz de necesitate.

Există o dependență inversă între modificările pH sângelui și conținutul de potasiu în plasmă. Pe lângă aceasta, ionii de potasiu și hidrogen concurează pentru schimbul cu sodiul, datorită cărui fapt viteza eliminării Na⁺, K⁺ și H⁺ în unele cazuri se modifică invers proporțional unul față de altul. De exemplu, în acidoză cu carență de potasiu (conținutul de H⁺ este mai mare decât de K⁺) secreția hidrogenului în sectoarele distale ale nefronului crește, iar secreția potasiului – scade. La creșterea reabsorbției sodiului în același timp sporește eliminarea de către rinichi a hidrogenului și potasiului, și invers. Aceste legități au o deosebită importanță în compensarea devierilor EAB și bilanțului hidro-electrolitic.

Ionii de potasiu dilată vasele coronariene și intensifică circulația coronariană, micșorează frecvența contracțiilor cardiace. În linii generale ionii de potasiu provoacă efecte asemănătoare cu cele parasimpatice. În afară de aceasta, potasiul participă la sinteza proteinelor și asimilarea acizilor aminați de către organism.

Cantitatea totală de potasiu în organism este reglată prin menținerea raportului dintre consumul alimentar de potasiu și excreția lui cu urina.

Cantități însemnate de potasiu se pot pierde în caz de vomă și diaree. Mecanismul principal de menținere a bilanțului potasiului în organism, după cum s-a menționat, este funcția renală. Permutarea homeostatică a potasiului în diferite sectoare ale organismului (îndeosebi celular și extracelular) este reglată de către adrenalină (acțiunea asupra celulelor musculare), la fel și de către insulină (facilitează intrarea potasiului în celulă). Acești doi hormoni stimulează Na⁺-K⁺-ATP-aza membranei citoplasmatică. Creșterea concentrației potasiului în plasmă intensifică secreția insulinei – în acest caz se implică feed-back-ul negativ; în insuficiență de insulină scade capacitatea organismului de potasiu.

În procesul de redistribuire a potasiului în organism o influență esențială exercită concentrația ionilor de hidrogen, în special din lichidul extracelular: creșterea conținutului ionilor de hidrogen (acidoza) are loc concomitent cu transferarea ionilor de potasiu din celulă în spațiul extracelular, pe când alcaloza favorizează intrarea potasiului în celulă. Se presupune, că are loc schimbul ionilor de hidrogen și potasiu prin membrana plasmatică.

Hiperkaliemia reprezintă creșterea concentrației potasiului în plasma sanguină peste 5,5 mEq/l.

Etiologia și patogenia. Cauzele și mecanismele, prin intermediul cărora acestea provoacă hiperkaliemia sunt:

1) ingerarea excesivă alimentară sau administrarea parenterală în exces a soluțiilor ce conțin potasiu (hiperkaliemie absolută);

2) dereglarea eliminării potasiului din organism (insuficiența renală, anuria, insuficiența glandelor suprarenale);

3) distrucția celulelor organismului (șoc traumatic și combustional, hemoragie masivă, ulcere masive, hemoliza);

4) catabolismul intens al proteinelor tisulare (în diabetul zaharat, hipoxii grave, stres);

5) hipoaldosteronism primar sau micșorarea nivelului de renină în plasmă;

6) translocția ionilor de sodiu și potasiu în diferite medii ale organismului.

Hiperkaliemia modifică substanțial activitatea celulelor excitabile, inclusiv și a miocardiocitelor. Grație micșorării gradientului transmembranar al concentrației potasiului (prin mărirea concentrației extracelulare de potasiu) are loc diminuarea potențialului de repaus, a amplitudinii potențialului de acțiune. Aceleași procese în celulele pacemaker ale nodulului sinoatrial rezultă inițial cu tahicardie, iar ulterior – cu bradicardie. În urma diminuării asocierii electromecanice și eliberării dificile a

ionilor de calciu din reticulul sarcoplasmatic scade forța contracțiilor cardiace până la stopul cardiac în diastolă. Pe ECG în caz de hiperkaliemie se înregistrează micșorarea amplitudinii sau lipsa undei P, se alungește intervalul PQ, se lărgeste complexul QRS, se micșorează amplitudinea undei R, se micșorează sau crește segmentul ST, crește unda T din cauza scurtării fazei de repolarizare.

Hiperkaliemia se poate manifesta de asemenea prin dureri în mușchii membrelor și pareze musculare, atonie intestinală.

Hipokaliemia reprezintă micșorarea concentrației de potasiu în plasma sanguină mai jos de 3,5 mEq/l. Deoarece sectorul extracelular conține doar 20% din potasiul total, nivelul de potasiu plasmatic nu reflectă conținutul real al acestui cation în organism. Și totuși micșorarea nivelului de potasiu în plasma sanguină conduce la tulburări grave ale funcțiilor organismului.

Etiologia. Cauzele hipokaliemiei sunt:

- 1) aportul insuficient de potasiu în organism (necesitățile zilnice, minime de potasiu constituie cca 2–4 g);
- 2) pierderile excesive de potasiu prin tractul gastrointestinal (în diaree, vomă, sindromul malabsorbției, în adenome intestinale secretoare de potasiu);
- 3) pierderea potasiului cu urina în afecțiunile renale (tubulopatii ereditare – sindromul Fanconi), la administrarea parenterală a sodiului în cantități excesive, în hipersecreția mineralocorticoizilor și glucocorticoizilor, în deshidratare, la administrarea salureticilor;
- 4) tratamentul cu insulină;
- 5) redistribuirea anomală a potasiului între sectoarele intra- și extracelular (paralizia periodică ereditară).

Patogenia. Patogenia hipokaliemiei depinde de cauza, care a provocat-o, mecanismul general fiind predominarea pierderilor de potasiu asupra aportului sau redistribuirea potasiului din sânge în spațiul intercelular și intracelular. În patogenia hipokaliemiei o importanță deosebită au devierile EAB în organism. Astfel, în alcaloza negazoasă are loc translocația potasiului în celulă în schimbul ionilor de hidrogen concomitent cu hipocloremia; micșorarea potasiului seric la rândul său stimulează reabsorbția bicarbonaților, iar în țesutul osos calciul este substituit de hidrogen, ceea ce conduce la hipercalcemie. Tratamentul cu insulină intensifică neogluco geneza în ficat, care este urmată de utilizarea intensă a potasiului de către hepatocite cu hipokaliemie consecutivă.

În hiperaldosteronismul primar și secundar, hipokaliemia se dezvoltă ca rezultat al excreției excesive de potasiu paralel cu creșterea reabsorbției sodiului (sub formă de bicarbonat).

Eliminarea potasiului cu urina se intensifică în cazul administrării osmodiureticelor, cât și în glucozuria diabetică.

Manifestările. Hipokaliemia se caracterizează prin dereglări de conductibilitate neuro-musculară, miastenii (îndeosebi a mușchilor membrelor inferioare); sunt caracteristice paresteziile, diminuarea reflexelor. În hipokaliemia gravă pot fi afectați și mușchii respiratori cu dereglarea respirației externe. Din partea sistemului cardiovascular se constată micșorarea presiunii arteriale sistemice, creșterea incidenței aritmiilor cardiace. Pe ECG se înregistrează alungirea intervalului PQ, lățirea QRS, inversia undei T, depresia segmentului ST, alungirea neesențială a intervalului QT.

În hipokaliemie se observă și modificări ale funcțiilor tractului gastrointestinal sub formă de hipoperistaltism intestinal, inapetență, greață, uneori poate fi prezentă clinica ocluziei intestinale. Din partea rinichilor se constată dereglarea funcției de concentrație (hipostenuria), poliuria, nicturia.

20.3. Dishomeostazia calciului

Concentrația calciului în sânge, în lichidul interstițial și în celule se menține la un nivel stabil.

Rolul biologic al calciului în organism este de importanță vitală.

Din cele mai importante funcții ale calciului fac parte :

- 1) rolul de mesager secund intracelular în procesele de transmitere a influențelor neuroumorale ;
- 2) eliberarea hormonilor și mediatorilor nervoși ;
- 3) cuplarea proceselor de excitație și contracție;
- 4) participarea în procesele de coagulare a sângelui ;
- 5) menținerea stării fiziologice a țesutului osos și dentar;

Calciul joacă rol crucial în determinarea excitabilității celulelor excitabile. Excitabilitatea celulară în mare măsură depinde de activitatea potențial-dependentă a canalelor de sodiu. Există o dependență invers proporțională dintre concentrația de calciu extracelular, activitatea pompelor de sodiu și excitabilitatea celulei: concentrația de calciu în lichidul extracelular crescută mărește gradientul de concentrație extra- și intracelulară a sodiului, mărește valoarea potențialului de repaus și micșorează excitabilitatea celulei, iar concentrația micșorată a calciului exercită efect opus – micșorează gradientul de concentrație a sodiului, micșorează valoarea potențialului de repaus și crește excitabilitatea celulei.

Calciul este unul din mesagerii intracelulari. El interacționează cu proteinele (calmodulină), cu proteinkinaza C, asigură activitatea canalelor lente de calciu în mușchiul cardiac. Cuplarea electromecanică (a excitației și contracției miocitelor) se efectuează prin răspândirea potențialului de acțiune prin membranele sistemului transversal (T-sistemul) spre sistemul tubilor longitudinali (reticulul sarcoplasmatic, RSP), eliberarea calciului din cisternele terminale în hialoplasmă; calciul împreună cu calmodulina provoacă contracția miofibrilelor. Repolarizarea celulei conduce la recaptarea activă a calciului de către membranele RSP, micșorarea concentrației calciului în hialoplasmă, reactivarea sistemului „troponină – tropomiozină”, care inhibă interacțiunea actinei și miozinei – astfel are loc relaxarea miocitului.

Calciul ionizat intracelular activează multe enzime celulare (adenilatciclaza, guanilatciclaza, actomiozina, ATP-aza, proteinkinazele, endonucleazele etc.). Echivalentul fiziologic al acestor procese este intensificarea funcțiilor celulare – secreția, mitoza, locomoția, contracția, procesele metabolice. În sinapse calciul efectuează cuplarea procesului de excitație și eliberarea cuantelor de mediatori din veziculele terminațiunii nervoase în fanta sinaptică. A fost demonstrată dependența dintre creșterea permeabilității canalelor de calciu și eliberarea mediatorului: pentru eliberarea fiecărui cuant de mediator este nevoie de 4 ioni de calciu. Ionii de magneziu în acest caz concurează cu calciul, înlocuindu-i pe sectoarele receptive de pe membrana presinaptică. Inactivarea ionilor de calciu sau înlăturarea lor blochează secreția mediatorului.

Importanța vitală a calciului impune reglarea strictă a homeostaziei acestui element în organism. Conținutul total de calciu în organism constituie cca 2 kg. Din cantitatea totală de calciu aproape 99% este prezentă în țesutul osos, care are o structură colageno-proteică cu depunerea calciului fosfat și alte minerale. Structura cristalică formată poartă denumirea de « hidroxiapatită ». Concentrația calciului în plasma sanguină în normă – 5 mEq/l sau 2,5 mmol/l (1 mEq de calciu alcătuiește 10 mg). În plasmă calciul există în trei forme principale: în formă ionizată (cca 45%), biologic activă pentru celulele nervoase, musculare ș.a., în complex cu anioni de citrat și fosfat (15%) și în compuși disociabili cu proteinele plasmatiche (40%).

Reglarea metabolismului calciului și menținerea homeostaziei în sânge se efectuează prin reglarea proceselor din țesutul osos (incorporarea calciului sau resorbția), tractul gastrointestinal (absorbția în sânge) și rinichi (reabsorbția și excreția).

Absorbția calciului are loc preponderent în porțiunea proximală a intestinului subțire sub formă de fosfați acizi monovalenți și în mod esențial depinde de prezența grăsimilor și acizilor grași, care împiedică absorbția calciului și a vitaminei D, și de prezența în intestin a 1,25-(OH) 2D₃, care favorizează acest proces. Un rol important are sistemul transportului activ al calciului din lumenul intestinului în sânge. Acest mecanism este stimulat de hormonul paratiroidelor, care la rândul-i activează vitamina D. Vitamina D mărește activitatea piruvatdecarboxilazei, contribuie la transformarea piruvatului în acid citric, asigurând astfel mediul slab acid, optim, necesar pentru reabsorbția calciului. În afară de aceasta, vitamina D împiedică acumularea calciului de către mitocondrii și accelerează ieșirea lui din aceste organe.

În țesutul osos au loc procese de resorbție (distrucție) și reînnoire permanentă, care în normă sunt echilibrate, datorită cărui fapt se menține bilanțul calciului în lichidul extracelular. Acest proces este reglat de către parathormonul secretat de paratiroide și de calcitonina secretată preponderent de celulele C ale tiroidei. Parathormonul stimulează procesul de resorbție a osului prin activizarea osteoclaștilor, care prin sinteza hidrolazelor lizozomale contribuie la distrucția matricei organice a osului. Pierderea calciului de către țesutul osos se intensifică de asemenea în insuficiența estrogenelor la femei și androgenilor la bărbați. Tireocalcitonina exercită acțiune calciopectică, contribuind la fixarea calciului în schelet. Acțiune similară posedă parotina, secretată de glandele salivare, glucaconul și gastrina.

Rinichii reglează homeostazia calciului sanguin prin modularea reabsorbției canaliculare. La nivelul tubilor proximali se reabsorb cca 60% din calciu urinei primare, iar restul – în porțiunea ascendentă a ansei Henle, tubii contorți distali și tubii colectori. În total, în normă, se reabsoarbe până la 97–99% de calciu din urina primară.

Se prezintă semnificativ faptul că reabsorbția calciului este influențată de sodiu, deoarece transportul ambilor cationi în tubii proximali este cuplat; din această cauză consumul de sare de bucătărie poate majora sau micșora excreția calciului.

Cortizolul negativează bilanțul calciului prin inhibiția absorbției în intestin și majorarea excreției prin rinichi. Somatotropina la fel mărește eliminarea calciului cu urina, însă în același timp mărește și absorbția lui în intestin, ceea ce contribuie la menținerea homeostaziei calciului. Hipertireoidismul condiționează calciuria, micșorarea masei scheletului și hipercalcemia moderată. Unul din factorii mai importanți ce influențează homeostazia calciului este starea EAB: alcaloza contribuie la asocierea calciului la proteine (proteinele capătă proprietăți anionice), pe când acidoza exercită un efect invers. La acumularea în sânge a acizilor organici are loc formarea sărurilor solubile și eliminarea calciului din oase.

Hipercalcemia reprezintă creșterea concentrației de calciu în plasma sanguină peste 5,3 mEq/l (sau 2,5 mmol/l). Hipercalcemia poate fi primară și secundară.

Hipercalcemia primară (idiopatică) reprezintă afecțiuni congenitale, care se manifestă la copii prin poliurie, hipostenurie, anorexie, vomă, miastenie, retardarea creșterii somatice. Pronosticul de viață este nefavorabil.

Cauzele hipercalcemiei secundare sunt:

- 1) aport excesiv de calciu în organism (inclusiv și în formă de preparate medicamentoase);
- 2) distrucția intensă a țesutului osos (în caz de metastaze, în tumori maligne primare, leucoze, sarcoidoză);
- 3) producerea excesivă de parathormon (tumoarea hormonal activă a glandelor paratiroide);
- 4) hipervitaminaza D;
- 5) hipertireoza;
- 6) acidoza negazoasă;
- 7) producerea excesivă de glucocorticoizi (sindromul Ițenko-Cushing);
- 8) imobilizarea la pat de lungă durată.

Patogenia. Cele mai importante mecanisme patogenetice ale hipercalcemiei se referă la modificările metabolismului acestui element și anume:

- 1) resorbția intensă a țesutului osos;
- 2) intensificarea absorbției intestinale a calciului;
- 3) micșorarea excreției renale a calciului.

În hiperparatireoză (și hipervitaminază D) se intensifică diferențierea osteoblaștilor în osteoclaști, se inhibă procesul invers – diferențierea osteoclaștilor în osteoblaști, scade activitatea osteoblaștilor. În consecință țesutul osos pierde calciul. Se dezvoltă osteodistrofia fibroasă: oasele devin moi, țesutul osos se substituie cu cel fibros. În același timp în plasma sanguină scade concentrația de fosfor anorganic. Se intensifică absorbția calciului din intestine și reabsorbția acestui element în rinichi. Toate acestea conduc la formarea și sedimentarea sărurilor de calciu – fosfaților și carbonaților – în căile urinare cu formarea de concremente. Un tablou asemănător se observă și la micșorarea sintezei calcitoninei de către celulele parafoliculare ale glandei tiroide. Glucocorticoizii exercită efect multiplu asupra metabolismului calciului: contribuie la dezvoltarea hiperparatireoidismului secundar cu mărirea numărului osteoclaștilor și intensificarea resorbției țesutului osos și osteoporozei, măresc sensibilitatea țesuturilor față de parathormon, oprimă activitatea fosfodiesterazei mușchilor scheletici, măbind astfel nivelul de AMPc, modulează numărul de receptori față de vitamina D, inhibă absorbția calciului în intestin, intensifică excreția calciului cu urina.

Hipersecreția hormonilor tiroidieni provoacă nemijlocit resorbția intensă a țesutului osos. În același timp se inhibă acțiunea parathormonului, dar excreția calciului cu urina se intensifică. S-au descoperit de asemenea “factori de activare a osteoclaștilor” (“osteoclast activating factors”, OAF), extrași din culturi de leucocite activate de la pacienți cu mielom și limfom. Acești factori prezintă proteine cu masă

moleculară mică (asemănătoare interleukinelor). Acești mediatori împreună cu prostaglandinele influențează resorbția osului în caz de metastaze sau modificări inflamatorii în schelet. Efectul OAF, spre deosebire de cel al parathormonului, este blocat de glucocorticoizi.

În acidoză se dezvoltă hipercalcemia relativă, deoarece calciul trece din forma inactivă asociată cu proteina în formă ionizată – forma activă. Acest mecanism este orientat spre compensarea echilibrului acido-bazic, și anume legarea excesului ionilor de hidrogen cu sistemul tampon proteic al sângelui.

Manifestările. În hipercalcemie se dezvoltă următoarele sindroame clinice:

- 1) gastrointestinal: inapetență, greață, vomă, constipații, deficit ponderal;
- 2) renal: polidipsia, poliuria, nefrocalcinoza;
- 3) cardiovascular: hipertensiune arterială, întârzierea repolarizării ventriculelor, modificări pe ECG în formă de alungire a intervalului S–T, micșorarea amplitudinii undei P;

- 4) neuromuscular: miastenie, pareze, paralizii, miopatii;

- 5) în oasele scheletului are loc resorbția mineralelor cu pierderea masei osoase.

Hipocalcemia reprezintă micșorarea concentrației de calciu în sânge mai puțin de 4,5 mEq/l (sau 2,3 mmol/l).

Etiologia. Cauzele hipocalcemiilor sunt:

- 1) aportul excesiv de acid oxalic cu alimentele;
- 2) hipofuncția glandelor paratiroide, inclusiv pseudohipoparatiroidismul sau nefropatia Fanconi (boală ereditară, caracterizată prin areactivitatea tubilor renali la parathormon);

- 3) leziunea tubilor renali (insuficiența renală);

- 4) micșorarea ereditară a sensibilității țesutului osos către parathormon (osteoscleroza Albers-Schenberg);

- 5) leziunea sau extirparea glandelor paratiroide;

- 6) hipersecreția de calcitonină (de exemplu, în tumori ale glandei tiroide);**

- 7) alcaloza;

- 8) perioada de creștere și dezvoltare la copii;

- 9) graviditatea.

În cazuri rare hipocalcemia se poate dezvolta în pancreatita acută și la micșorarea concentrației magneziului în sânge (hipomagneziemie).

Patogenia. În patogenia hipocalcemiilor se pot desemna următoarele mecanisme principale: 1) micșorarea resorbției țesutului osos (și respectiv fixarea intensă a calciului în schelet); 2) micșorarea absorbției calciului în intestinul subțire; 3) creșterea excreției renale a calciului.

Tulburarea absorbției calciului și a vitaminei D se constată în dereglarea secreției bilei, în diaree, spru tropical, modificări distrofice și atrofice ale mucoasei intestinului subțire, sindromul postgastrectomic și în ciroza biliară a ficatului. În bolile hepatice are loc dereglarea formării vitaminei D și transformării ei în formă activă. Diminuarea acestui proces de asemenea se întâlnește în deficitul enzimei 1-alfa-hidroxilaza în rinichi. Absorbția scăzută a calciului are loc și în cazul excesului de fosfați în alimente și hiperfosfatemie. Mecanismul acestui efect este studiat insuficient; se presupune, că în acest caz calciul fosfat (Ca_3PO_4) se depozitează în oase și în țesuturile moi.

În pancreatita acută cu necroza celulelor pancreasului, hipocalcemia este legată atât de sedimentarea compușilor de calciu în organele abdominale, cât și de inhibiția secreției parathormonului.

Hipocalcemia este urmată de dereglări neuromusculare stabile – crește permeabilitatea membranelor celulare pentru sodiu, se dereglează potențialul

electrochimic normal, se mărește excitabilitatea celulelor nervoase, au loc contracții musculare spontane, se facilitează propagarea excitației în arcul reflex.

Manifestările. Tulburările activității sistemului nervos contribuie la apariția convulsiilor clonico-tonice – *tetania*. Convulsiile pot implica și organele interne (pilorospasm, laringospasm). Pot fi observate dereglări ale funcțiilor esofagului și intestinelor, vomă, spasmul arterelor coronariene urmate de accese de stenocardie și stop cardiac (*cardiotetania*). Convulsiile cuprind mușchii feței, se dezvoltă trismusul mușchilor masticatori (“zâmbetul sardonice”). În cazuri grave survine moartea din cauza opririi respirației. În modelul experimental al hipocalcemiei subletale la animale se observă dilatarea acută a cordului, modificări esențiale în activitatea enzimelor celulare, creșterea permeabilității membranelor lor, tulburarea coagulabilității sângelui.

La intensificarea fluxului ionilor de calciu în celulă se activează actina și miozina, se intensifică scindarea ATP și eliberarea energiei necesare pentru contracția musculară.

Transfuzia de sânge citrat contribuie la formarea complexilor cu calciul. Alcaloza micșorează gradul de ionizare a calciului, ceea ce de asemenea scade concentrația formei active a ionului în plasmă. Insuficiența ionilor de calciu în organism conduce la micșorarea secreției tropinelor hipofizare, catecolaminelor medulosuprarenaliene și insulinei. Aceasta poate provoca acutizarea diabetului insulinodependent și a stării de comă diabetică. În procesul de îmbătrânire a organismului deficitul de calciu accelerează dezvoltarea cataractei, alopeției, dereglările trofice ale tegumentelor, dinților și oaselor.

Alcoolul prezent în sânge contribuie la cuplarea calciului cu proteina-transportoare, și astfel scade conținutul de calciu activ, ionizat. Aceasta agravează manifestările hipocalcemiei la bolnavi.

Deosebit de periculoasă este hipocalcemia la copii (în rahit). În acest caz se observă spasmofilia – contracțiile musculare periodice la creșterea temperaturii mediului înconjurător și alți excitanți, paloarea tegumentelor, cianoza, adesea se înregistrează extrasistolii. În astfel de cazuri laringospasmul poate provoca asfizia și moartea.

20.4. Dishomeostazia magneziului

Prin efectele sale biologice magneziul este antagonistul calciului. În normă jumătate din tot conținutul de magneziu din organism este localizat în țesutul osos, 1–2% circulă în lichidul extracelular (inclusiv și în plasma sanguină). Conținutul magneziului în ser constituie 2 mEq/l (1 mEq de magneziu echivalează cu 12 mg). Spre deosebire de calciu, magneziul este un element intracelular: conținutul lui în lichidul intracelular este de cca 26 mEq/l. Eritrocitele conțin de 2 ori mai mult magneziu, decât plasma sanguină. Din cantitatea totală de magneziu în plasmă în formă ionizată se află cca 55%, în complex cu proteinele – 30%, în complex cu lipidele și nucleotidele (în special ATP și ADP) – 10–15%.

Sursa magneziului este hrana proteică valoroasă. În total în organism există cca 20 g magneziu. Necesitatea în 24 de ore este de cca 10 mg/kg masă corporală. Magneziul se absoarbe în segmentele distale ale intestinului subțire, de aceea la bolnavii cu pierderi excesive de suc intestinal se dezvoltă deficitul de magneziu. Cca 60% magneziu se elimină cu urina, iar restul – cu masele fecale.

Importanța biologică a magneziului constă în activarea multor enzime (de exemplu, hexokinaza, fructokinaza, fosfoglucomutaza, fosfotaza alcalină, leucinaminopeptidaza etc.). Ionii de magneziu participă la activarea ATP-azei mitocondriilor (Mg^{2+} – ATP-aza), necesară pentru înfăptuirea hidrolizei ATP cu formarea de ADP. Un rol important îl joacă magneziul în activarea Na^+ - K^+ -ATP-azei, care asigură funcționarea pompelor membranale.

Sărurile de magneziu mai exercită efect spasmolitic și hipotensiv, efect antiaritmice, posedă acțiune depresivă, potențază efectul morfinei.

Hipermagneziemia reprezintă creșterea concentrației de magneziu în sânge peste 2,0 mEq/l (sau 1,1 mmol/l). Se observă în patologii renale cu

micșorarea eliminării și reținerea magneziului în sânge (insuficiența renală acută și cronică), în hipotireoză, acidoză diabetică. Creșterea conținutului de magneziu în sânge exercită efect sedativ, uneori – narcotizant, poate apărea inhibiția centrului respirator. Hiperмагниезіеміа dereglează propagarea impulsurilor de la nodulul sinoatrial către atri și de la atri spre ventricule, diminuează activitatea sistemului nervos simpatic (acest efect al ionilor de magneziu este opus efectului calciului). În unele cazuri hiperмагниезіеміа este consecința hiperparatireoidismului sau hiperaldosteronismului cu stimularea reabsorbției magneziului în rinichi.

Hipomagneziemia reprezintă micșorarea concentrației de magneziu în sânge mai jos de 2,0 mEq/l (sau 0,7 mmol/l). Întrucât magneziul este prezent, practic, în toate produsele alimentare, micșorarea aportului de magneziu în organism nu apare decât în inaniție completă. În tulburările digestiei și absorbției grăsimilor din intestin (în cca 30% cazuri) se dezvoltă hipomagneziemie. Magneziul poate forma săruri insolubile (săpunuri) în intestin, care se elimină cu masele fecale.

Trebuie de menționat că toate secrețiile digestive sunt bogate în magneziu (sucurile gastric și pancreatic, bila), din care cauză diareea îndelungată cu pierderea conținutului intestinal conduce la hipomagneziemie. La micșorarea conținutului de magneziu în organism are loc redistribuirea lui prin mobilizarea cationilor din celule și din oase. Ionii de magneziu părăsesc rapid sectorul extracelular, ceea ce provoacă scăderea nivelului lor în serul sanguin; situație asemănătoare se observă în tratamentul comei diabetice (cetoacidotice) cu insulină.

În caz de extirpare chirurgicală a glandelor paratiroide (adenom sau neoplasme maligne) concentrația magneziului în sânge, precum și a calciului, se micșorează drept consecință a remineralizării rapide a oaselor. În alcoolismul cronic hipomagneziemia este determinată de pierderile magneziului pe căi renale și extrarenale, cât și de distribuția lui în sectoare diferite.

Pierderile excesive de calciu cu urină neapărat conduc la creșterea excreției magneziului. În acest caz calciul concurează cu magneziul pentru reabsorbția în tubii proximali și ansa Henle; astfel de mecanism are loc și în tumorile maligne, sarcoidoză, hiperparatireoidism, terapia cu vitamina D. Hipomagneziemia de asemenea poate apărea în caz de întrebuițare îndelungată a diureticelor, care dereglează reabsorbția magneziului în ansa Henle. Terapia infuzională sporește circulația renală, mărește viteza pasajului ultrafiltratului prin canalicule, iar în consecință reabsorbția magneziului scade.

Manifestările și consecințele hipomagneziemiei în mare măsură sunt determinate de activitatea $Mg^{2+} - Na^+ - K^+ - ATP$ -azei și constau în: 1) epuizarea rezervelor celulare de potasiu; 2) dereglarea funcției rinichilor în procesul de păstrare a potasiului (cu dezvoltarea hipokaliemiei); 3) dereglarea excitabilității ventriculelor cu creșterea sensibilității lor către digitală. Simptomele clinice de bază în hipomagneziemie sunt inapetența, greața, voma, dereglarea funcției SNC. Ele sunt asociate cu simptome de hipocalcemie (tetanie, modificări pe ECG) și hipokaliemie (aritmii cardiace).

20.5. Dishomeostazia fosfaților

Reglarea homeostatică a bilanțului fosfaților în organism include câteva etape. Conținutul normal de fosfați în plasma sanguină constituie 0,94–1,44 mmol/l. Din această cantitate cca 5–10% de fosfați sunt legați cu proteine, iar restul 90–95% se filtrează prin glomerulii renali. În normă cca 75% din fosfații filtrați se reabsorb în tubii proximali (prin mecanismul de cotransport cu sodiul). Variațiile cantitative ale aportului în organism a fosfaților cu alimentele modifică reabsorbția renală a acestora: astfel, dieta săracă în fosfați mărește reabsorbția lor și viceversa.

Reglarea homeostatică a nivelului fosfaților în plasmă este efectuată de parathormon și vitamina D. Parathormonul mărește absorbția fosfaților în intestin și resorbția în oase, însă micșorează reabsorbția lor în rinichi. Mecanismul efectului inhibitor al parathormonului asupra reabsorbției fosfaților în tubii proximali constă în activarea adenilatciclazei cu formarea de AMPc. Vitamina D stimulează atât absorbția fosfaților în intestin, cât și reabsorbția lor în rinichi. Estrogenele și prolactina, prin stimularea formării vitaminei D în rinichi, influențează asupra reabsorbției fosfaților și calciului din intestin în graviditate. Insulina mărește, iar glucaconul micșorează reabsorbția renală a fosfaților; calcitonina la fel inhibă reabsorbția tubulară a fosfaților și intensifică eliminarea lui cu urina.

Hiperfosfate mia reprezintă creșterea concentrației de fosfați în plasmă peste 1,4 mmol/l. Cauzele principale sunt:

- 1) aportul crescut cu hrana;
- 2) creșterea absorbției în intestin, de exemplu, în hipervitamineze D;
- 3) distrucția țesutului osos;
- 4) distrucția celulelor somatice (de exemplu, în urma chimioterapiei limfoamelor);
- 5) hemoliza masivă;
- 6) hipoparatiroidismul;
- 7) insuficiența renală;
- 8) excesul de hormon somatotrop (acromegalia);
- 9) acidoza.

Patogenia. Mecanismul patogenetic principal al hiperfosfatemiei este instalarea bilanțului pozitiv de fosfați prin aportul excesiv, eliminarea insuficientă sau translocările minerale. Hiperfosfate mia masivă acută poate apărea în caz de infuzii intravenoase de preparate ce conțin săruri ale acidului fosforic. În acest caz se dezvoltă și hipocalcemia cu tetania secundară până la sfârșit letal. În acidoză are loc ieșirea fosfaților din celule în plasmă, ce se compensează prin eliminarea fosfaților cu urina (din cauza acidificării filtratului canalicular). Uneori hiperfosfate mia se depistează în cetoacidoza diabetică. În insuficiența renală cronică scade semnificativ excreția renală a fosfaților acizi (monosubstituiți) cu urina, îndeosebi la micșorarea vitezei de filtrare glomerulară până la 25 ml/min. Reținerea fosfaților în sânge se observă și în insuficiența renală acută (hiperfosfate mia în așa cazuri atinge nivelul de 2,5 mmol/l). Hipoparatiroidismul micșorează semnificativ excreția fosfaților cu urina prin abolirea efectului inhibitor al parathormonului asupra reabsorbției lor renale. Excesul hormonului creșterii stimulează absorbția fosfaților în intestin și reabsorbția lor în rinichi.

Manifestările hiperfosfatemiei. Hiperfosfate mia se asociază inevitabil cu hipocalcemia, este posibilă tetania, calcificarea rinichilor. Secundar se inhibă sinteza vitaminei D în rinichi.

Hipofosfate mia reprezintă micșorarea nivelului fosfaților serici mai puțin de 0,8 mmol/l. Hipofosfate mia se poate dezvolta în:

- 1) insuficiența aportului fosfaților cu hrana (malnutriția);
- 2) dereglarea absorbției în intestin;
- 3) în procesul de tratament al rahitismului cu vitamina D;
- 4) hiperparatiroidism;
- 5) tratamentul diabetului zaharat cu insulină;
- 6) alcaloză gazoasă;
- 7) diaree gravă;
- 8) defectul ereditar al reabsorbției canaliculare (sindromul Fanconi).

Patogenia. Mecanismele patogenetice de dezvoltare a hipofosfatemiei sunt reprezentate atât prin devierile bilanțului ionic în întregime, cât și prin

redistribuirea electroliților în diferite compartimente ale organismului. Astfel, în insuficiența vitaminei D fosfații formează în intestin compuși insolubili, ceea ce duce la micșorarea absorbției fosfaților. În tratamentul rahitismului cu vitamina D micșorarea fosfatului seric este rezultatul ameliorării mineralizării oaselor; după paratireoidectomie la fel crește depozitarea fosfaților și a calciului în oase (după o perioadă îndelungată, predecesoare hiperparatireoidismului). În ceoacidoză creșterea excreției renale a fosfaților este consecința prezenței în urină a substanțelor osmotice active (glucoza, corpii cetonici). În afară de aceasta, în tratamentul cu insulină se accelerează intrarea fosfaților în celulă. Toate acestea contribuie la micșorarea nivelului fosfaților serici în diabetul zaharat. Astfel de mecanism are loc și în administrarea glucozei. Alcaloza respiratorie, inducând deplasarea ionilor de bicarbonat în celulă, contribuie la activarea fosfofructokinazei, crește intensitatea fosforilării glucozei. Aceasta conduce la micșorarea nivelului fosfaților în ser, iar eliminarea lor prin rinichi scade, practic, până la zero. În sindromul Fanconi se observă defectul ereditar al reabsorbției tubulare a acizilor aminici, glucozei, bicarbonaților, fosfaților cu dezvoltarea deshidratării grave a organismului și rahitismului hipofosfatic, rezistent la vitamina D. Manifestările de bază ale hipofosfatemiei sunt: 1) dereglări neurologice (parestezii, paralizii, convulsii); 2) tulburările funcțiilor musculaturii respiratorii și miocardului; 3) osteomalaceea (sau rahit grav); 4) anemia hemolitică; 4) hipercalciuria și hipokaliemia.

20.6. Dishomeostazia clorului

Ionii de clor, de rând cu ionii de potasiu, participă la formarea potențialului membranelor celulelor excitabile. Ionii de clor se repartizează pe ambele suprafețe ale membranei în proporție inversă repartizării potasiului. Potențialul calculat după ecuația lui Nernst pentru o așa repartizare a clorului este egal cu potențialul potasiului, ceea ce înseamnă că în celulele cu permeabilitatea crescută pentru clor (de exemplu, musculare) ionii de potasiu și clor practic în măsură egală participă la crearea potențialului de repaus. Corelația dintre concentrația intra- și extracelulară a ionilor de clor poate fi reglată de către nivelul potențialului membranelor, ce nu este caracteristic pentru ionii de potasiu. În deficitul de oxigen și (sau) energie repartizarea ionilor se modifică, potențialul de repaus se micșorează, concentrația totală de anioni în celulă se micșorează (îndeosebi – anionii de clor), în celulă intră apa și are loc tumefierea celulelor; mai apoi scade conținutul intracelular al potasiului și potențialul de repaus continuă să scadă, până la moartea celulei.

Concentrația ionilor de clor în plasmă este determinată de activitatea unor asemenea mecanisme homeostatice, cum ar fi secreția acidului clorhidric de către glandele stomacale, secreția sucului intestinal, filtrarea și reabsorbția renală, precum și transpirația. Celulele parietale ale mucoasei stomacale secretă acidul clorhidric de o concentrație foarte înaltă. În schimbul clorizilor în procesul secreției gastrice în plasmă se transferă bicarbonatul. Apoi, ionii de clor ai sucului gastric rapid se absorb din intestin în sânge. În intestin, unde se secretă suc cu reacție alcalină bogat în bicarbonați, plasma se completează și cu ioni de H (în compoziția acidului clorhidric). Acest mecanism are mare însemnătate în reglarea echilibrului acido-bazic.

Necesitatea zilnică în clor constituie 215 mmol. Nivelul normal al clorizilor în plasma sanguină este de cca 96 – 106 mmol/l (1 mmol de clor este egal cu 1 mEq), în celule – 2 mEq/l, eliminarea zilnică a clorului cu urina – 8–16 g. Acest indice depinde de regimul de alimentație, componența mediului intern al organismului, modificările echilibrului acido-bazic, de funcțiile rinichilor. Clorizii împreună cu sodiul joacă un rol important în menținerea și reglarea osmolarității lichidelor organismului. Deoarece clorul (ca și sodiul, apa) are masă moleculară mică și nu este legat cu proteinele, acesta se filtrează liber în glomeruli și apoi se reabsoarbe (cca 99%); în normă clorul nu se secretă în tubi. Reabsorbția clorului are loc atât pasiv (difuzia paracelulară), cât și activ (difuzia transcelulară). Trebuie de menționat că reabsorbția clorului direct sau indirect este legată de reabsorbția sodiului. Pasajul ionilor de clor prin membrana luminală creează concentrații înalte de clor, ceea ce asigură mișcarea clorului după gradientul concentrației din celulă prin membrana bazolaterală. Transportorii specifici din membrana luminală îndeplinesc referitor la clor același rol ca și pompele $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-aza}$ referitor la sodiu.

Mineralocorticoizii (aldosteronul, dezoxicorticosteronul), micșorând eliminarea cationului de sodiu, nu micșorează concomitent pierderea clorului. În mod asemănător acționează și glucocorticoizii. Antagoniștii aldosteronului (aldactonul) într-o măsură mai mică inhibă reabsorbția cationului de sodiu

decât anionul de clor; sodiul se elimină intens cu urina în formă de clorizi și bicarbonați, conducând la alcalinizarea urinei și la acidularea plasmei.

În plasma sanguină ionii clorului sunt capabili să se schimbe cu ionii bicarbonatului, ce ies din eritrocite la scăderea pH-ului sângelui. În eritrocite se formează KCl, ce contribuie la compensarea devierilor EAB. Schimbul rapid al ionilor de clor și bicarbonat este asigurat de către permeabilitatea înaltă a membranelor eritrocitelor pentru anioni.

Hipercloremia reprezintă creșterea conținutului de clorizi în plasma sanguină peste 144 mEq/l. Excesul clorizilor în organism apare în:

- 1) consumul alimentar excesiv al clorurii de sodiu;
- 2) glomerulonefrita acută;
- 3) obturarea căilor urinare;
- 4) insuficiența circulatorie cronică;
- 5) cașexia hipofizară;
- 6) hiperventilația îndelungată (alcaloza gazoasă).

Mecanismele de bază ale hipercloremie sunt:

1) micșorarea excreției clorizilor (sau starea când aportul depășește eliminarea, de exemplu, în insuficiența renală) – hipercloremie absolută.

2) redistribuirea ionilor în organism în caz de deshidratare (îndeosebi deshidratarea hiperosmolară).

În alcaloza gazoasă ieșirea din eritrocite a ionilor de clor, care înlocuiesc sodiul din bicarbonați (cu formarea dioxidului de carbon) prezintă unul din mecanismele compensatorii importante, ce împiedică alcalinizarea sângelui. Simultan crește eliminarea bicarbonaților cu urină. În același timp în acidoza negazoasă ionii de hidrogen se transferă în celulă în schimbul ionilor de potasiu, iar bicarbonații plasmei parțial se substituie cu ionii de clor. Aceasta conduce la creșterea presiunii osmotice a lichidului extracelular, se dezvoltă hiperhidratarea extracelulară.

Hipocloremia reprezintă micșorarea nivelului clorizilor în plasma sanguină mai jos de 96 mmol/l. Cauzele principale sunt:

- 1) dieta fără sare;
- 2) diareea de lungă durată;
- 3) voma frecventă;
- 4) poliuria;
- 5) transpirația abundentă;
- 6) ocluzia intestinală acută;
- 7) pancreatita acută;
- 8) hipoparatiroidismul.

Mecanismele hipocloremiei și manifestările ei sunt determinate de tulburările concomitente ale EAB și modificările în sectoarele hidrice ale organismului. La pierderi însemnate ale conținutului gastric se dezvoltă alcaloza hipocloremică, asociată cu hipokaliemie, de rând cu deshidratarea gravă a organismului. Pierderile excesive de clorizi cu urina contribuie la micșorarea osmolarității lichidului extracelular, dezvoltării deshidratării hiposmolare.

21. Dishomeostaziile hidrice

Conținutul sumar de apă în organismul omului matur constituie cca 63% din masa corporală. Conținutul relativ al apei în diferite organe și țesuturi variază pe scară destul de largă, fapt determinat de rata masei generale a corpului, revenită organului concret.

În normă, homeostazia hidrică în organism e asigurată de echilibrul dintre aportul și deperdiția apei. În condițiile de climă temperată, de alimentare și ținută vestimentară obișnuite omul consumă nictemeral cca 2,5 l de apă. O jumătate din acest volum se ingerează prin băuturi, iar restul constituie apa din componența alimentelor și așa-numita "apă metabolică", ce se formează în procesul scindării nutrimenților (oxidarea a 100 g de proteine e

însoțită de eliberarea a 41 ml de apă, 100 g glucide – 55 ml de apă, 100 g lipide – 107 ml de apă). În medie, volumul apei metabolice constituie cca 300 ml/24 h).

Eliminarea apei din organism se efectuează prin rinichi, intestin, plămâni și piele. În medie pierderile nictemerale de apă constituie 1,4 l cu urina, 100 ml cu fecalele și cca 1000 ml în formă de vapori de pe suprafața pielii și de pe alveolele pulmonare. La copii eliminarea apei are loc în special prin deperdiția masivă de lichid prin piele și prin evaporarea de pe suprafața alveolară. Pierderea de apă prin respirație la copii constituie 1,3 g/kg corp/h, în timp ce la adulți – 0,5 g/kg corp/h. Aceasta se explică prin faptul că la copii suprafața relativă a corpului este mai mare, pe când rinichii sunt încă funcțional relativ nematurizați (capacitatea de filtrare mică). Astfel, circulația nictemerală a apei la omul matur constituie în medie cca 3–4% din masa sa corporală, în timp ce la nou-născut această valoare e mult mai mare – cca 10%.

Necesitățile nictemerale minime de apă ale omului constituie cca 1500 ml. Din aceștia 500 ml de apă sunt necesari pentru evacuarea reziduurilor prin rinichi și nu mai puțin de 900 ml nictemeral se vor elimina inevitabil prin transpirație. Dat fiind faptul că la nou-născuți circulația hidrică este mult mai intensă, bilanțul hidric la ei se perturbă foarte lesne. De menționat că la sistarea completă a aportului de apă în organism și substanțe nutritive (inaniție absolută) la un om sănătos apare un deficit nictemeral de apă de 700 ml. Aceasta se întâmplă din cauza pierderilor indispensabile, volumul cărora nu poate fi redus mai jos de limitele incompatibile cu viața – pierderile prin transpirația insesizabilă, evaporarea de pe suprafața alveolelor pulmonare și diureza minimă. Astfel, eliminarea substanțelor osmotice active cu urina este limitată de capacitatea de concentrație maximă a rinichilor, care constituie cca 1200–1400 mosm/l. Din această cauză deșeurile metabolice, care se formează perpetuu pot fi eliminate doar cu cel puțin 500 ml de urină în 24 de ore – volumul diurezei compatibil cu viața.

La omul matur cu masa corporală de 70 kg rezervele mobile de apă ating 14 l (pe când necesitatea medie nictemerală e de 2 l), iar la copilul cu masa corporală de 7 kg – cca 1,4 l (necesitatea aportului hidric nictemeral fiind de 0,7 l). Totalitatea lichidului aflat în organism poate fi repartizată convențional pe sectoare sau compartimente. Distingem două spații lichidiene mai importante ale organismului: lichidul intracelular și lichidul extracelular. La rândul său, lichidul extracelular se subdivizează precum urmează: 1) lichidul intercelular sau interstițial; acesta constituie cca 16% din masa corporală (sau 3/4 din volumul total de apă din organism) și se află în schimb continuu cu plasma, astfel încât în 24 h din vase în țesuturi tranzitează cca 20 l de lichid împreună cu substanțele dizolvate în el și aceeași cantitate revine în patul vascular, inclusiv 2 l prin vasele limfatice; 2) lichidul intravascular sau lichidul plasmii sanguine (conținutul celulelor sanguine face parte din lichidul intracelular); lui îi revin 4,5% din masa corporală, din care apa pură constituie 93% din volumul plasmii; 3) lichidele transcelulare (lichidul cefalo-rahidian – LCR, lichidul lacrimal, peri-/endolimfa și lichidele din cavitățile corpului și din tractul gastrointestinal).

După forma de asociere a apei în organism distingem 3 stări:

1) apa liberă sau mobilă, care constituie baza lichidului intracelular, a sângelui, limfei și lichidului interstițial;

2) apa asociată în complex cu coloizii hidrofilii – atât cea legată cu micellele, precum și cea dispusă în spațiile intermicelare;

3) apa constituțională, ce intră în structura moleculelor proteinelor, lipidelor și glucidelor.

Compoziția lichidelor intracelulare, intercelulare, plasmii sanguine și limfei, din ducturile glandelor și din tractul gastrointestinal. Astfel, lichidele celulare conțin mai mulți ioni de potasiu, magneziu, fosfați, iar lichidele extracelulare – ioni de sodiu, clor, calciu, bicarbonați. Conținutul de proteine în celule depășește cu mult concentrația lor în lichidul interstițial.

Lichidele din sectoarele hidrice se află în permanentă circulație, astfel că între sectoarele hidrice ale organismului există un echilibru dinamic. Circulația transsectorială a apei se supune anumitor legități: 1) translocația hidrică între sectoare este predominant un proces pasiv, care se efectuează prin filtrare și osmoză (în volum mai mic prin penetrație transcelulară – pinocitoză și exocitoză), pe când circulația electroliților (mai ales între sectoarele extracelulare și intracelulare) depinde de transportul lor activ (canale și pompe ionice) prin membranele celulare și în măsură mai mică de difuzia pasivă; 2) circulația lichidului și substanțelor din sectorul intravascular și spațiul interstițial și în sens opus se produce prin membrana bazală capilară semipermeabilă și este determinată de coraportul presiunii hidrostatice și celei coloidal-osmotice ale sângelui din capilare și a lichidului interstițial; 3) circulația apei și substanțelor dizolvate în el între spațiul interstițial și sectorul intracelular se produce prin membrana celulară, care posedă o permeabilitate selectivă determinată de activitatea canalelor și pompelor ionice.

21.1. Modificările volumului lichidului intracelular și extracelular

Toate perturbările metabolismului hidric sunt cadrate în termenul "dishidrie". Majorarea volumului sumar de apă în organism se definește ca hiperhidratare, iar micșorarea – hipodeshidratare. În funcție de concentrația electroliților în lichidele organismului (și respectiv osmolaritatea acestora) atât hiperhidratarea, cât și deshidratarea au următoarele variante patogenetice:

1) cu păstrarea osmolarității normale a lichidelor în organism (hiperhidratare și deshidratare izotonică sau izoosmolară);

2) cu micșorarea osmolarității lichidelor (hiperhidratare și deshidratare hipotonică sau hipoosmolară);

3) cu creșterea osmolarității lichidelor (hiperhidratare și deshidratare hipertonică sau hiperosmolară).

Datorită circulației perpetue a lichidelor între sectoarele lichidiene orice dishidrie (indiferent de faptul din ce sector este inițiată) în final interesează toate compartimentele (intracelular, interstițial, intravascular) și doar în scop cognitiv se pot delimita dishidriile din fiecare compartiment. Dereglările echilibrului hidric separat în unele compartimente ale organismului pot fi doar temporare și durează până la echilibrarea cu alte compartimente. Mai mult, sunt posibile combinații de dishidrii, de exemplu, hiperhidratare hiperosmolară extracelulară cu deshidratare hiperosmolară intracelulară.

21.1.1. Hiperhidratarea

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

Hiperhidratare izoosmolară. Cauzele generale ale majorării conținutului de lichid pe fundalul păstrării presiunii osmotice sunt aportul crescut sau eliminarea redusă din organism a lichidelor izoosmolare:

- 1) infuzarea unor cantități masive de soluții izotonice (în condiții experimentale sau la bolnavi în perioada postoperatorie);
- 2) retenția de lichide în organism în patologia sistemului cardiovascular, rinichilor;
- 3) corecția neadecvată a perturbărilor hidroelectrolitice (de exemplu, administrarea excesivă de soluții izotonice).

Hiperhidratarea izotonică nu este însoțită de redistribuția lichidului între sectoarele intra- și extracelular ale organismului, deoarece osmolaritatea lor nu este modificată, iar sporirea volumului de apă în organism se face pe contul lichidului extracelular (interstițial și intravascular), în timp ce volumul lichidului intracelular nu se modifică.

Hiperhidratarea izoosmolară se manifestă prin mărirea volumului sângelui circulant de pe urma creșterii volumului de plasmă – hipervolemie oligocitemică (hemodiluție), crește tensiunea arterială sistemică, sporirea returnului venos spre cord, tahicardia. Ca rezultat al hemodiluției scade hematocritul și concentrația proteinelor plasmatic, mai ales a albuminelor (hipoproteinemia relativă, hiponochia). Caracteristice sunt edemele periferice, acumulările lichidiene în cavitățile corpului (ascită, hidrotorax, hidropericard), e posibil edemul pulmonar acut. Patogenia edemelor și hidropiziei este consecința creșterii presiunii hidrostatice a sângelui și hiponochia, intensificarea filtrării în sectorul metabolic al microcirculației.

Hiperhidratarea hipoosmolară reprezintă o acumulare excesivă de apă fără retenția proporțională a electroliților. Osmolaritatea mediilor lichide în acest cadru se reduce sub 300 mosm/l. O astfel de stare în unele cazuri e descrisă ca fiind "intoxicație hidrică".

Cauzele hiperhidratării hipoosmolare sunt:

- 1) consumul excesiv de apă ce nu conține săruri (de exemplu, recuperarea pierderilor de soluții prin transpirație, vomă, diaree cu apă potabilă fără săruri);
- 2) secreția excesivă de hormon antidiuretic (ADH) cu intensificarea reabsorbției canaliculare și reținerea apei în organism (de exemplu, hipersecreția ereditară a ADH – sindromul Parhon);

3) infuzia unor cantități masive de soluție izotonică de glucoză (de 5%), care este rapid asimilată de celule și transformată în glicogen, care are activitate osmotică minoră, soluțiile infuzate devenind hipoosmolare;

4) afecțiunile renale cu oligo- sau anurie;

5) starea postoperatorie cu sistarea diurezei;

6) administrarea excesivă de soluții asaline pentru tratarea exicozelor (de exemplu, dispepsiile la sugari);

7) clismele sau irigații intestinale abundente cu apă.

Principalul mecanism patogenic al hiperhidratării hipoosmolare îl constituie excesul de volum al lichidului extracelular însoțit de reducerea concentrației sale osmotice. Aceasta conduce la perturbarea echilibrului osmotice între spațiile lichidiene intracelular și extracelular ale organismului. Procesul demarează cu hipervolemie și hipoosmolaritate intravasculară, după ce urmează translocarea apei din patul vascular în spațiul interstițial asociată cu diluția lichidului interstițial. La rândul său diluția și hipoosmolaritatea interstițială conduce la pasajul apei în celule. În consecință crește și volumul sectorului hidric intracelular – edem intracelular, intumescența celulară, gonflarea, balonarea celulelor. Modificările descrise se produc mai ales pe seama creșterii volumului apei celulare mobile. De remarcat că modificările volumului sectorului intracelular al organismului se produc mai lent și mai târziu în raport cu modificările volumului lichidului extracelular (mai ales a plasmei sanguine). În condiții normale în astfel de cazuri sporește în mod compensator diureza hidrică. Dacă funcția excretorie a rinichilor este perturbată (de exemplu, în caz de insuficiență renală sau de secreție excesivă de ADH), consumul de apă va majora volumul de lichid hipotonic în ambele spații. Hiperhidratarea celulară poate provoca leziuni ale membranei celulare, iar în final și citoliza osmotică.

Manifestările hiperhidratării hipoosmolare se reduc la acumularea excesivă de apă în sectorul extracelular, sporește volumul sângelui circulant paralel cu hemodiluția – hipervolemie oligocitemică. Leziunile celulare osmotice ating în primul rând eritrocitele – survine hemoliza, hemoglobinemia și hemoglobinuria, ceea ce, la rândul său, duce la afectarea canaliculilor renali și la reducerea diurezei. În plasmă scade conținutul de sodiu (hiponatriemia). Se instalează o hipoproteinemie relativă, scade presiunea coloidal-osmotică a sângelui. Aceasta intensifică filtrarea lichidului din patul vascular în interstițiu cu formarea edemelor. Edemațierea creierului și intensificarea licvorigenezei conduce la hipertensiune intracraniană cu cefalee, grețuri, vomă, perturbări de conștiință (sopor, stare comatoasă).

Hiperhidratarea hiperosmolară reprezintă o hiperhidratare cu creșterea osmolarității lichidelor peste 330 mosm/l, de obicei cu bilanț pozitiv de sodiu și hipernatriemie.

Cauzele hiperhidratării hiperosmolare sunt următoarele:

1) infuzarea unor cantități importante de soluții ionice hiperosmolare (de ex., bicarbonați);

2) consumul apei de mare impus de situații extreme;

3) retenția sodiului în organism (de ex., în hiperaldosteronism primar (sindromul Conn) sau secundar.

Veriga principală patogenică a hiperhidratării hiperosmolare este mărirea volumului lichidului extracelular (hipervolemie și volumul excesiv de lichid interstițial), creșterea nivelului de sodiu în organism (hipernatriemie), care conduce la sporirea presiunii osmotice a lichidelor extracelular – intravascular și interstițial. Hiperosmolaritatea lichidului extracelular conduce la ieșirea prin osmoză a apei din celule cu instalarea deshidratării celulare – exicoză.

Manifestările hiperhidratării hiperosmolare sunt determinate de hipervolemie, hipernatriemie, hiperosmolaritate cu senzația de sete și polidipsie, deshidratare celulară. Se perturbă funcțiile sistemului cardiovascular și ale SNC (agitație, anxietate, în cazuri grave – stare comatoasă).

21.1.2. Deshidratarea

Reducerea volumului sumar de apă în organism se definește ca hipohidratare (sau deshidratare). Deshidratarea reprezintă un bilanț hidric negativ ce se instalează fie în privațiunea de apă, fie în cazurile, în care deperdițiile hidrice depășesc volumul aportului de apă în organism. În acest cadru se produce micșorarea atât a volumului hidric intracelular, cât și a celui extracelular. La fel ca și hiperhidratarea, deshidratarea poate fi izo-, hipo- sau hiperosmolară.

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

1) cu deficit absolut de apă în organism (inaniție hidrică); din cauza micșorării volumului solventului cu păstrarea substanțelor dizolvate și în plus din cauza acumulării de substanțe metabolice în acest caz se instalează deshidratarea hiperosmolară;

2) cu deficit de săruri minerale în organism în urma pierderilor concomitente de apă și electroliți, dar cu recuperarea incompletă a apei fără restabilirea sărurilor (deshidratarea hipoosmolară);

3) cu insuficiență concomitentă de apă și electroliți de pe urma pierderilor proporționale de solvent și solviți (deshidratarea izoosmolară).

Deoarece electroliții constituie și componenții sistemelor tampon, orice dishidrie este asociată și de diferite forme de dezechilibru acido-bazic: 1) deshidratare cu acidoză (în cazul deperdițiilor bicarbonaților cu conținutul intestinal în diaree, cu sucul pancreatic, cu bilă); 2) deshidratarea cu alcaloză (în cazul deperdițiilor de ioni de hidrogen cu sucul gastric în vomă); 3) deshidratarea fără modificarea pH-ului mediilor lichide ale organismului (de exemplu, privațiunea de apă).

Deshidratarea izoosmolară se caracterizează prin pierderi echivalente de apă și săruri și se întâlnește mai frecvent în deperdițiile acute și fulgurante ale sucurilor izoosmolare ale tractului gastrointestinal (diaree). În aceste cazuri se instalează un deficit echilibrat de apă și săruri. Principalul mecanism patogenetic îl constituie reducerea volumului de lichid extracelular – hipovolemie izoosmolară cu policitemie relativă (hemoconcentrația) și reducerea lichidului interstițial, însă fără de translocări de lichid celulă-interstițiu.

Etiologie. Drept cauze ale deshidratării izoosmolare servesc factorii, care provoacă pierderi de lichide izoosmolare sau care provoacă pierderi proporționale de apă și săruri:

1) stenoza a pilorului cu sechestrarea sucului gastric în stomac;

2) obstrucție intestinală superioară cu sechestrarea conținutului intestinal în porțiunile proximale ale intestinului;

3) diaree cu pierderea sucului intestinal izoosmolar (dizenterie bacteriană acută, holeră, enterocolite);

4) plasmoragie în traumatisme mecanice extinse, combustii masive).

Patogenie. În deshidratarea izoosmolară rapidă deperdiția apei interesează în fond spațiul extracelular și intravascular (plasma sanguină). De exemplu, în diareile profuze însoțite de deperdiția unor cantități masive de lichide prin intestin (holeră, dizenterie bacteriană acută), precum și în obstrucția intestinală înaltă, se pierde o cantitate echivalentă de săruri și apă. În consecință, se instalează hipovolemia policitemică cu creșterea hematocritului și a vâscozității sângelui, a rezistenței

periferice a hemocirculației, ceea ce are impact nefavorabil asupra circulației sanguine. Aceste dereglări sunt însoțite inevitabil de perturbări în bilanțul electrolic. Astfel, în voma incoercibilă (de exemplu, la gravide) organismul poate să piardă noctemeral până la 15% din cantitatea totală de sodiu și până la 28% – de clor, ceea ce agravează tulburările funcționale din organism prin hiponatremie și hipocloremie. În hemoragiile grave hipovolemia este compensată de tranziția lichidului interstițial în patul vascular (de la 750 la 1000 ml/24h). De remarcat că tulburările funcțiilor organelor și sistemelor în cazul deshidratării izoosmolare se manifestă mai rapid și evoluează mai grav decât în deshidratarea hiperosmolară.

În cadrul deshidratării lente scade proporțional volumul tuturor sectoarelor hidrice ale organismului, mecanismele compensatorii asigură o adaptare mai durabilă a organismului la deperdițiile de lichid.

Manifestările deshidratării izoosmolare se exprimă prin tulburări de hemodinamică condiționate de hipovolemie și hemoconcentrație – se reduce volumul de sânge circulant, returul venos spre cord, volumul sistolic și debitul cardiac, scade presiunea arterială și cea venoasă centrală, survin dereglări hemocirculatorii cu hipoperfuzie în creier, cord, rinichi, ficat cu manifestările funcționale respective – se dereglează activitatea SNC, avansează apatia, adinamia, în cazuri grave se ajunge până la stare comatoasă, scade filtrarea renală până la anurie și insuficiență renală, ischemia miocardului, a ficatului. Aceste devieri condiționează pericolul instalării insuficienței poliorganice.

Deshidratarea izoosmolară la copii are anumite particularități. Astfel, în afecțiunile gastrointestinale la copii de asemenea se instalează preponderent deshidratare izoosmolară de diferit grad, manifestările clinice ale cărora depind de severitatea deshidratării: 1) deperdițiile de apă sub 5% din masa corpului copilului nu conduc la manifestări clinice; 2) deperdiția de apă de 10% din masa corporală provoacă semne manifeste apar semne manifeste; 3) deperdițiile de apă de 15% din masa corpului provoacă deshidratare gravă.

Dintre condițiile ce favorizează deshidratarea la copiii de primă vârstă fac parte:

- 1) intensitatea mai mare a proceselor metabolice în raport cu cei maturi;
- 2) capacitatea redusă a reacțiilor de protecție și adaptare ale sistemului neuro-endocrin;
- 3) capacitatea redusă a organismului copilului de a menține sărurile în deshidratare;
- 4) absența senzației de sete la copiii de primă vârstă;
- 5) deperdițiile importante de apă prin piele și plămâni;
- 6) suprafața relativ mare a corpului raportată la o unitate ponderală;
- 7) capacitatea mică de concentrare a rinichilor;
- 8) perturbarea funcției suprarenalelor (uneori cu instalarea insuficienței suprarenale), întâlnită frecvent la copiii bolnavi.

Particularitățile patogeniei deshidratării la copii sunt determinate de faptul că la ei lichidul extracelular pierdut nu este substituit de translocația apei din celule, deoarece la copiii de primă vârstă volumul sectorului extracelular este relativ mai mare decât la adulți. Din această cauză la copii foarte repede se instalează anhidremia și hipovolemia, volumul de sânge circulant se reduce cu peste 30%, slăbește activitatea cardiacă, încetinește considerabil viteza circulației sanguine, sporește diferența arterio-venoasă de oxigen, se instalează hipoxia cu tulburări tipice ale metabolismului.

Deshidratarea hipoosmolară reprezintă deshidratarea cu micșorarea osmolarității lichidelor rămase și se instalează în cazurile, în care deperdițiile din organism ale

electroliților depășesc pierderile de apă sau la tratamentul incorect al deshidratărilor izoosmolare, când recuperarea lichidului se face fără de recuperarea sărurilor .

Cauzele deshidratării hipoosmolare sunt:

- 1) pierderea excesivă de săruri prin rinichi în diabetul salin, diureza osmotică;
- 2) poliuria în diabetul zaharat;
- 3) insuficiența suprarenalelor (boala Addison).

Patogenia deshidratării hipoosmolare constă în asociația hipovolemiei policitemice și a hipoosmolarității lichidelor extracelulare. Hipoosmolaritatea lichidului extracelular provoacă prin osmoză pasajul apei din spațiul extracelular în interiorul celulelor, cauzând edem celular. În astfel de cazuri ingerarea în organism a apei fără electroliți poate doar agrava edemul celular și respectiv starea bolnavului. Caracteristic pentru această formă este hiponatriemia, hiperkaliemia din cauza eventualelor distrucții celulare, acidoza negazoasă.

În tabloul clinic predomină simptomele de perturbări grave ale hemodinamicii, hipovolemia, hemoconcentrația, sporește vâscozitatea sângelui, se dereglează microcirculația în organe și țesuturi. Se poate instala o insuficiență extrarenală a rinichilor cu reducerea drastică a volumului de filtrare. În sânge crește nivelul de azot rezidual. Paralel apar semne de edem al encefalului (cefalee, inapetență, greață și vomă, apatie, dereglări de conștiință). Deoarece osmolaritatea sângelui este scăzută, lipsește senzația de sete.

Din cele mai importante mecanisme compensatorii ale perturbărilor metabolismului hidroelectrolitic în deshidratarea hipoosmolară fac parte: 1) hipersecreția de aldosteron, ce conduce la reabsorbția intensă a sodiului și apei în rinichi; 2) reducerea natriurezei renale.

Deshidratarea hipoosmolară poate fi observată la copiii cu mucoviscidoză, în cadrul căreia are loc deperdiția de săruri prin sudorație. La copiii de a doua vârstă deshidratarea hipoosmolară se instalează mai frecvent pe fundal de nefrite cu sindrom de deperdiții saline, la cei aflați la diete hiposaline și hipohidrice (în nefrită), în febră. Deseori în astfel de situații copiii prezintă miastenie considerabilă.

Deshidratarea hiperosmolară 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.

Etiologie:

- 1) reducerea ingerării perorale a apei în disfagie (stenoza tumorală a esofagului, atrezia esofagului etc.), în stările comatoase, inaniție, în afecțiunile encefalului, când bolnavii nu pot consuma apa de sine stătător;
- 2) deperdiții excesive de apă prin piele în sudorație intensă (de exemplu, în hipertermie, febră);
- 3) hiperventilație pulmonară;
- 4) poliuria îndelungată în hiposensibilitatea congenitală a epiteliului canaliculilor distali și tubulilor colectori față de ADH, diabetul insipid, nefrita și pielonefrita cronică.

Acest tip de deshidratare apare deosebit de prompt la copiii de primă vârstă, de exemplu, în cazul așa-numitului sindrom de hiperventilare, care deseori complică evoluția bolilor infecțioase. În aceste situații respirația profundă și frecventă conduce la deperdiția unei cantități mari de lichid pur (aproape fără electroliți) și, în plus, la alcaloză gazoasă drept consecință a eliminării excesive de dioxid de carbon. Organismul infantil suportă mult mai greu deshidratarea din cauza capacității minore de concentrare a rinichilor, rezervelor mici de apă (coraportul dintre rezerva de apă

mobilă și necesitatea ei nictemerală). În plus, la copii intensitatea proceselor metabolice este mult mai înaltă, deci și necesitatea în apă la fel.

Deshidratarea hipoosmolară se întâlnește de asemenea la sugari, când aceștia sunt alimentați cu amestecuri de lapte artificial. De aceasta se mai face responsabilă adipsia și capacitatea redusă a rinichilor de a evacua sărurile din organism.

Patogenie. În această formă de deshidratare crește osmolaritatea lichidului extracelular, ducând la pasajul apei din celule în interstițiu. Exicoza celulară conduce la liza celulelor cu ieșirea potasiului și hiperkaliemie consecutivă. Crește concentrația de sodiu în sânge (hipernatriemia), care poate atinge 160 mmol/l (normal cca 140 mmol/l). Indicele hematocritului sporește, precum și, relativ, concentrația de proteine în plasma sanguină. Celulele sunt sub regim acvipriv.

În diabetul insipid diureza nictemerală poate atinge 25 l de urină cu densitate relativă foarte mică (hipostenuria)). Dacă deperdițiile de lichid la astfel de bolnavi nu sunt compensate, în curs de câteva ore se instalează o deshidratare gravă cu colaps și febră; din cauza hemoconcentrației perturbările hemodinamicii sistemice și microcirculatorii evoluționează spre hipoperfuzie generalizată (șoc hipovolemic) și un eventual exit letal.

Compensarea perturbărilor hidrice se efectuează prin hipersecreția vasopresinei, iar a celor electrolitice – prin intensificarea natriurezei drept consecință a reducerii secreției aldosteronului și stimulării secreției de peptid natriuretic atrial.

Manifestări. Deshidratarea hiperosmolară se caracterizează prin instalarea unei polidipsii irezistibile, precum și prin semne pregnante de excitare a SNC – anxietate, în unele cazuri – stări crepusculare; în cazuri grave se poate insidia o stare comatoasă. Se constată uscăciunea pielii și mucoaselor (xerodermie, xeroglosie și xerostomie), dispare turgorul pielii, scade tonusul globilor oculari, apare hipertermia, se perturbă funcțiile sistemului cardio-vascular (tahicardie, hipovolemie, hipotonie arterială, aritmii cardiace), scade debitul sanguin al rinichilor, ceea ce conduce la hiperazotemie, acidoză gravă, uneori – la insuficiență renală.

Severitatea manifestărilor în deshidratarea hiperosmolară este funcție directă a gradului de deshidratare: 1) deshidratarea ușoară se constată la deficitul de apă, care nu depășește 2,5% din masa corporală (în medie – 1,5% l apă); deja la acest grad apare senzația de sete; 2) deshidratarea moderată se constată la deficitul de apă de 4–4,5 l și se manifestă prin polidipsie, xerostomie, disfagie, astenie, oligurie; 3) deshidratarea gravă se instalează la deficitul de apă de 5–10 l (sau 7–14% din masa corporală) și se traduce prin dereglarea activității psihice, psihoze; pronosticul vital este sever.

22. Dishomeostaziile acido-bazice

Decurgerea normală a proceselor metabolice în organism e posibilă numai în condițiile homeostaziei biochimice a mediilor lichide. Procesele catabolice permanente și eliminarea continuă din celule în sânge a produșilor catabolici acizi și bazici, care perturbă reacția mediului dictează necesitatea menținerii homeostaziei acido-bazice în lichidele organismului. Noțiunea de “echilibru acido-bazic” (EAB) presupune raportul cantitativ dintre masele ionilor de hidrogen (H^+) și hidroxil (OH^-). Acest raport prezintă reacția activă a mediului. În organism se formează permanent atât acizi organici, cât și anorganici (acizi nevolatili sau fixați – sulfuric, fosforic, lactic, β -oxibutiric etc). Anionii plasmatici (clor, fosfați, bicarbonat) au proprietăți alcaline. Substanțele care în același timp posedă proprietăți atât acide cât și alcaline se numesc “amfoliți”.

Reacția activă a mediilor este caracterizată prin indicele “pH” (engl. “power hydrogen” – puterea hidrogenului). pH-ul reprezintă logaritmul zecimal negativ al concentrației ionilor de hidrogen ($-\log I/H^+$). Soluțiile cu concentrația ionilor de H^+ de 10^{-7} mol (pH egal cu 7,0) sunt neutre, cu concentrația mai mare de 10^{-7} (pH mai mic de 7) – acide, iar cu concentrația mai mică de 10^{-7} (pH mai mare de 7) – alcaline. La un om sănătos valoarea pH-ului în sânge constituie 7,35–7,45, astfel reacția sângelui este slab alcalină. Aceasta corespunde concentrației de 40 mmol/l ioni de H^+ . În condițiile normale sursa principală de ioni de H^+ în organism sunt procesele de oxidare. În procesele metabolice zilnic se formează 15000–20000 mmol de CO_2 , care este eliminat în sânge. În capilarele circulației mari are loc formarea ionilor de H^+ ca rezultat al următoarei reacții:



În sângele circulației pulmonare are loc reacția reversă cu resintează de acid carbonic, care se descompune în apă și dioxidul de carbon exhalat prin plămâni.

Menținerea EAB în organism e asigurată de echilibrul dinamic dintre formarea (și aportul exogen) ionilor de H^+ și eliminarea din organism a acestora. Sursele de ioni de hidrogen sunt 1) disocierea H_2CO_3 în capilarele circuitului mare, 2) formarea acizilor nevolatili în urma metabolismului; 3) predominarea relativă a ionilor de H^+ din cauza pierderii bicarbonaților cu conținutul intestinal (diareea) sau ca rezultat al eliminării excesive a lor cu urina (afecțiuni renale).

Micșorarea conținutului ionilor de H^+ este rezultatul recuplării cu HCO_3^- și formarea de H_2CO_3 , care se descompune rapid până la H_2O și CO_2 . Ionii de H^+ se mai pierd cu acidul clorhidric (în voma incoercibilă) și prin rinichi (acido- și amoniogeneza).

Surplusul de acizi și baze în organism este neutralizat prin conversie metabolică. Astfel, o cantitate mare de acid lactic se oxidează până la CO_2 și H_2O sau se folosește în procesul glicogenogenezei. Acidul sulfuric, care se formează la oxidarea unor aminoacizi, formează compuși cu substanțele organice și se elimină cu urina sub formă de sulfatați neutri.

Devierile reacției active a spațiilor lichidiene ale organismului sunt preîntâmpinate la fel și datorită acțiunii sistemelor tampon (Van Slyke) din lichidele extra- și intracelulare. Sistemul tampon prezintă substanțe capabile de a preveni modificările pH-ului mediului la acțiunea acizilor sau bazelor. Proprietăți remarcabile de tampon posedă cuplurile de substanțe, care constau din: 1) acid slab și sare alcalină puternică (de exemplu, acidul carbonic și NaHCO_3^-); 2) bază slabă și sare acidă puternică (de exemplu, cu anionul de Cl^-). Mecanismul de acțiune a sistemelor tampon se bazează pe proprietățile acestora de a neutraliza soluțiile acizilor puternici cu formarea acidului slab (de exemplu, H_2CO_3). Baza puternică se neutralizează de către acidul sistemului tampon.

În sânge sunt prezente următoarele sisteme tampon:

1) bicarbonat; 2) fosfat; 3) proteic și 4) hemoglobinic.

Primele trei sisteme (în special bicarbonatul) au un rol important în plasma sângelui; sistemul hemoglobinic (cu capacitatea cea mai mare) acționează în eritrocite. Sistemele tampon proteic și fosfat sunt prezente și în celule.

Sistemul tampon bicarbonat constă din acidul slab (H_2CO_3) și sarea anionului (bicarbonat de sodiu – NaHCO_3^-). Raportul dintre H_2CO_3 și NaHCO_3^- în plasmă în condiții normale este egal aproximativ cu 1:20, ceea ce are o mare importanță în menținerea pH-ului. În plasmă predomină NaHCO_3^- , în celule – sarea de potasiu. Ionul eliberat din sare inhibă disocierea H_2CO_3 , ceea ce împiedică acumularea ionilor de H^+ în plasmă. De exemplu, în cazul insuficienței respirației externe $p\text{CO}_2$ în sânge se mărește, ceea ce contribuie la micșorarea pH-ului. Această deviere este compensată prin mărirea conținutului HCO_3^- și, prin urmare, prin fixarea surplusului ionilor de H^+ . Astfel are loc normalizarea pH-ului sângelui. La acumularea cantităților excesive de produși metabolici acizi are loc neutralizarea rapidă a lor de către partea alcalină a sistemului tampon. Ca rezultat surplusul de H_2CO_3 intră în eritrocite, unde în prezența carboanhidrazei se descompune până la H_2O și CO_2 . CO_2 difundează în plasmă și servește ca stimul al centrului respirator; surplusul lui se înlătură prin plămâni. În cazul surplusului bazelor, ionii de OH^- se cupleză cu H_2CO_3 și în locul bazei puternice (OH^-) se formează apa și o bază mai slabă (HCO_3^-). Surplusul de HCO_3^- se elimină prin rinichi în formă de bicarbonați. Important este faptul că $p\text{CO}_2$ în sânge este reglat prin respirația externă, iar concentrația bicarbonatului în plasmă – de către rinichi. Trebuie de menționat că sistemul tampon bicarbonat este unul din cele mai mobile și mai rentabile sisteme pentru organism.

Sistemul tampon fosfat prezintă un amestec de săruri mono- și bivalente ale acidului fosforic (H_3PO_4), care au proprietăți acide și alcaline de diferit grad:

1) fosfatul de sodiu monovalent (NaH_2PO_4) are proprietăți acide, iar la disociere formează H_2PO_4^- , care este capabil să elibereze ionul de H^+ ;

2) fosfatul de sodiu bivalent (Na_2HPO_4) are proprietăți bazice, iar la disociere formează HPO_4^{2-} , care poate lega ionul de H^+ . La un pH aproape de 7,4 raportul fosfaților acizi și bazici în plasmă este egal cu 1:4. Acțiunea tampon a acestui sistem constă în fixarea ionilor de H^+ de către sarea bivalentă, care apoi devine acidă. În surplusul de baze componența acidă a sistemului tampon fosforic se transformă în sare alcalină: $\text{NaOH} + \text{NaH}_2\text{PO}_4 \rightarrow \text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{H}_2\text{O}$. Cantitatea fosfaților în plasmă este mult mai mică decât a bicarbonaților, respectiv și importanța lor în neutralizarea acizilor și bazelor plasmatică este mai mică. Sistemul fosfat are o mare importanță în celule și în procesul de eliminare al ionilor de H^+ de către rinichi. Astfel, pe măsura pasajului urinei primare prin tubii renali eliminarea fosfaților monovalenți se mărește. Din această cauză raportul $\text{NaH}_2\text{PO}_4 / \text{Na}_2\text{HPO}_4$ în tubii renali proximali constituie 9:1, iar în cei distali – 50:1.

Sistemul tampon proteic constă din proteine plasmatică amfolite, de exemplu H-proteină /K-proteinat și H-proteină/Na-proteinat. În mediul acid amfolitul leagă ionii de H^+ , iar în cel bazic disociază eliberând ionii de H^+ .

Sistemul tampon hemoglobinic posedă cea mai mare capacitate. În normă acestui sistem îi revine 75% din capacitatea totală a sistemelor tampon sanguine. Hemoglobina ca și alte proteine este un amfolit și poate exista în sânge în două forme: redusă (Hb) și oxidată (HbO_2). Astfel, HbO_2 ca acid este de 80 de ori mai puternică decât hemoglobina redusă. Oxihemoglobina are capacitatea de a ceda ionii de hidrogen și de a asocia în schimb ionii de potasiu din eritrocit, ceea ce compensează devierile EAB. În capilarele circuitului mare la disociere HbO_2 se transformă în hemoglobină redusă și fixează ionii de H^+ în eritrocit. Aciditatea plasmei nu se modifică semnificativ. La trecerea sângelui prin capilarele pulmonare toate procesele se produc în sens invers: hemoglobina asociază oxigenul și eliberează ionii de H^+ .

O importanță deosebită în menținerea EAB în organism are schimbul ionilor dintre mediile lichidiene, celule și matricea neorganică a scheletului osos. Calciul și sodiul din oase la fel pot fi substituiți cu ioni de hidrogen în cazul creșterii concentrației acestora în sânge.

Echilibrul acido-bazic este menținut și de activitatea organelor interne.

Ficatul participă la reglarea EAB prin următoarele reacții:

- 1) conversia acizilor organici, formați în procesele metabolice în produse intermediare și finale (de exemplu, legarea acidului benzoic cu glicocolul);
- 2) transformarea acidului lactic în glicogen; acest proces este deosebit de important la efortul fizic însoțit de acumularea în surplus de lactat;
- 3) neutralizarea și eliminarea cu bila a acizilor neorganici, de exemplu o parte din ei sunt neutralizați de amoniacul, care se formează în procesul de dezaminare a aminoacizilor.

Plămânii permanent înlătură din sânge H_2CO_3 sub formă de CO_2 . Mărirea pCO_2 în sângele arterial de la 40 mm Hg până la 50 mm Hg intensifică ventilația pulmonară de 4 ori. Centrul respirator este stimulat și de scăderea pH-ului sanguin.

Rinichii reglează concentrația bicarbonatului în sânge și elimină acizii nevolatili, care se formează în organism sau pătrund din exterior. Normal, în procesul reacțiilor metabolice se formează acizi puternici (preponderent H_2SO_4 și H_3PO_4). Eliminarea acestor acizi din organism are loc mai lent și numai prin rinichi. Excreția acizilor cu urina predomină asupra excreției bazelor, ceea ce face ca urina să aibă reacție acidă (pH = 5,3-6,5). Concentrația ionilor de H^+ în urină este aproximativ de 800 ori mai mare decât în sânge.

La un conținut excesiv de acizi se implică un mecanism renal important – *amoniogeneza*. Sărurile de amoniu se formează din amoniac, a cărui sursă o prezintă aminoacizii: glutamina (60%), asparagina, alanina, histidina, leucina etc. Reacția se finalizează cu formarea ionilor de NH_4^+ și HCO_3^- din glutamină. În continuare amoniul este secretat activ în lumenul tubilor renali (prin Na^+ , NH_4^+ antiport), sodiul pătrunde în celulele epitelului tubilor proximali, iar bicarbonatul este transferat conform gradientului de concentrație. Rezultatul final al acestor reacții constă în transformarea filtratului plasmatic slab alcalin (urina primară), în urina definitivă acidă și reîntoarcerea în sânge a ionilor de bicarbonat și sodiu. Acizii liberi (H_2SO_4 , H_3PO_4 , HCl etc) nu se elimină cu urina, deoarece aceasta ar afecta epitelul tubilor renali (la un pH al urinei mai mic de 4,5).

Un alt mecanism de reglare a EAB de către rinichi este *acidogeneza*, care constă în secreția activă de către epitelul tubilor distali și celor colectori ai ionilor de H^+ în urina primară prin participarea carboanhidrazei. Datorită acestui mecanism în sânge trece bicarbonatul format *de novo* ("reabsorbția" bicarbonatului"). Un rol important în mecanismele renale de menținere a EAB are *schimbul lui Berliner* (schimbul sodiului din urina primară cu potasiul secretat). Astfel, sodiul se reabsoarbe și aprovizionează menținerea rezervelor alcaline a plasmii sanguine, iar cu urina se elimină sărurile de potasiu.

Concentrația H^+ în sânge este parțial menținută și prin funcția secretorie a *glandelor stomacale și intestinale*. Celulele parietale ale mucoasei stomacului secretă acidul clorhidric foarte concentrat. Astfel, din sânge în cavitatea stomacului sunt eliminați ionii de Cl^- în schimbul bicarbonatului, iar ionii H^+ se formează în mucoasa gastrică sub influența carboanhidrazei. Glandele mucoasei intestinale secretă suc alcalin, bogat în bicarbonați, iar plasma concomitent se îmbogățește cu ioni de H^+ . Pierderile ionilor de H^+ cu sucul gastric (în voma) sau a ionilor de HCO_3^- cu sucul intestinal (în diaree) conduce la devierea EAB respectiv spre alcaloză – exces de baze, sau acidoză – exces de H^+ .

În organism există o consecutivitate a mecanismelor de compensare în caz de deviere a EAB. În primul rând se activează procesele de diluție a acizilor și bazelor, precum și reacția urgentă a sistemelor tampon plasmatic și celulare. Mai târziu se implică atât mecanismul respirator de compensare (modificarea ventilației pulmonare), cât și cele din partea tractului gastro-intestinal, ficatului și rinichilor. Rezultatul acestor procese constă în reinstalarea reacției active normale a plasmii, a concentrației de HCO_3^- și a altor ioni în sânge.

Echilibrul acido-bazic în organism se caracterizează prin următorii parametri:

1) *pH actual (real)* – valoarea pH-ului sângelui arterial, determinată la temperatura 38°C, în condiții anoxice, egal în normă cu 7,37–7,45;

2) *pCO₂ actuală (reală)* – presiunea CO_2 în sângele arterial în normă egală cu 40–45 mm Hg;

3) *pO₂* – presiunea oxigenului în sânge egală în normă cu 83–108 mm Hg;

4) *AB – Actual Bicarbonate (bicarbonatul actual sau real)* – concentrația bicarbonatului în plasma sângelui arterial egală în normă cu 24,6–28,6 mmol/l;

5) *SB – Standard Bicarbonate (bicarbonatul standard)* – conținutul bicarbonaților în plasma sângelui la saturarea completă cu oxigen, la pCO_2 egală cu 40 mm Hg și $pO_2 \geq 100$ mm Hg, la temperatura 38°C; în normă este egal cu 22,5–26,9 mmol/l;

6) *BB – Buffer Base (bazele tampon)* – suma anionilor esențiali ai sistemelor tampon (bicarbonați și proteine) din sângele integru (mmol/l) determinată prin titrare până la pH-ul izoelectric al proteinelor la $pCO_2 = 0$; se determină în sângele capilar sau se calculează prin aplicarea nomogramei. Această mărime nu se modifică în cazul devierilor pO_2 . În normă în sângele arterial *BB* constituie cca 48 mmol/l. După nivelul lui pot fi apreciate devierile EBA cauzate de mărirea sau micșorarea conținutului acizilor nevolatili (acidoză sau alcaloză negazoasă);

7) *BE – Base Excess (surplusul bazelor tampon)* – diferența dintre conținutul normal de baze tampon (în sânge integru la temperatura 37°C, pH-ul = 7,4 și $pCO_2 = 40$ mmHg) și conținutul real de baze tampon (*BB*) exprimată în mmol/l. Această diferență poate fi pozitivă sau negativă. În normă este egală cu 0. Valorile pozitive atestă deficitul relativ al acizilor nevolatili sau pierderea ionilor de H^+ (alcaloză); valorile negative atestă surplusul relativ al acizilor nevolatili sau acumularea ionilor de H^+ (acidoză);

8) *conținutul total al acidului carbonic în sânge* – concentrația generală în sânge a acidului carbonic, care constă din fracția ionizată (ionii de bicarbonat, carbat) și neionizată (acid carbonic, CO_2 anhidric, dizolvat); se determină în sângele arterial și capilar prin metoda gazometrică. În normă este egală cu 24,6–28,6 mmol/l.

Tulburările EAB se subdivizează în acidoze și alcaloze.

Acidoza prezintă o dereglare tipică a EAB ce se caracterizează prin excesul absolut sau relativ de acizi în organism cu mărirea concentrației ionilor de H⁺ (pH se micșorează). *Alcaloza* este o dereglare tipică a EAB ce se caracterizează prin creșterea cantității absolute sau relative a bazelor în organism cu micșorarea concentrației ionilor de H⁺ (pH crește). 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⁺ cu păstrarea statutului electroneutral al soluției (echilibrului cationilor și anionilor).

Clasificarea acidozelor și alcalozelor. Conform gradului devierilor EAB deosebim alcaloze și acidoze compensate și decompensate. Devierile *compensate* sunt acele forme, în care sistemele tampon și alte mecanisme fiziologice de compensare mențin pH-ul sângelui în limita valorilor normale. La epuizarea mecanismelor compensatorii pH-ul sângelui se abate de la normă și survin tulburări decompensate ale EAB.

Conform patogeniei dereglările EAB se subdivizează în:

- 1) acidoze și alcaloze *gazoase* drept consecințe ale modificărilor respirației externe, care se caracterizează prin acumularea sau eliminarea excesivă a CO₂ (și respectiv a ionilor de hidrogen din componența H₂CO₃);
- 2) acidoze și alcaloze *negazoase*, consecință a tulburărilor metabolismului (*formele metabolice*), a pătrunderii acizilor sau bazelor exogene (*formele exogene*) sau a eliminării excesive a acestora din organism (*formele excretorii*).

22.1. Acidozele

Etiologia și patogenia acidozelor. Cauzele acidozei gazoase pot fi:

- 1) dereglarea respirației externe asociate cu hipoventilație, ce contribuie la acumularea excesivă în sânge a CO₂ (atelectazie, pneumonie, asfixie, paralizia centrului respirator etc.);
- 2) concentrația mărită de CO₂ 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) – *lactat-acidoză*;
- 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*.

Există și forme *combinat*e de acidoze (cetoacidoză + lactat-acidoză, metabolică + excretorie) și forme *mixte* (gazoasă + negazoasă) în asfixie, insuficiență cardiovasculară, șoc.

Reacțiile compensatorii. Acidoza negazoasă este una din cele mai complicate tulburări ale EAB. În procesul de compensare iau parte diferite mecanisme. Excesul acizilor se diluează de către lichidul extracelular și ca rezultat concentrația acestora se micșorează. Concomitent bazele sistemelor tampon (în special ale sistemului

plasmatic bicarbonat) neutralizează surplusul de acizi (ionii de hidrogen). Aceasta conduce la micșorarea conținutului NaHCO_3 și creșterea H_2CO_3 în plasma sanguină. Astfel, scăderea NaHCO_3 în plasmă (și micșorarea SB) este un indice principal al acestei forme de acidoză. În plasmă din eritrocite iese Cl^- ; excesul de H_2CO_3 reacționează cu NaCl formând astfel NaHCO_3 , ioni de H^+ și Cl^- , conducând la micșorarea conținutului H_2CO_3 în plasmă.

Un rol important în fixarea ionilor de H^+ are sistemul tampon proteic, care în cazul excesului de acizi disociază ca o bază slabă. Proteinele cedează ionii de Na^+ , care și fixează excesul anionilor acizi. Ionii de H^+ se transferă din plasmă în eritrocite și în celulele țesuturilor în schimbul ionilor de K^+ ; crește concentrația ionilor de K^+ în plasmă (hiperkaliemia). Surplusul ionilor de H^+ trece în țesutul osos, unde se schimbă cu Na^+ și Ca^{2+} ; în plasma sanguină se mărește conținutul cationilor - K^+ , Na^+ și Ca^{2+} . Totodată din organism se elimină H_2CO_3 : în eritrocite H_2CO_3 se descompune rapid în CO_2 și H_2O ; CO_2 stimulează centrul respirator, fapt ce conduce la hiperventilația pulmonară. Prin urmare, în compensarea acidozei negazoase rolul principal îi aparține sistemului tampon bicarbonat și hiperventilației pulmonare. Rolul rinichilor în compensarea acidozei negazoase este cu mult mai mic. Cea mai mare parte a bicarbonatului e fixată deja de ionii de H^+ , conținutul HCO_3^- în plasmă scade, crește concentrația sărurilor slab alcaline (NaCl etc.). Micșorarea pCO_2 în sânge contribuie la inhibiția proceselor dependente de acest indice în epiteliul tubilor renali (acidogenezei și reabsorbției simultane a bicarbonatului). Deoarece conținutul HCO_3^- în plasmă este micșorat, se micșorează de asemenea și concentrația bicarbonaților în urina primară; ei se reabsorb complet și practic lipsesc în urină final. Crește aciditatea titrată a urinei din cauza eliminării acizilor organici nevolatili sub formă liberă (corpi cetonici); se intensifică și excreția sărurilor de amoniu. Urina în caz de acidoză negazoasă are reacție acidă (pH-ul poate fi mai mic de 4,5). Se stimulează amoniogeneza, reducând astfel pierderile ionilor de potasiu și calciu din organism (aceștea se substituie cu cationul de NH_4^+).

În urină crește conținutul fosfaților acizi, deoarece se mărește fixarea de către sarea bivalentă a sistemului- tampon a excesului ionilor de H^+ : $\text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NaH}_2\text{PO}_4 + \text{Na}^+$

Acidoză gazoasă. Mecanismul patogenetic de bază al acestei forme constă în reținerea excesului de acid carbonic în sânge (hipercapnie) cu creșterea simultană a pCO_2 . Hipercapnia de regulă e asociată cu hipoxie și cu stimularea glicolizei anaerobe; din această cauză deseori acidoza gazoasă se complică cu cea metabolică. Mecanismul esențial de compensare a acidozei gazoase constă în activarea sistemului tampon hemoglobinic. H_2CO_3 se transformă în ioni de HCO_3^- și astfel asigură bazele din plasmă. Ionii de H^+ , care se formează în acest caz, se fixează de către sistemul tampon hemoglobinic din eritrocite. Mecanismul acestui proces este următorul: creșterea pCO_2 în plasma sanguină conduce la intensificarea pasajului CO_2 în eritrocite, unde, în prezența carboanhidrazei, se sintetizează H_2CO_3 . Concomitent se intensifică disocierea acidului carbonic: $\text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$. În eritrocite Hb redusă cedează ionii de K^+ în plasmă cu formarea de KHCO_3 . Parțial K^+ interacționează cu Cl^- formând KCl . O parte din ionii de H^+ se fixează de către sistemul tampon proteic. Toate aceste reacții se soldează cu mărirea conținutului bicarbonaților în plasmă; nivelul clorizilor scade. Creșterea bicarbonaților compensează excesul de H_2CO_3 și restabilește raportul normal $\text{NaHCO}_3 / \text{H}_2\text{CO}_3$ (20: 1).

În compensarea acidozei gazoase crește rolul rinichilor în legătură cu formarea unei cantități excesive de bicarbonați în plasmă și creșterea concentrației acestora în urina primară.

În acidoza gazoasă reabsorbția bicarbonatului în tubii renali se accelerează semnificativ sub acțiunea concentrației înalte de CO_2 în sânge, ceea ce micșorează conținutul bicarbonaților în urină cu eliminarea mărită a clorizilor. Crește moderat conținutul fosfaților acizi în urină.

Manifestările acidozei. O manifestare a acidozei severe este afectarea SNC cu apariția vertijelor, somnolenței (inițial), mai apoi a stării de sopor și comă acidotică. Starea de comă apare la un pH mai mic de 7,2.

Deregările respiratorii sunt mai exprimate în acidoza negazoasă; este caracteristică creșterea frecvenței respirației și hiperventilația consecutivă, care contribuie la micșorarea pCO_2 în sânge. Pe fundalul acumulării ionilor de hidrogen tulburările respirației progresează până la apariția respirației de tipul Kussmaul. În acidoza gazoasă creșterea pCO_2 contribuie la spasmul bronșioloanelor și secreția abundentă a glandelor bronhiale.

Deregările cardiovasculare în acidoza negazoasă se manifestă prin scăderea tonusului vaselor și apariția discordanței dintre capacitatea crescută a patului vascular și volumul relativ insuficient al sângelui circulant. Ca rezultat se micșorează returnul venos spre inimă și debitul cardiac, scade presiunea arterială sistemică. Totodată excesul de CO_2 dilată vasele encefalului, se intensifică producerea lichidului cefalorahidian, ceea ce poate conduce la creșterea tensiunii intracraniene.

În condițiile acidozei scade afinitatea hemoglobinei față de oxigen, ceea ce diminuează asocierea oxigenului la hemoglobină în capilarele pulmonare, dar facilitează disocierea oxihemoglobinei în capilarele circuitului mare. Acidoza conduce la dereglări inevitabile în echilibrul hidro-salin. În acidoză se intensifică ieșirea ionilor de K^+ din celule (inclusiv din cardiomiocite) cu hiperkaliemie. Nivelul hiperkaliemiei poate servi ca test, care relevă «gradul biochimic» de afectare a țesuturilor. Hiperkaliemia, de rând cu alți factori, inhibă activitatea cardiacă, contribuie la dereglarea activității electrice a cordului, provoacă aritmii (extrasistole, fibrilație ventriculară), micșorează contractibilitatea miocardului. Acidoza scade sensibilitatea adrenoreceptorilor, ceea ce și mai mult dereglează funcția cordului și diminuează tonusul vaselor sanguine.

Acumularea ionilor de Na^+ și Cl^- în lichidul extracelular (în schimbul bicarbonaților) contribuie la creșterea presiunii osmotice în el, la dezvoltarea edemelor (hiperhidratare extracelulară) în asociație cu deshidratarea celulelor. Pierderea ionilor de Ca din oase conduce la decalcificare și osteoporoză, iar hiper calciemia inhibă excitabilitatea neuro-musculară.

22.2. Alcalozele

Etiologia alcalozelor. Alcalozele pot fi provocate de următoarele procese:

1) eliminarea excesivă a CO_2 în dereglările respirației externe manifestate prin hiperventilație (nevroze, boala alpină etc.), hiperventilația în respirația artificială – *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 medicamentelor (bicarbonatul etc.) – *alcaloză exogenă*.

Patogenia alcalozelor. Mecanismul principal de dezvoltare a *alcalozei negazoase* constă în pierderea acizilor nevolatili de către organism sau administrarea excesivă a bazelor, care conduc la mărirea concentrației de HCO_3^- în plasmă (mărirea SB). Uneori alcaloza negazoasă se poate dezvolta la ingerarea îndelungată a apelor minerale alcaline, bicarbonatului de sodiu. În hipersecreția glucocorticoizilor apariția alcalozei e determinată de sărăcirea celulelor și a plasmăi în potasiu prin pierderea lui cu urina. Suma cationilor intracelulari în acest caz este menținută prin pătrunderea în ele a ionilor de Na^+ și H^+ ; corespunzător nivelul ionilor de H^+ în plasmă scade, pH-ul plasmăi crește.

Compensarea alcalozei negazoase are loc în special prin inhibiția centrului respirator cu hipoventilație – eliminarea CO_2 se stopează și acesta se acumulează în sânge. Drept rezultat crește concentrația de acid carbonic în plasmă, ceea ce conduce la normalizarea raportului $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$, care din nou se apropie de 1:20. Capacitățile acestui mecanism sunt limitate, deoarece foarte rapid în sânge crește pCO_2 (hipercapnie), stimulând astfel centrul respirator și intensificând ventilația pulmonară. În cazurile hipercapniei este important de a determina cauza creșterii pCO_2 – aceasta este o compensare pulmonară a alcalozei sau o creștere primară în legătură cu insuficiența respiratorie.

Cel mai important mecanism de compensare al alcalozei negazoase este cel *renal*. Bicarbonatul pentru rinichi este substanță cu prag, prin urmare în tubii renali se “reabsoarbe” doar o parte din cantitatea totală, care se filtrează în glomerul. Excesul de HCO_3^- filtrat poate fi reabsorbit doar în caz de creștere semnificativă a pCO_2 sanguin. Astfel, în alcaloza negazoasă o cantitate excesivă de HCO_3^- sub formă de NaHCO_3 se elimină cu urina.

Sistemul tampon proteic în condiții de alcaloză elimină ionii de H^+ în plasmă, în schimb fixează cationi de Na^+ din ea. O parte din cantitatea excesivă a ionilor de HCO_3^- trece în eritrocite în schimbul ionilor de Cl^- .

Mecanismul patogenic de bază al *alcalozei gazoase* constă în predominarea eliminării de H_2CO_3 asupra producerii ei. În acest caz pCO_2 în sânge se micșorează (mai puțin de 25 mm Hg), SB e micșorat, BE e normal sau negativ. Cel mai important mecanism de compensare este micșorarea excitabilității centrului respirator și ca rezultat bradipneea și acumularea de CO_2 în organism. În deficitul de H_2CO_3 din eritrocite în plasmă trec ionii de Cl^- , care substituie ionii de Na^+ din bicarbonat. În consecință concentrația plasmatică a H_2CO_3 se mărește, iar cantitatea de bicarbonat se micșorează.

În compensarea alcalozei gazoase o mare importanță au și rinichii: la micșorarea pCO_2 în sânge ca rezultat al hiperventilației se micșorează secreția ionilor de H^+ și reabsorbția bicarbonatului în rinichi – respectiv în sânge se mărește cantitatea cationilor H^+ și se micșorează cea a anionilor HCO_3^- . Excreția bicarbonatului cu urina este asociată cu eliminarea cationilor de Na^+ .

Sistemul tampon proteic de asemenea participă în compensarea alcalozei gazoase. În astfel de condiții proteinele disociază, eliberând în plasmă ionii de H^+ și concomitent fixează ionii de Na^+ , fapt ce micșorează și mai mult concentrația lor în plasmă – se instalează hiponatriemia. Suplimentar, plasma se îmbogățește cu ionii de H^+ și Na^+ din celulele țesutului, în schimb ionii de K^+ intră în celule, conducând la dezvoltarea hipokaliemiei. Din celule în plasmă ies ionii de Cl^- (hipercloremia). Restituirea ionilor de H^+ în sânge are loc și din contul ieșirii lor din oase în schimbul ionilor de Ca^{2+} , care se depozitează în oase.

Alcalozele se exprimă prin dereglări funcționale ale organelor și sistemelor, prin hipocapnie și tulburări ale metabolismului hidrosalin. În alcaloză se micșorează excitabilitatea centrului respirator, scade volumul sistolic, debitul cardiac și presiunea arterială sistemică, poate surveni chiar colapsul. Din cauza pierderii ionilor de Na prin rinichi scade presiunea osmotică a lichidului extracelular, are loc deshidratarea. În cazul pierderii cationilor de K se dereglează funcția cordului; în hipokaliemie pronunțată pot apărea extrasistole atriale și ventriculare ca rezultat al instalării focarelor ectopice de activitate electrică.

Alcalozele conduc la depozitarea ionilor de Ca în oase în schimbul eliberării ionilor de H, ceea ce micșorează conținutul ionilor de Ca în sânge cu creșterea consecutivă a excitabilității neuro-musculare, la convulsii (tetanie).

23. Dizoxiile generale

23.1. Hipoxia generală

23.2. Hiperoxia generală

Pentru funcționarea adecvată a organelor și sistemelor organismul uman necesită oxigen, care este extras din aerul atmosferic și transportat spre celule. La nivelul celular rolul esențial al oxigenului este determinat de participarea acestuia în reacțiile de oxido-reducere în lanțul respirator, în urma cărora energia este extrasă din principiile nutritive și stocată sub forma de macroergi fosfați: adenzinotriofosfat (ATP), guanozinotriofosfat (GTP), creatinofosfat. Ulterior, energia macroergilor fosfați este folosită în multiple procese din organism: generarea și propagarea impulsurilor nervoase, regenerarea și creșterea celulară, contracția musculară, termogeneza, reacțiile biochimice anabolice, transportul activ al substanțelor prin membranele celulare ș.a.

Aerul atmosferic constituie un amestec gazos din cca 21% oxigen, 78% azot și 0,03% dioxid de carbon, iar restul – vapori de apă și alte gaze (argon, heliu). Presiunea totală a acestui amestec la nivelul mării (altitudinea 0) este de 760 mm Hg. Fiecare gaz exercită presiune în proporție directă cu concentrația sa din amestec: astfel presiunea parțială în atmosferă a azotului constituie cca 600 mm Hg, iar cea a oxigenului – cca 160 mm Hg.

Cantitatea de oxigen transportată de sânge spre țesuturi depinde de: a) capacitatea oxigenică a sângelui; b) afinitatea hemoglobinei față de oxigen; c) viteza lineară a circulației sângelui; d) debitul sanguin – viteza volumetrică, perfuzia țesuturilor.

Capacitatea oxigenică a sângelui reprezintă cantitatea maximă de oxigen care poate fi legată de 100 ml sânge. Cvazitotalitatea oxigenului din sânge este transportată de către hemoglobină. Fiecare gram de hemoglobină poate asocia maxim 1,34 ml de oxigen, iar 100 ml de sânge cu concentrația hemoglobinei egală cu 140–160 g/l – până la 19–21 ml de oxigen. În afară de aceasta, o cantitate de oxigen în sânge se află și în stare dizolvată fizic, această parte constituind doar 0,3 ml O₂ la 100 ml sânge. Calculată în baza acestor indici capacitatea oxigenică a sângelui este egală cu 19,3–21,3 mlO₂/100 ml sânge. Prin urmare, volumul total de sânge circulant are o capacitate totală oxigenică egală cu cca 1000 ml de oxigen. Capacitatea oxigenică a sângelui depinde de gradul de saturație cu oxigen a hemoglobinei și de solubilitatea oxigenului în sânge, iar ambii indici depind de presiunea parțială a oxigenului în aerul alveolar.

La nivelul capilarelor pulmonare, unde presiunea parțială a O₂ este ridicată, oxigenul se combină cu hemoglobina, iar la nivelul capilarelor tisulare, unde presiunea oxigenului este joasă, oxigenul este eliberat de către Hb. Această reacție se află la baza transportului celei mai importante cantități de oxigen de la plămâni la țesuturi.

Reprezentarea grafică a saturației procentuale a hemoglobinei în funcție de presiunea parțială a oxigenului (curba de disociere a oxihemoglobinei) demonstrează că în sângele arterial, unde pO₂ este de 95 mm Hg, 97% de hemoglobină este asociată cu oxigenul în formă de oxihemoglobină, iar în sângele venos, unde pO₂ este de 40 mm Hg, saturația cu oxigen a hemoglobinei este de numai 78%.

Afinitatea hemoglobinei față de oxigen este în funcție de pH, pCO₂, concentrația de ATP și 2,3 difosfoglicerat în eritrocite, temperatură. Astfel, afinitatea hemoglobinei față de oxigen scade și respectiv viteza de disociere a oxihemoglobinei crește în cadrul acidozei, creșterii temperaturii corporale (febră, hipertermie), creșterii conținutului de dioxid de carbon. În acest caz curba de disociere a oxihemoglobinei deviază spre dreapta, ceea ce înseamnă că oxihemoglobina disociază la concentrații mai mari de oxigen în sânge.

În cazul creșterii afinității hemoglobinei față de oxigen și respectiv micșorării vitezei de disociere a oxihemoglobinei, curba deviază spre stânga, ceea ce înseamnă că oxigenarea hemoglobinei are loc și la presiuni parțiale joase în alveole, iar procesul de disociere a oxihemoglobinei la nivelul capilarelor tisulare are loc cu viteză mai lentă. Atare situație se creează în cadrul hipotermiei, hipocapniei, intoxicației cu monoxid de carbon, conținutului sporit de hemoglobină fetală (HbF) în eritrocite la nou-născuții prematuri.

Transportul dioxidului de carbon. Presiunea parțială a CO₂ în sângele arterial constituie 40 mm Hg, iar în sângele venos 47 mm Hg. Cantitatea de CO₂ transportată de către sângele arterial constituie 50 ml/100 ml sânge, iar sângele venos transportă un volum de 55 ml CO₂/100 ml sânge. Din acest volum transportat de sângele venos,

aproximativ 10% de dioxid de carbon este dizolvat în plasmă, 10% este transportat în formă de carbhemoglobină, restul 80% se transportă în componența moleculelor de bicarbonat de sodiu și potasiu. Presiunea parțială a dioxidului de carbon în sânge este funcție directă a ventilației pulmonare. Devierile presiunii parțiale a dioxidului de carbon în sânge influențează microcirculația cerebrală. Astfel, în cadrul hipercapniei vasele cerebrale se dilată, respectiv crește afluxul sanguin și tensiunea intracraniană, ceea ce se manifestă prin cefalee și vertij. În hipocapnie, afluxul sanguin în vasele cerebrale se micșorează, manifestându-se clinic prin somnolență.

23.1. 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 O₂ în celule este rezultanta raportului a doi factori: a) aportul de O₂ spre celule într-o unitate de timp; 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 O₂ (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 ⇒ micșorarea energogenezei ⇒ scăderea funcției contractile a miocardului).

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.

Hipoxia exogenă se dezvoltă în urma micșorării conținutului de oxigen în aerul inspirat. Se deosebesc două tipuri de hipoxie exogenă:

a) hipoxia normobarică – apare la scăderea conținutului de O_2 în aerul inspirat pe fundalul presiunii atmosferice normale. Astfel de stare se poate observa în cazul, când omul se află timp îndelungat în încăperi insuficient ventilate, mine de cărbune, fântâni. Micșorarea conținutului de oxigen în aerul inspirat conduce la micșorarea gradului de saturație a hemoglobinei cu O_2 și ca consecință se dezvoltă hipoxemia și consecutiv hipoxia;

b) hipoxia hipobarică – se dezvoltă în cadrul micșorării presiunii atmosferice totale. Această stare în cele mai dese cazuri se întâlnește la altitudini (în munți). Factorul patogenetic de bază în dezvoltarea acestui tip de hipoxie este hipoxemia alături de hipocapnie și alcaloză respiratorie ca rezultat al hiperventilației și eliminării excedentare a dioxidului de carbon. În condiții normobarice micșorarea presiunii parțiale a CO_2 în sânge cu 4–5 mm Hg conduce la reducerea ventilației pulmonare, însă în cadrul hipobariei, concomitent cu acțiunea stimuloare asupra centrului respirator al hipoxemiei, crește și sensibilitatea centrului respirator față de CO_2 , din care cauză hiperventilația pulmonară se menține chiar și la valori mici ale concentrației CO_2 în sânge. Hipocapnia și respectiv creșterea pH sanguin (alcaloza respiratorie) măresc afinitatea hemoglobinei față de oxigen, ceea ce pe de o parte contribuie la saturația hemoglobinei cu oxigen în capilarele pulmonare, iar pe de altă parte devierea curbei de disociere a hemoglobinei spre stânga reduce viteza de cedare a oxigenului de către oxihemoglobină la nivelul țesuturilor circulației mari.

Hipoxia respiratorie se dezvoltă ca rezultat al tulburării respirației externe (proceselor de ventilație pulmonară, difuzie alveolo-capilară) și a modificării corelației difuzie-perfuzie). Hipoventilația pulmonară apare în cazul afecțiunii centrului respirator din bulbul rahidian și în tulburările ventilației de tip restrictiv sau obstructiv.

Tulburările ventilatorii de tip restrictiv sunt consecință a micșorării elasticității pleuropulmonare (emfizem pulmonar, fibroze pleuropulmonare, silicoza, tuberculoza pulmonară și pneumectomii), pleurezii, pneumotorax, în afecțiunile congenitale sau dobândite ale cutiei toracice (chifoscolioze, toracoplastii, fracturi costale) și în afecțiunile neuromusculare (poliomielită, miastenii, hipokaliemie). Afecțiunile neuromusculare sunt determinate de procesele degenerative la nivelul motoneuronilor spinali în poliomielită, botulism și tetanos. Drept consecință a acestor infecții scade extensibilitatea (compleanța) cutiei toracice în timpul inspirației. Micșorarea extensibilității cutiei toracice se poate întâlni și la oamenii obezi, la care hipoventilația conduce la hipoxemie.

Tulburările ventilatorii de tip obstructiv se instalează în urma creșterii rezistenței căilor aeroconductive pentru torentul de aer. Acest tip de tulburări ventilatorii se instalează în cadrul astmului bronșic, bronșitelor cronice, comprimării căilor respiratorii de nodulii limfatici măriți în volum sau de o tumoare. Una din cauzele cele mai frecvente ale obstrucției este astmul bronșic, care se caracterizează prin crize de dispnee expiratorie paroxistice. Obstrucția bronșiolară și obstacolul în calea circulației aerului în astmul bronșic se realizează prin trei mecanisme de bază: spasm bronșiolear, edem al mucoasei și hipersecreție de mucus.

Tulburările ventilatorii de tip central se pot dezvolta ca rezultat al influențelor toxice asupra centrului respirator în cadrul comei diabetice sau hepatice. Centrul

respirator poate fi afectat și în cadrul encefalitelor, tumorilor cerebrale, ischemiilor și hemoragiilor cerebrale.

Tulburările de difuziune de asemenea prezintă o cauză frecventă a hipoxiei respiratorii. Difuziunea reprezintă schimbul de gaze prin membrana alveolo-capilară, oxigenul fiind vehiculat din alveole în sânge, unde este preluat de hemoglobină și transportat la țesuturi, în timp ce CO₂ urmează aceeași cale în sens opus – din sânge în alveole. Viteza și volumul difuziei sunt direct proporționale cu coeficientul de difuzie specific pentru fiecare gaz, gradientul de concentrație a gazelor pe ambele părți ale membranei difuzionale și de suprafața totală de difuzie și invers proporțională cu lungimea pistei difuzionale (grosimea septului alveolo-capilar). Cauze ale tulburării difuziunii pot servi procesele însoțite de îngroșarea peretelui alveolar (fibrozele pulmonare, pneumoniile interstițiale, bolile de colagen, sarcoidoza) și procesele cu reducerea suprafeței difuzionale (pneumectomiile, procese alveolare distructive).

Dereglările corelației difuzie-perfuzie în ambele sensuri conduc la hipoxie. În normă raportul dintre minut-volumul ventilației alveolare și volumul de sânge care trece prin capilarele pulmonare (debitul cardiac) într-o unitate de timp se înscrie în limitele 0,8–1,2. Micșorarea acestui coeficient se determină în hipoventilația pulmonară, iar creșterea coeficientului are loc în cadrul micșorării circulației pulmonare sau în șuntul arterio-venos (șuntul dreapta-stânga), când are loc trecerea unui volum mare de sânge neoxigenat din inima dreaptă direct în circulația mare (defecte cardiace congenitale cu șunt dreapta-stânga, anevrisme arterio-venoase intrapulmonare).

În cadrul hipoxiei respiratorii conținutul de oxigen se micșorează atât în sângele arterial, cât și în cel venos (mărirea diferenței arterio-venoase a oxigenului ca indice al extragerii oxigenului din sângele arterial), iar hipoxemia este însoțită de hipercapnie.

Hipoxia circulatorie este rezultatul tulburării hemocirculației din cauza dereglărilor funcțiilor aparatului circulator și hipovolemiei. Acest tip de hipoxie se caracterizează prin micșorarea conținutului de oxigen în sângele venos alături de conținutul normal de oxigen în sângele arterial.

Hipoxia circulatorie cardiogenă se dezvoltă drept consecință a diminuării funcției de pompă a cordului consecutiv alterării cardiomiocitelor, aritmiilor, tamponadelor cardiace și a creșterii rezistenței vasculare periferice.

Hipoxia circulatorie hipovolemică se instalează ca rezultat al micșorării volumului de sânge circulant în hemoragii sau plasmoragii masive.

Hipoxia circulatorie hipermetabolică (relativă) apare ca rezultat al dezechilibrului dintre necesitățile crescute ale organelor și țesuturilor în O₂ și aprovizionarea relativ insuficientă cu O₂ în cadrul efortului fizic, tireotxicozei și hipertermiei. Debitul cardiac în acest tip de hipoxie poate fi mărit, însă nu în aceeași proporție ca și necesitățile crescute în oxigen ale organismului. În plus, la efort fizic se mărește viteza lineară a sângelui și respectiv scade timpul contactului sângelui cu aerul alveolar, ceea ce micșorează gradul de saturație a hemoglobinei cu oxigen în capilarele pulmonare.

Hipoxia hemică se caracterizează prin micșorarea capacității oxigenice a sângelui și consecutiv a conținutului de O₂ în sângele arterial. Acest tip de hipoxie se instalează ca urmare a modificărilor cantitative și calitative ale hemoglobinei.

Hipoxia hemică anemică se dezvoltă ca rezultat al micșorării conținutului de eritrocite și hemoglobină în sânge drept consecință a inhibiției eritropoiezei, pierderilor de sânge și intensificării proceselor de hemoliză.

Hipoxia hemică hemoglobinotxică apare în urma formării compușilor patologici ai hemoglobinei: carboxihemoglobina și methemoglobina. *Carboxihemoglobina* reprezintă compusul hemoglobinei cu monoxidul de carbon (CO). Din cauza afinității

mari a hemoglobinei pentru monoxidul de carbon acest complex nu disociază și hemoglobina nu poate asocia și transporta oxigenul. *Methemoglobina* se formează din hemoglobina cu fier bivalent în urma oxidării fierului până la fier trivalent la acțiunea benzenului, amidopirinei, sulfamidelor și fenacetinei. Methemoglobina, spre deosebire de hemoglobina normală, nu asociază oxigenul, ceea ce conduce la hipoxemie și consecutiv la hipoxie. În unele cazuri, hipoxia hemică se poate instala și ca rezultat al creșterii afinității hemoglobinei față de oxigen. Astfel de stări pot surveni după transfuzii de sânge conservat, în policitemii, hipotireoză, afecțiuni hepatice, pancreonecroză și se caracterizează prin concentrația suficientă a oxihemoglobinei în sânge și prin incapacitatea acesteia de a disocia și ceda oxigenul țesuturilor.

Hipoxia periferică se caracterizează prin dereglarea procesului de transport al oxigenului din capilarele circuitului mare în interstițiu și mai departe în celule. Ea se caracterizează prin conținut normal de oxigen în sângele arterial și prin creșterea conținutului de O₂ în sângele venos (micșorarea diferenței arterio-venoase de oxigen).

Hipoxia interstițială apare ca rezultat al tulburării transportului oxigenului din capilar prin interstițiu spre celulă. În cele mai dese cazuri hipoxia interstițială este determinată de procese patologice locale, în urma cărora se micșorează permeabilitatea membranelor capilare și citoplasmatică pentru oxigen, în edeme, hemoragii în organe, limfostază.

Hipoxia intracelulară se dezvoltă ca urmare a tulburării transportului de O₂ prin citoplasmă spre organitele celulare, de exemplu, în sectorul dintre membrana citoplasmatică și membrana mitocondrială, ca rezultat al edemului celular ori ca rezultat al măririi celulelor în volum.

Hipoxia histotoxică se caracterizează prin incapacitatea celulelor de a utiliza oxigenul ca rezultat al dereglării procesului de transport de electroni la nivelul enzimelor lanțului respirator. Cauzele acestui tip de hipoxie sunt:

- a) inactivarea citocromoxidazei sub acțiunea cianurilor, a dehidrazelor celulare sub acțiunea eterului, uretanului, alcoolului, barbituricelor;
- b) tulburarea sintezei enzimelor lanțului respirator în carența vitaminelor B₁, B₂, PP;
- c) decuplarea proceselor de oxidare și fosforilare în intoxicații cu nitrați, cu toxine microbiene, la hipersecreția de hormoni tiroidieni ș.a.;
- d) alterarea mitocondriilor la acțiunea radiației ionizante, a produșilor peroxidării lipidelor, metaboliților toxici în uremie, cașexie, infecții grave.

Hipoxia histotoxică se dezvoltă și în cadrul intoxicațiilor cu endotoxine microbiene.

În hipoxia tisulară determinată de decuplarea proceselor de oxidare și fosforilare oxigenul este utilizat intens, însă o mare cantitate de energie produsă este eliminată sub formă de căldură, iar cantitatea mică de energie acumulată în formă de compuși macroergici nu asigură necesitățile celulei.

Hipoxia histotoxică se caracterizează atât prin oxigenarea normală a sângelui arterial, cât și prin arterializarea sângelui venos (micșorarea diferenței arterio-venoase de oxigen) din cauza neutilizării oxigenului de către țesuturi. Cianoză în acest tip de hipoxie nu apare.

În cele mai frecvente cazuri hipoxia prezintă o combinație a două sau mai multe tipuri – *hipoxia mixtă* – cu predominarea unui anumit tip.

Hipoxia poate fi acută, atunci când se dezvoltă timp de câteva minute, și cronică, care se menține timp de câteva săptămâni, luni, ani. *Hipoxia acută* apare în cadrul asfixiei, în hemoragii masive, intoxicații cu monoxid de carbon și cianuri, în stările

de șoc, colaps, în accese de astm cardiac. *Hipoxia cronică* se dezvoltă treptat în cadrul bolilor cronice ale aparatului respirator, sistemului cardiovascular, în anemii ș.a.

După localizare hipoxia poate fi locală și generalizată.

Hipoxia locală se dezvoltă ca rezultat al tulburărilor circulatorii locale (ischemie, hiperemie venoasă, stază).

Hipoxia generală prezintă un proces patologic integral cu afecțiunea concomitentă a tuturor organelor, iar gradul de afecțiune depinde de rezistența acestora față de insuficiența de O₂. De exemplu, țesutul osos își menține viabilitatea în condițiile întreruperii complete a aportului de O₂ timp de câteva ore; mușchii scheletici – aproximativ două ore, cordul – doar 20–40 minute. Cea mai mică rezistență la hipoxie o posedă creierul. În scoarța cerebrală după 2–3 min de anoxie apar primele semne de alterare, iar peste 6–8 min apar leziuni celulare ireversibile.

Reacții compensatorii. Instalarea hipoxiei induce declanșarea unui complex de reacții adaptiv-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, sporirea returului venos spre inimă, creșterea presiunii arteriale și a vitezei circulației sângelui, micșorarea timpului de circulație a sângelui în ambele circulații. Aceste reacții contribuie la ameliorarea arterializării sângelui în circulația pulmonară și aprovizionării cu sânge a organelor circulației mari. În cadrul hipoxiei pronunțate are loc centralizarea circulației sanguine și redistribuirea sângelui în favoarea organelor de importanță vitală prin dilatarea vaselor creierului, cordului și a circulației pulmonare cu mărirea debitului sanguin în aceste organe. Concomitent vasele pielii, țesutului adipos, mușchilor scheletici și ale organelor splanhnice se constrâng, reducând debitul sanguin în aceste organe. O altă semnificație a acestor reacții vasculare este mobilizarea sângelui depozitat în splină și ficat, vasele mezenteriale, ceea ce conduce la creșterea volumului sângelui circulant. Acțiune vasodilatatoare posedă micșorarea concentrației de oxigen, mărirea concentrației metaboliților – produșilor degradării ATP-ului (ADP, AMP, fosfatul anorganic), CO₂, ionii de hidrogen, acidul lactic. În condiții de acidoză scade sensibilitatea alfa-adrenoreceptorilor la influențele catecolaminelor, ceea ce de asemenea contribuie la dilatarea vaselor.

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. Astfel o dată cu creșterea ventilației alveolare crește și perfuzia plămânilor, ceea ce menține constant raportul ventilație/perfuzie, condiție importantă pentru arterializarea optimă a sângelui venos parvenit în plămâni. De rând cu aceasta hipocapnia în sângele circulației pulmonare provocată de hiperventilație sporește afinitatea hemoglobinei față de oxigen, ceea ce reduce timpul necesar pentru arterializarea sângelui – moment important în condițiile sporirii vitezei lineare de circulație și micșorării timpului pasajului eritrocitelor prin capilarele pulmonare.

După 2 zile de hipoxie acută în eritrocite crește cantitatea de 2–3 glicerofosfat și ATP, ceea ce contribuie la disocierea mai ușoară a oxihemoglobinei și cedarea oxigenului țesuturilor circulației mari.

În condițiile “foamei” de oxigen în țesuturi se activează glicoliza, pe contul căreia pot fi satisfăcute un anumit timp necesitățile energetice ale celulelor. Concomitent, însă, în celule se acumulează acid lactic, acidoza contribuind la creșterea vitezei de disociere a oxihemoglobinei și la cedarea completă a oxigenului în țesuturi.

Mecanismele declanșării reacțiilor compensatorii urgente în hipoxie sunt diverse. Reacțiile sistemului respirator și cardiovascular sunt determinate de mecanisme reflexe prin excitarea centrului respirator și a hemoreceptorilor arcului aortei și zonei carotidiene de către presiunea parțială crescută a CO₂ în sânge, excesul de ioni de hidrogen și de presiunea parțială scăzută a oxigenului. Tahicardia este determinată atât de acțiunea directă a hipoxiei asupra sistemului conductor al inimii, cât și de creșterea volumului sângelui circulant, amplificarea forței de aspirație a cutiei toracice, sporirea returului venos spre inimă. Aceste fenomene conduc la supraumplerea atriilor cu sânge și la declanșarea reflexului de pe receptorii acestor compartimente.

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 și în final mărește 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.

În hipoxia cronică apar modificări structural-funcționale ale țesuturilor de ordin compensator și reparativ. S-a stabilit că deficitul de macroergii fosfați condiționat de hipoxie contribuie la intensificarea sintezei acizilor nucleici și a proteinelor. Se intensifică procesele plastice ce stau la baza hipertrofiei cardiomiocitelor și mușchilor respiratori. Totodată funcționarea sistemului respirator și cardiovascular devine mai economă o dată cu creșterea activității sistemului energogenetic al celulei (creșterea numărului de mitocondrii, activarea enzimelor lanțului respirator).

În cadrul hipoxiei cronice scade producerea hormonilor tireotrop și tiroidieni, ceea ce conduce la scăderea intensității metabolismului bazal cu micșorarea necesităților celulelor în oxigen. S-a stabilit că hipoxia induce activarea enzimelor sistemului antioxidant (a superoxidismutazei, a catalazei ș.a.) pentru neutralizarea produșilor peroxidării lipidelor, care pot altera celula.

În diferite tipuri de hipoxie complexe de mecanisme compensatorii diferă – de exemplu, hipoxia hipoxică induce creșterea minut-volumului cordului, iar în hipoxia circulatorie, cauzată de scăderea capacității contractile a cordului, realizarea acestui mecanism compensator devine imposibilă. La fel în hipoxia respiratorie este diminuată capacitatea reacțiilor compensatorii ale aparatului respirator, în hipoxia provocată de unele anemii (de ex., anemiile aregenerative) lipsește reacția la eritropoietine, iar în hipoxia circulatorie devin incompetente reacțiile vasculare.

Hipoxia este un puternic factor stresant, care stimulează sistemul hipotalamus-hipofiză-suprarenale cu hipersecreția glucocorticoizilor, care activează enzimele lanțului respirator și stabilizează membranele lizozomale, împiedicând eliminarea hidrolazelor lizozomale și autoliza celulei.

Acțiunea patogenă a hipoxiei. În hipoxii pronunțate mecanismele adaptiv-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 procesele oxidative, 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 A₂ a mitocondriilor, degradând complexele 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.

Stres-sindromul declanșat în hipoxia acută, pe lângă efectele pozitive determinate de hipersecreția de glucocorticoizi, induce și efecte nedorite cum ar fi catabolismul proteinelor, bilanțul azotat negativ, mobilizarea rezervelor lipidice ale organismului.

Acțiune alterantă asupra celulelor au și produșii peroxidării lipidelor, proces activizat în hipoxie. Acidoza și produșii peroxidării lipidelor labilizează membranele lizozomale și contribuie la eliminarea hidrolazelor, care autolizează celula.

Ca rezultat al tulburărilor metabolice, la nivel celular apar și tulburări funcționale, fapt ce se va manifesta prin simptome clinice respective în conformitate cu specificul organului.

Celulele creierului sunt foarte sensibile la hipoxie, 20% din cantitatea oxigenului necesar organismului sunt consumate de creier. În hipoxie crește permeabilitatea capilarelor cerebrale, ceea ce are drept consecință dezvoltarea edemului cerebral. Întreruperea aprovizionării creierului cu O₂ timp de 2–3 min conduce la leziuni neuronale și la apariția focarelor de necroză la nivelul scoarței cerebrale și al cerebelului. În hipoxia cronică în creier apar distrofii celulare la nivel cortical și subcortical, edem cerebral.

Miocardul se caracterizează printr-o rată scăzută de energogeneză pe contul proceselor glicolizei anaerobe, care poate aproviziona necesitățile energetice timp de numai câteva minute. Rezervele de glicogen din miocard se epuizează rapid. Deja peste 3–4 minute după întreruperea aprovizionării cardiomiocitelor cu oxigen inima pierde capacitatea contractilă aptă să întrețină circulația sanguină cerebrală. Glicoliza induce acumularea de acid lactic, dezvoltându-se acidoza metabolică, care conduce la scăderea activității enzimelor lanțului respirator și a monoaminoxidazei. În miocard pe parcursul hipoxiei sunt desemnate distrofii lipidice.

În *rinichi* în cadrul hipoxiei se constată necrobioza și necroza epiteliocitelor tubilor renali, ceea ce antrenează insuficiență renală. În *ficat* de asemenea s-a constatat necroza hepatocitelor cu sclerozarea ulterioară a organului. Aceleași procese patologice celulare se depistează și în alte organe parenchimotoase.

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.

23.2. Hiperoxia generală

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

În condiții obișnuite la nivelul mării presiunea parțială a oxigenului în atmosferă este de cca 160 mm Hg, însă în aerul alveolar, în sângele arterial și în lichidul interstițial din regiunea proximală a capilarelor ea este de doar 100 mm Hg. Consecutiv extragerii și consumului oxigenului de către celule presiunea oxigenului în sângele venos scade până la 40 mm Hg. S-a constatat că presiunea de 100 mm Hg este optimă pentru structurile biologice, iar creșterea oxigenării mediului este potențial nocivă prin formarea de specii reactive de oxigen și peroxidarea substanțelor organismului cu inducerea leziunilor celulare. Importanța hiperoxiei pentru medicină constă în faptul că aceasta poate fi atât de origine tehnogenă (hiperbaria de adâncime), cât și iatrogenă prin aplicarea hiperoxiei în scopuri terapeutice. Aceasta necesită cunoașterea patogeniei acțiunii nocive a hiperoxiei asupra organismului uman, a mecanismelor intrinseci de protecție și elaborarea principiilor de corecție a efectelor adverse ale oxigenului.

Etiologia hiperoxiei. Toți factorii, care conduc la hiperoxie, pot fi clasificați în funcție de mecanismul patogenetic 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 (dereglări enzimatică și de substrat).

Patogenia hiperoxiei este diferită în funcție de mecanismul de acțiune a factorilor etiologici.

La creșterea presiunii parțiale a oxigenului în aerul inspirat survine *hiperoxia exogenă* caracterizată prin saturația completă a hemoglobinei cu oxigen la nivelul capilarelor pulmonare (concentrația de oxihemoglobină devine egală cu 100% în loc de cca 96% normal) și în plus în sânge se dizolvă o cantitate suplimentară de oxigen proporțională cu gradul de creștere a presiunii oxigenului în alveole. Astfel, sângele arterial în condiții normobarice conține doar 0,3 ml de oxigen în 100 ml, în timp ce în condiții hiperbarice aceasta poate să ajungă la 2–6 ml O₂/100 ml.

Hiperoxia endogenă este o creștere a presiunii parțiale a oxigenului la nivelul celulei în condițiile conținutului normal de O₂ în aerul inspirat. Hiperoxia endogenă prin *hiperventilație* apare în condițiile intensificării ventilației alveolare (este posibilă și în condițiile ventilației artificiale a plămânilor cu amestec de gaze cu conținut sporit de oxigen), ce conduce la creșterea pO₂ în aerul alveolar (care poate să se apropie de 160 mm Hg), iar în sângele arterial are loc saturația hemoglobinei cu oxigen și dizolvarea suplimentară a oxigenului în plasma sanguină.

Hiperoxia *hiperdinamică* apare în cadrul intensificării hemodinamicii sistemice (creșterea debitului cardiac și a debitului sanguin în organe, aportul excesiv de oxigen, care depășește necesitățile reale). Se caracterizează prin saturația obișnuită a hemoglobinei sângelui arterial (cca 96%), prin cantitatea obișnuită de oxigen dizolvat în plasmă, însă din cauza sporirii vitezei lineare și volumetrice a sângelui crește concentrația de oxihemoglobină în sângele venos (arterializarea sângelui venos, micșorarea diferenței arterio-venoase de oxigen).

Hiperoxia *reactivă* se dezvoltă la intensificarea circulației sanguine regionale (hiperemia arterială) și este similară cu hiperoxia hiperdinamică, însă poartă un caracter local.

Hiperoxia *dismetabolică* este rezultatul tulburării utilizării oxigenului la un aport de oxigen adecvat. Se întâlnește la dereglarea activității sau sintezei enzimelor lanțului respirator în mitocondrii (hiperoxie histotoxică), în insuficiența substratului de oxidare în celule (hiperoxie de substrat).

Manifestările. Hiperoxia se manifestă prin reacții compensatorii, protective și procese patologice declanșate la diferite niveluri ale organismului.

Reacțiile *compensatorii* în hiperoxie constau în păstrarea presiunii normale de oxigen în celule în condițiile hiperoxiei la diferite niveluri de transport al oxigenului. De exemplu, hiperoxia conduce la spasmul vaselor cerebrale. Reacțiile protective contra hiperoxiei constau în mecanisme de anihilare a formelor reactive de oxigen generate în hiperoxie. Din mecanismele protective fac parte diferite enzime și substanțele antioxidante endogene și exogene – superoxidismutaza, catalaza, peroxidazele, glutatireductaza, ceruloplasmina, alfa-tocoferolul, seleniții.

Hiperoxia este *compensată* atunci când creșterea presiunii parțiale a oxigenului la diferite niveluri de transport al acestuia nu conduce la creșterea conținutului de O₂ în celule (există hiperoxemia, însă nu se dezvoltă hiperoxia celulară). Hiperoxia *subcompensată* reprezintă starea, când survine hiperoxia celulară, însă intensificarea activității sistemului antioxidant permite neutralizarea formelor reactive ale oxigenului, preîntâmpinând leziunile celulare. Hiperoxia *decompensată* survine la epuizarea sistemului antioxidant, radicalii liberi ai oxigenului nu sunt neutralizați și are loc acumularea produșilor peroxidării lipidelor, proteinelor, nucleoproteidelor cu leziuni celulare.

În scopuri curative hiperoxia se aplică numai în condiții de hiperoxibarie – inhalarea oxigenului sub presiuni terapeutice de 2, maximum de 3 atmosfere. 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), în special hipoxiile condiționate de micșorarea sau inactivarea hemoglobinei (hipoxia hemică, anemică), 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.

Acțiunea oxigenului sub presiune se răsfrânge asupra tuturor organelor, țesuturilor, celulelor și structurilor subcelulare. În funcție de intensitatea reacțiilor oxigendependente hiperoxia poate avea consecințe atât favorabile, cât și toxice, determinate de potențialul oxidativ crescut al oxigenului hiperbaric.

Acțiunea patogenă a hiperoxiei constă în formarea excesivă de specii reactive de oxigen, peroxidarea substanțelor endogene, modificări de structură și dereglări funcționale ale celulelor, organelor, sistemelor organismului.

În condițiile hiperoxiei are loc formarea intensivă de radicali liberi ai oxigenului – anionradicalul superoxid (O_2^-), oxigenul singlet (1O_2), radicalul hidroxil (OH^-), care alterează fosfolipidele membranare cu formarea de hidroperoxizi lipidici și inițierea reacțiilor în lanț. Efectele nocive constau în distrucția membranelor citoplasmice și a structurilor intracelulare, modificarea structurii conformaționale a proteinelor, alterarea structurii ADN-ului, ARN-ului. În final are loc leziunea membranei citoplasmice cu dereglări ale homeostaziei celulare osmolare, electrolitice, de electrogeneză, intumescența și citoliza.

Leziunea membranelor mitocondriale, ale rețelei sarcoplasmice și ale lizozomilor conduce respectiv la dereglarea proceselor fosforilării oxidative și energogenezei, la degradarea ribozomilor cu dereglarea sintezei proteinelor, la eliberarea enzimelor lizozomale cu autoliza și inducerea modificărilor ireversibile în celule până la necroza celulară.

De rând cu aceasta, sub influența oxigenului hiperbar are loc blocarea enzimelor lanțului respirator (citocromoxidaza, dehidrazele), inhibiția activității oxidoreductazelor, iar în consecință celulele pierd capacitatea de a utiliza oxigenul – se instalează o hipoxie tisulară, ceea ce conduce la tulburarea proceselor energo-genetice, care și mai mult dereglează funcția și structura membranelor celulare și a organelor intracelulare.

Procesele patologice celulare hiperoxice (leziuni celulare, necroza) conduc la procese patologice în țesuturi, organe și sisteme cu consecințe pentru întreg organismul (inflamația, reacția fazei acute, febra).

Cele mai vulnerabile structuri la acțiunea hiperoxiei sunt (în ordinea descreșterii sensibilității): sistemul nervos, ficatul, testiculele, rinichii, plămâni, mușchii. Acest fenomen este determinat de intensitatea diferită a metabolismului în aceste organe, de capacitatea sistemelor protecției antioxidante în celulele respective.

La acțiunea hiperoxiei se tulbură funcția sistemului nervos central ca urmare a leziunilor neuronale, apar focare de necroză, se tulbură procesele electrofiziologice, survin convulsii.

Leziunile celulare hiperoxice în plămâni se manifestă prin degradarea surfactantului de pe suprafața alveolelor, reducerea conținutului de fosfolipide în membrana celulară, oxidarea grupărilor sulfhidrice ale proteinelor, distrucția epitelocitelor căilor aeroconductive și a alveolocitelor cu inflamația ulterioară (bronșite, alveolite), edem pulmonar, tulburarea procesului de difuzie la nivelul barierei alveolo-capilare. Astfel, hiperoxia poate conduce la hipoxie respiratorie.

Cercetările efectuate au determinat leziuni celulare cu diminuarea funcției cordului în condiții de hiperoxie, scăderea volumului sistolic, creșterea rezistenței periferice a vaselor, micșorarea vitezei sângelui la nivel microcirculator. Hiperoxibaria sporește permeabilitatea vasculară, induce modificări distrofice la nivelul endoteliocitelor și miocitelor vasculare, modifică proprietățile reologice ale sângelui cu agregarea eritrocitelor.

În sistemul sanguin are loc creșterea permeabilității membranelor eritrocitare până la hemoliză. În condiții de hiperoxie crește afinitatea hemoglobinei pentru oxigen. Curba disocierii oxihemoglobinei în mediul suprasaturat cu oxigen deviază spre stânga, deoarece cedarea oxigenului de către oxihemoglobină depinde de conținutul oxigenului în țesuturi. În condiții de hiperoxie țesuturile sunt saturate cu oxigenul dizolvat în plasma sanguină, în timp ce oxihemoglobina nu disociază și fiind asociată cu oxigenul nu este disponibilă pentru transportul dioxidului de carbon, ceea ce antrenează acumularea în țesuturi a dioxidului de carbon cu dezvoltarea acidozei. Acest

proces se datorește și scăderii activității sistemelor glicolitice în eritrocite și descreșterii conținutului de 2–3-difosfoglicerat.

Procesele patologice descrise la nivel de organ (plămâni, cord, măduva oaselor ș.a.) la rândul lor conduc la procese patologice integrale – hipoxie respiratorie, circulatorie, anemică, hiperkaliemie pe seama ieșirii potasiului din celulele alterate.

O importanță deosebită în hiperoxia extremală (la presiunea mai mare decât cea terapeutică) are acidoza, a cărei patogenie constă în următoarele. La presiunea excesivă a oxigenului în aerul inhalat are loc dizolvarea în plasma sanguină a unei cantități de oxigen suficiente pentru asigurarea proceselor oxidative în țesuturi. Din această cauză la nivelul capilarelor circulației mari nu are loc disocierea oxihemoglobinei și respectiv nu se formează carbohemoglobina – forma de transport al dioxidului de carbon. Hipercapnia conduce la acidoză periculoasă.

Or, 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, cu leziuni celulare ireversibile și procese patologice în organe.

24. Dishomeostaziile hormonale

24.1. Hipo- și hipercorticosteroidismul

24.2. Hipo- și hipertiroidismul

24.3. Hipo- și hiperparatiroidismul

Deregările secreției hormonale – hipersecreția, precum și hiposecreția, modificarea reactivității structurilor receptive față de hormoni provoacă grave perturbări în funcționarea întregului organism și pot fi privite ca dishomeostazii generale, procese patologice integrale. Odată apărute, dishomeostaziile hormonale antrenează consecințe în formă de procese patologice celulare, tisulare, de organ, care, la rândul lor, aprofundează procesele integrale demarând astfel cercuri vicioase autocatalitice (autoamplificatoare), reverberatoare, care pot conduce chiar și la moartea organismului.

24.1. Hipo- și hipercorticostiroidismul

Hormonii suprarenalelor controlează homeostazia metabolismului intermediar, a apei și sărurilor, caracterele sexuale secundare masculine. Insuficiența suprarenaliană poate fi catastrofală, din care cauză necesită diagnostic și tratament urgent. Totodată

hipersecreția suprarenaliană, deși antrenează modificări grave în organism, nu este o urgență medicală.

Insuficiența suprarenaliană acută a fost descrisă de Thomas Addison în 1949. Insuficiența suprarenaliană acută poate să se dezvolte gradual evoluând din insuficiența suprarenaliană cronică sau accidental în stresul grav, sepsis, traumatisme, intervenții chirurgicale. De menționat că deși insuficiența suprarenaliană poate fi confirmată doar peste 4–6 ore, ea necesită tratament urgent chiar din momentul instalării.

Patogenia, manifestările și consecințele insuficienței suprarenaliene urmează din efectele biologice ale principalilor hormoni suprarenalieni – glucocorticoizii (cortizolul), mineralocorticoizii (aldosteronul) și androgenii.

Insuficiența glucocorticoidă. Din efectele principale ale glucocorticoizilor fac parte efectul catabolic, antiinsulenic, imunosupresia, efectul antiinflamator, efectul simpaticotrop și rolul permisiv pentru catecolamine.

Efectul catabolic se manifestă predominant în metabolismul proteic prin inhibiția asimilării plastice a aminoacizilor, inhibiția sintezei ARN și proteinelor, proteoliza și mobilizarea aminoacizilor din mușchi și plasma sanguină și instalarea în final a echilibrului negativ de azot.

Efectul antiinsulenic se manifestă prin promovarea gluconeogenezei cu hiperglicemie. De menționat că glucagonul și catecolaminele amplifică efectul metabolic al cortizolului, iar cortizolul stimulează secreția glucagonului și sinteza glicogenului în mușchi și ficat, inhibând concomitent glicogenoliza.

Glucocorticoizii modulează activitatea sistemului vegetativ simpatic prin câteva mecanisme – prin controlul sintezei catecolaminelor, prin rolul permisiv pentru răspunsul receptorilor adrenergici la catecolamine și potențarea răspunsului adrenergic.

Glucocorticoizii modulează intensitatea procesului inflamator (efect antiinflamator) prin stabilizarea labrocitelor, membranelor lizozomale, atenuarea acțiunii mediatorilor inflamatori (efect antihistaminic), reducerea hiperemiilor inflamatoare, stabilizarea peretelui vascular și micșorarea exudației, inhibiția proliferării țesutului conjunctiv. Glucocorticoizii inhibă imunitatea (efect imunosupresiv, antialergic) și procesele reparative.

Insuficiența glucocorticoizilor se traduce prin simpaticoplegia (paralizia sistemului simpatic) cu insuficiență cardiacă prin micșorarea contractibilității miocardului, reducerea volumului sistolic și debitului cardiac, vasoplegie – micșorarea tonusului vascular cu insuficiență circulatorie vasogenă refractară la catecolamine, hipotensiune posturală cu normovolemie, miastenie și fatigabilitate. Cortizolul stimulează secreția prolactinei și astfel inhibă funcțiile gonadale, provoacă amenoree, lactoree.

Cauzele insuficienței glucocorticoide sunt numeroase și pot fi clasificate după mecanismul acțiunii acestora în:

a) insuficiența suprarenaliană *primară* provocată de procese patologice primare în suprarenale cu reducerea masei glandei și debitului hormonal (periculoasă este distrucția a 90% din glandă) – tuberculoza, procese autoimune, histoplasmoza, coccidioza, blastomicoza, metastaze din plămâni și sâni, hemoragii în glandă (apoplexie), terapia cu anticoagulanți, chimioterapia, radiația, pancreatita, dereglări circulatorii (vasculita, tromboza), extirparea suprarenalelor;

b) insuficiența suprarenaliană *secundară* – hiposecreția de ACTH cu atrofia suprarenalelor în terapia cu corticosteroizi, care provoacă deseori insuficiența subclinică a suprarenalelor (doza fiziologică de cortizol este de 20 mg, ceea ce

echivalează funcțional cu 5 mg prednizon sau 0,75 mg dexametazon cu acțiune prelungită. Se consideră că doza de 40 mg de prednizon administrată timp de 7 zile nu provoacă supresia axei hipotalamus – hipofiza – suprarenale;

c) insuficiența suprarenaliană *relativă* – suprasolicitarea hormonilor suprarenalieni vis-a-vis de secreția bazală normală sau hiposecreția compensată – de ex., în stres, traumatisme, intervenții chirurgicale, combustii, sarcină.

Manifestările insuficienței glucocorticoide. Criza adrenală acută poate fi consecința evoluării agrađuale (prompte) a insuficienței glucocorticoide cronice compensate. Deseori criza adrenală survine la pacienții cu terapie substitutivă glucocorticoidă. Decompensarea insuficienței glucocorticoide survine la acțiunea factorilor agrađanți – stres, infecție, traumatism, intervenții chirurgicale. În atare condiții pacienții cu insuficiență glucocorticoidă cronică necesită mărirea dozei de hormoni. La fel, insuficiența glucocorticoidă acută poate surveni la anularea promptă a steroidoterapiei.

Veriga principală a insuficienței glucocorticoide este concentrația scăzută de glucocorticoizi în sânge. Din semnele prodromale fac parte slăbiciunea musculară, fatigabilitatea, anorexia, vomă, constipațiile, pierderea masei corporale, hiperpigmentația pielii. Tabloul clinic decompensat se manifestă prin dismineraloze – hiponatriemie până la 120 mEq/L, hiperkaliemie până la 7 mEq/L, hipercalcemie, disritmii cardiace, dereglări de ECG, acidoză metabolică, hipoglicemie, febră înaltă, hipotensiune arterială, șoc.

Consecințele insuficienței glucocorticoide sunt procesele patologice la diferit nivel ierarhic al organismului. La nivel celular survin leziuni celulare, distrofii celulare, necroza celulară indusă direct de hiponatriemie, hiperkaliemie, hipercalcemie, hipoglicemie, acidoza metabolică, destabilizarea membranelor celulare și lizozomale și în mod indirect prin dereglări circulatorii. La nivel de țesuturi și organe survin cardiopatia, nefropatia, osteopatia, inflamații. La nivel de sisteme și nivel integral sunt posibile imunosupresii, insuficiență circulatorie vasculogenă, șoc, acidoza metabolică, comă. La rândul lor, procesele patologice generale conduc la procese patologice celulare secundare cu escalarea procesului spre dezintegrarea organismului – survine moartea.

Corecția. Corecția patogenetică esențială a insuficienței glucocorticoide este administrarea glucocorticoizilor, ceea ce permite restabilirea de urgență a circulației sanguine. De menționat că terapia șocului de orice etiologie doar cu vasopresori este ineficace, deoarece cortizolul este sinergist cu vasopresorii endogeni. Hipoglicemia se corectează cu 5% glucoză în soluție izotonică de clorură de sodiu. Excesul de kaliu se înlătură cu rășină cationică administrată oral sau rectal, care absoarbe excesul de kaliu. Hipercalcemia cedează la clorură de sodiu și corticosteroizi. Hipovolemia se corectează cu infuzii de electroliți în asociație obligatorie cu glucocorticoizi (până la 4–8 l la 70 kg masă corporală), deoarece în lipsa steroizilor lichidele infuzate măresc presiunea venoasă centrală fără mărirea debitului cardiac, ceea ce poate provoca insuficiență cardiacă acută.

Hipersecreția glucocorticoidă poate fi primară (tumori suprarenaliene producătoare de hormoni), secundară (adenom hipofizar cu hiperproducție de corticotropină), hiperplazia celulelor adrenale ectopice și iatrogenă la administrarea de glucocorticoizi exogeni. Veriga principală este prezentată de creșterea concentrației cortizolului plasmatic cu manifestări specifice activităților biologice ale glucocorticoizilor. Factorii patogenetici sunt efectele catabolice ale glucocorticoizilor referitor la proteine – proteoliza, hiperaminoacidemia. Efectul antiinsulinic se manifestă prin gluconeogeneza, hiperglicemie, depozitarea excesivă de glicogen în

mușchii striati și ficat, intensificarea lipogenezei cu depuneri excesive de grăsimi în țesutul adipos în mod selectiv în regiunea interscapulară (“gheb de bivol”), trunchiului, feței (fața pletorică în formă de lună), strii abdominale (rupturi de colagen). Efectul simpaticotrop se traduce prin hipertensiune arterială. Hipersecreția asociată de androgeni determină hirsutism, dismenoree, acnee, osteoporoză. Hipercorticismul nu prezintă urgență medicală și nu necesită intervenții terapeutice prompte.

Insuficiența mineralocorticoizilor. Mineralocorticoizii (principalul este aldosteronul) efectuează reabsorbția în canaliculele renale distale doar a 2% din sodiul filtrat și asigură transportul pasiv al apei, însă aceasta are importanță vitală în menținerea homeostaziei de sodiu și apă. Concomitent mineralocorticoizii măresc excreția potasiului, magneziului, calciului și cationilor de amoniu (NH_4^+) în canaliculele renale. În așa mod aldosteronul menține constant volumul lichidului extracelular și indirect filtrarea glomerulară, debitul renal al plasmiei, iar prin inhibiția producției reninei menține constantă și presiunea arterială. Insuficiența mineralocorticoizilor micșorează debitul renal al plasmiei, filtrarea glomerulară, reabsorbția sodiului și apei.

Hipoaldosteronismul este efectul enzimopatiilor suprarenale, a hiporeninemiei în insuficiența renală. Stimulii provocatori, care transformă hipoaldosteronismul subclinic latent în hipoaldosteronism clinic manifestat, sunt situațiile care necesită cantități excesive de aldosteron – restricția alimentară a sodiului, poziția verticală a corpului, hipovolemia. Încă o cauză importantă a insuficienței mineralocorticoide este hiporenemia în insuficiența renală.

Efectele esențiale dishomeostatice produse de hipoaldosteronism sunt hiponatriemia, hiperkaliemia, acidoza excretorie. Insuficiența reabsorbției renale a sodiului este cauza natriurezei intense și consecutiv a hiponatriemiei. În mod cuplat ionii de hidrogen sunt reținuți în sânge și conduc la acidoza excretorie. Paralel are loc insuficiența secreției canaliculare și retenția kaliului cu hiperkaliemie. Dishomeostaziile minerale sunt însoțite de manifestări clinice proprii acestor procese patologice generale.

Consecințele hipoaldosteronismului sunt determinate de dishomeostaziile minerale și se traduc prin procese patologice la nivel celular (leziuni celulare osmolare, acidotice, dereglările electrogenezei și excitabilității celulelor excitabile, distrofiile celulare, necroza celulară), dereglări nervoase, insuficiență cardiacă și vasculară, procese patologice generale – hiponatriemia, hiperkaliemia, acidoza excretorie.

Hiperaldosteronismul poate fi primar (adenomul solitar al suprarenalelor), secundar, extraadrenal și în toate cazurile de activizare a sistemului renină – angiotenzină (insuficiența cardiacă, tumori reninsecretorii, stenoza arterei renale, vasoconstricția). Se manifestă prin hiperrenemie, hipertensiune arterială, hipernatriemie, hipokaliemie, alcaloză.

Androgenii adrenali posedă activitate androgenă slabă, însă pot fi convertiți periferic în testosteron. Din efectele biologice ale androgenelor face parte manifestarea exagerată a caracterelor secundare masculine și efectul anabolic în metabolismul proteic. Pentru bărbați androgenii suprarenalieni au o importanță mică, deoarece se produc în exces androgenii testiculari. La femei 60% din testosteronul circulant este de origine suprarenală, iar hipersecreția provoacă virilism. Respectiv hiposecreția androgenilor provoacă slăbirea efectelor anabolice, atenuarea pilozității și secreției glandelor sebacee, subțierea pielii, micșorarea masei musculare și corporale.

24.2. Hipo- și hipertiroidismul

Dishomeostaziile tiroidiene reprezintă procese patologice integrale. Din acestea fac parte coma mixedemică și criza tireotoxică.

Coma mixedemică prezintă un proces patologic integral provocat de insuficiența gravă și acută a hormonilor tiroidieni.

Cauzele primare ale comei mixedemice sunt: tiroidectomia, hipotiroidismul autoimun, radioterapia, radiația externă, enzimopatii, deficitul de iod, medicația antitiroidă, terapia cu litiu. Din cauzele secundare fac parte procesele patologice hipofizare cu hiposecreția de tirotropină (tumori compresive, dereglări circulatorii, dereglări hipotalamice).

Insuficiența tiroidiană compensată poate deveni decompensată cu evoluție în comă mixedemică sub acțiunea condițiilor defavorizante – a factorilor ce agravează deficitul sau măresc necesitatea în hormoni tiroidieni: temperaturile scăzute, infecțiile, insuficiența cardiacă, traumatisme, accidente cerebrovasculare, hemoragii, hipoxia, hipoglicemia, hiponatriemia, hiperbaria, unele medicamente – anestezicele, narcoticele, iodurile.

Manifestările. Manifestarea esențială a insuficienței tiroidiene *primare* în afecțiunile glandei tiroide este nivelul scăzut de hormoni tiroidieni paralel cu valorile crescute de tirotropină în sânge, iar a mixedemului *secundar* – micșorarea concomitentă a concentrației în sânge a hormonilor tiroidieni și a tirotropinei. Coma mixedemică ca o decompensare tiroidă acută este caracteristică pentru femeile bătrâne în stare de stres în perioada de iarnă și traduce adaptarea neadecvată la frig în lipsa calorigenezei tiroide. Coma mixedemică se manifestă prin micșorarea energogenezei, intoleranța frigului, slăbiciune musculară, parestezii, hipotermie (până la cca 32°C; a fost relatată temperatura de 24°C), edem. Accidentele urgente din cadrul comei mixedemice prezintă hipoventilația pulmonară cu acidoză respiratorie, hipotonia arterială, șocul, hipoglicemia, pleurezia, hidropericardul.

Corecția patogenetică constă în restituția hormonilor tiroidieni, înlăturarea factorilor ce decompensează insuficiența tiroidiană, corecția hiponatriemiei, hipercalcemiei, hipoglicemiei, susținerea respirației, restabilirea temperaturii corpului, a presiunii arteriale, lichidarea șocului. Coma mixedemică netratată se termină cu moartea; letalitatea comei mixedemice tratate oscilează de la 0 la 50%.

Criza tirotoxică. Criza tirotoxică reprezintă starea de hiperactivitate a glandei tiroide, hipersecreția de hormoni tiroidieni sau hiperreactivitatea receptorilor specifici.

Cauzele crizei tirotoxice: gușa toxică difuză, multinodulară sau uninodulară, triiodtironintoxicoza, tiroidita tirotoxică, tumoarea producătoare de tirotropină, hipertiroidismul hipotalamic, hipertiroidismul exogen (hipertiroidismul iatrogen în hormonoterapie). Condiții favorizante sunt infecțiile, hipoglicemia, cetoacidoza diabetică, stresul emoțional, intervențiile chirurgicale, combustii, traumatismele.

Patogenia nu este pe deplin clară, deoarece gravitatea clinică nu corelează cu nivelul hormonilor tiroidieni în sânge. Se presupune că ar avea importanță hiperactivitatea catecolaminelor, deși nici nivelul acestora nu corespunde tabloului clinic. Posibil, are loc suprapunerea și sumația hipertiroidismului și hiperactivității adrenergice.

Manifestările sunt mediate direct de hipertiroidism și de hiperactivitate adrenergică. Caracteristice sunt două sindroame clinice discrete – hipertiroidismul activ (criza tirotoxică propriu-zisă) și hipertiroidismul apatic.

Hipertiroidismul activ caracteristic pentru decada a VII-a de viață se manifestă prin pierderi ponderale moderate (până la 5 kg), masa tiroidei de cca 45 g, insuficiență cardiacă, fibrilație atrială, depresie, apatie. Hipertiroidismul apatic este caracteristic pentru decada a IX-a de viață și se manifestă prin pierderi ponderale de

până la 20 kg, tiromegalie (masa tiroidei până la 70 g), oftalmopatie. Din alte manifestări comune fac parte hipermetabolismul tiroid, febra, intoleranța căldurii, hipermotilitatea gastrointestinală, miocardita tireotoxică, tahicardia sinuzală, palpi-tațiile, mărirea presiunii arteriale sistolice cu cea diastolică normală, murmurul sistolic, decompensarea cardiacă, șocul, coma, agitația, nervozitatea, anxietatea, disfuncția hepatică, hiperglicemia.

Corecția constă în inhibiția sintezei de hormoni tiroidieni sau a eliberării hormonilor din coloidul tiroid, în inhibiția conversiei periferice a tetraiodtironinei în triiodtironină, blocada adrenergică periferică, îngrijirea și suportul general – controlul febrei, aplicații externe reci, diuretice, glicozide cardiace, rehidratarea în caz de deshidratare, steroizi în doze de stres – 300 mg /zi.

Consecințe ale hipertiroidismului sunt procesele catabolice, cardiopatia, insuficiența cardiacă.

24.3. Hipo- și hiperparatiroidismul

Hipoparatiroidismul este o formă idiopatică rară și se manifestă prin hipocalcemie, hiperfosfatemie și hipocalciurie. Hipocalcemia se manifestă prin tetanie, convulsii, hiperexcitabilitate – epilepsie, spasm carpal, fibrilații musculare, hiperventilație tetanică, hipocapnie, alcaloză respiratorie.

Hiperparatiroidismul *primar este o manifestare* a adenomului paratiroid cu hipersecreție independent de nivelul calcemiei. Se manifestă prin hipercalcemie, hipofosfatemie, osteoclazie cu resorbția calciului din oase, hipercalcie, miastenii, poliurie cu nicturie.

Hiperparatiroidismul secundar se observă în hipovitaminoza D și se manifestă prin hiperplazia paratiroidelor, osteomalacie, hipocalcemie.

25. Insuficiența organelor vitale

25.1. Insuficiența circulatorie

25.2. Insuficiența respiratorie

25.3. Insuficiența hepatică

25.4. Insuficiența renală

25.5. Dereglările activității nervoase. Coma

Insuficiența organelor vitale reprezintă procese patologice integrale, care provoacă modificări structurale și dereglări funcționale în toate structurile organismului la toate nivelurile de organizare ierarhică. Aceste procese patologice pot fi calificate ca tipice, deoarece nu depind de specificul factorului etiologic și se manifestă în mod stereotip la majoritatea speciilor biologice. Insuficiența organelor vitale ca procese patologice integrale poate fi determinată de procese patologice celulare, de organ și sistemice, dar ulterior ele singure declanșează procese patologice celulare, de organ și sistemice (leziuni celulare, distrofii celulare, necroză celulară, inflamație, atrofie, sclerozare, insuficiența altor organe vitale). Evoluția succesivă și alternarea proceselor locale și generale conduce la aprofundarea și diversificarea insuficienței organelor vitale până la insuficiență poliorganică și moartea organismului.

25.1. Insuficiența circulatorie

Insuficiența circulatorie reprezintă un proces patologic integral caracterizat prin micșorarea hemoperfuziei organelor, discordanța dintre debitul sanguin actual și necesitățile reale metabolice ale organismului.

Etiologia. În funcție de procesul patologic, care a inițiat insuficiența circulatorie, distingem următoarele cauze și respectiv forme:

- 1) afecțiuni cardiace de diversă etiologie;
- 2) afecțiuni vasculare;
- 3) afecțiuni mixte ale cordului și vaselor sanguine;
- 4) modificări ale reologiei sângelui, mărirea rezistenței periferice a circulației.

Patogenia afecțiunilor, care au condus la insuficiență circulatorie, este determinată de specificul factorului etiologic și de particularitățile organului afectat. Totodată veriga principală patogenetică a însăși insuficienței circulatorii de orice origine este hipoperfuzia organelor, care determină toate procesele patologice ulterioare. Hipoperfuzia generalizată poate avea un caracter acut (de ex., șocul) sau cronic (insuficiența circulatorie cronică).

Manifestările principale ale insuficienței circulatorii sunt nespecifice și prezente în toate formele. Din acestea fac parte reducerea volumului sistolic și a debitului cardiac, micșorarea presiunii arteriale, hiperemia venoasă în toate organele, reducerea perfuziei cu sânge a organelor, hipoxia, hiponutriția.

Consecințele insuficienței circulatorii sunt determinate de hipoperfuzia organelor, inclusiv și celor vitale, cu leziuni celulare hipoxice, hipoenergetice, acidotice, distrofii celulare și necroză celulară, inflamație, atrofie, sclerozare. Caracterul generalizat al insuficienței circulatorii determină localizarea leziunilor celulare în toate organele cu instalarea insuficienței poliorganice.

25.2. Insuficiența respiratorie

Insuficiența respiratorie reprezintă un proces patologic integral caracterizat prin incapacitatea aparatului respirator de a asigura necesitățile actuale ale organismului în oxigen.

Etiologia. Insuficiența respiratorie poate fi provocată de:

- 1) factorii patogeni, care alterează SNC (centrul respirator) – de ex., traume mecanice, hipertensiunea intracraniană, dereglări cerebrovasculare, infecții, intoxicații;
- 2) factorii patogeni care provoacă afecțiuni ale aparatului respirator de natură obstructivă și restrictivă;
- 3) factorii patogeni care dereglează hemodinamica pulmonară.

Patogenia proceselor patologice, care conduc la insuficiență respiratorie, este în funcție de specificul factorului etiologic și de particularitățile organelor afectate. Veriga patogenetică principală a tuturor formelor de insuficiență respiratorie independent de factorul etiologic este hipoxia respiratorie – hipoxemia și hipoxia celulelor.

Manifestările și consecințele insuficienței respiratorii sunt expresie a *hipoxiei* organelor: leziuni celulare hipoxice, hipoenergetice și acidotice, distrofii celulare, necroză, inflamație, atrofie, sclerozare. Gradul leziunilor celulare este funcție a gradului de hipoxie și a rezistenței organului față de hipoxie. Vulnerabilitatea la hipoxie este maximă pentru creier cu descreștere pentru ficat, rinichi, miocard. Echivalentul funcțional al leziunilor hipoxice sunt dereglările activității tuturor organelor.

Insuficiența respiratorie poate fi periodizată conform gradului dereglărilor funcționale în:

1) stadiul analeptic – declanșarea de către hipoxemie a reacțiilor compensatorii (hiperventilația pulmonară, hiperfuncția cardiacă – tahicardie și mărirea volumului sistolic, hipertensiune arterială);

2) stadiul toxic – decompensarea funcțiilor (dispnee, tahicardie cu diminuarea forței de contracție și a volumului sistolic, hipotensiune arterială, creșterea presiunii venoase centrale, insuficiența circulatorie);

3) stadiul terminal – prăbușirea presiunii arteriale, bradicardie, aritmie, fibrilație ventriculară, asistolie, bradipnee, respirație periodică, respirație agonală, stop respirator.

25.3. Insuficiența hepatică

Insuficiența hepatică reprezintă un proces patologic integral apărut la sistarea parțială sau totală a funcțiilor ficatului și manifestat prin dishomeostazii, dismetabolisme generale și dereglări circulatorii sistemice incompatibile cu viața.

Etiologia. Insuficiența hepatică este numitorul comun patogenetic, la care eventual pot parveni toate afecțiunile hepatice. În funcție de mecanismul de acțiune factorii hepatopatogeni se clasifică în:

- a) factori patogeni mecanici, fizici, chimici (traumatisme mecanice, peroxizii lipidici, alcoolul etilic);
- b) factori patogeni biologici (echinococ, leptospire, bacterii, viruși);
- c) factori discirculatorii regionali (tromboză, embolie) sau sistemici (insuficiența circulatorie);
- d) factori patogeni dismetabolici (hipoglicemie, hiperlipidemie);
- e) factori patogeni autoimuni.

Patogenia generală a insuficienței hepatice constă în dezvoltarea consecutivă sub acțiunea factorilor etiologici a proceselor patologice în formă de leziuni, distrofii și necroza hepatocitelor, inflamația, atrofia și sclerozarea ficatului cu reducerea succesivă a funcțiilor.

Manifestările insuficienței hepatice sunt consecutive pierderii funcțiilor ficatului. *Dereglările metabolismului glucidic* constau în diminuarea funcțiilor hepatice de glicogenogeneză, gluconeogeneză, depleția glicogenului în ficat. Aceste dereglări se traduc prin intoleranța glucidelor – ingerarea glucidelor pe orice cale provoacă *hiperglicemie* înaltă de scurtă durată cu eliminarea ulterioară a glucozei prin rinichi – glucozurie. Starea dominantă a homeostaziei glucidice este *hipoglicemia* persistentă cu micșorarea glicemiei până la nivelul critic de nutriție a creierului. Penuria de energie are consecințe fatale pentru neuroni – inhibiție depolarizantă, leziuni celulare, necroză, ceea ce se soldează cu *comă hipoglicemică*. Diminuarea proceselor glicolitice și oxidării glucozei pe calea pentozofosforică micșorează rezervele de oxalacetat necesar pentru includerea acetil- CoA în ciclul Krebs și la rezervele de NADP.H necesar pentru resinteza acizilor grași din acetat. Consecința a ambelor procese este acumularea acetatului cu sinteza și acumularea în exces a *corpilor cetonici*. De rând cu aceasta depleția glicogenului în ficat conduce la lipoliza intensă și la mobilizarea lipidelor din țesuturile adipoase cu *hiperlipidemie de transport*. De asemenea scade capacitatea hepatocitelor de a sintetiza acid glucuronic, necesar pentru procesele de detoxicare, ceea ce diminuează capacitatea detoxifiantă a ficatului și rezultă autointoxicație cu produși endogeni – substanțe biologice active (serotonina), hormoni (aldosteron, estrogene), xenobiotice.

În final dereglările metabolismului glucidic se manifestă prin depleția glicogenului în ficat, prin hipoglicemie, hiperlipidemie, hiperketonemie și acidoză metabolică, autointoxicație. Consecințele, la care converg dereglările metabolismului

glucidic, sunt hiponutriția creierului cu eventuale leziuni neuronale: leziuni, distrofii și necroză celulară cu consecințele generale respective.

Deregările *metabolismului lipidic* în insuficiența hepatică rezultă din mobilizarea intensă a lipidelor din țesuturile adipoase paralel cu incapacitatea ficatului de a metaboliza aceste lipide. În așa mod survine hiperlipidemia de transport, iar din cauza incapacității ficatului de a metaboliza acizii grași – și hiperlipidemia de retenție, invadarea organelor cu lipide, infiltrația și distrofia grasă a ficatului, miocardului, rinichilor. Lipoliza intensă cu formarea în exces de acizi grași conduce la oxidarea lor și acumularea excesivă de acetat. Din cauza deficitului de oxalacetat devine imposibilă scindarea acetatului în ciclul Krebs, iar din cauza deficitului de NADP.H devine imposibilă resinteza de acizi grași. În aceste condiții surplusul de acetat nesolicitat este transformat în corpi cetonici – cetogeneza (acetonă, acid beta-oxibutiric și acetilacetic), ceea ce conduce la acidoză metabolică. De rând cu aceste modificări are loc diminuarea capacității ficatului de a sintetiza fosfolipide și lipoproteine cu instalarea deficitului acestor substanțe. Consecințele nocive ale dereglărilor metabolismului lipidic sunt hiperlipidemia, infiltrația și distrofia grasă a ficatului, hipercetonemia, cetoacidoza.

Deregările *metabolismului proteic* constau în afectarea sintezei de proteine – albumine, globuline de transport, proteinele sistemului coagulant (protrombina, fibrinogenul), proteinele sistemului antioxidant (transferina, ceruloplasmina), dereglarea proceselor de transaminare, dezaminare, sinteza ureei din amoniac. Consecințele acestor dismetabolisme sunt multiple. Hipoalbuminemia conduce la hipoonchie cu edeme și hidropizii. Insuficiența globulinelor dereglează transportul substanțelor biologic active – vitamine, microelemente, hormoni. Deficitul de protrombină și fibrinogen, de rând cu deficitul de vitamina K consecutiv malabsorbției intestinale a vitaminelor liposolubile, cauzează sindromul hemoragic, iar deficitul antioxidantilor – intensificarea proceselor de peroxidare. Dereglarea proceselor de transaminare face imposibilă transformarea reciprocă a aminoacizilor, în urma căreia diminuează sinteza proteinelor, se creează un surplus de aminoacizi – hiperaminoacidemia cu eliminarea acestora în urină – aminoaciduria. Incapacitatea ficatului de a sintetiza ureea conduce la acumularea în exces a amoniacului – hiperamoniemia cu alcaloză metabolică, se stopează disocierea oxihemoglobinei, survine spasmul vaselor cerebrale și encefalopatia din cauza hipoxiei creierului. Alcaloza metabolică se complică cu alcaloza respiratorie, din cauză că hiperamoniemia provoacă hiperventilație și eliminarea excesivă a dioxidului de carbon din sânge.

Dereglarea funcțiilor catabolice a ficatului conduce la acumularea hormonilor nedegradați – estrogene, aldosteron cu consecințele respective – feminizarea la bărbați, retenția sodiului cu hipernatriemie și eliminarea potasiului cu hipokaliemie, edeme hiperosmotice.

Dereglarea metabolismului bilirubinei și acizilor biliari, aminelor biogene se traduce prin hiperbilirubinemie, posibil și colalemie, hiperaminemie (histamina, serotonina, tiramina).

Liza hepatocitelor de orice origine (toxică, ischemică, hipoxică, virală, autoimună, prin peroxidare) provoacă eliberarea de enzime intracelulare cu hiperezimemie (aminotransferaze).

Or, rezultatul final al insuficienței hepatice sunt dismetabolismele generale (hipoglicemia, hipoproteinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia), dishomeostaziile generale (hipercetonemia, acidoza metabolică, hiperamoniemia, hipernatriemia, hipoxia, hiperezimemia), dismetabolismele locale (infiltrația și dis-

trofia grasă a ficatului, miocardului, rinichilor), dereglări circulatorii locale – cerebrale, hepatice și insuficiența circulatorie sistemică. Efectul proceselor patologice integrative inițiate de insuficiența ficatului sunt ulterior localizate în diferite organe în formă de procese patologice locale secundare – leziuni celulare, distrofii celulare, necroză, inflamație, atrofie, sclerozare în ficat, miocard, rinichi, creier.

Procesele patologice secundare în rinichi se finalizează prin insuficiență renală acută. Leziunile secundare ale miocardului se manifestă prin tahicardie, insuficiență cardiacă, aritmii. În tractul digestiv survin eroziuni, hemoragii. Modificările respirației externe se manifestă prin respirația periodică Kussmaul, hiperventilație, alcaloză respiratorie, exhalatia cu miros "hepatic" – miros de paie mucezite. Ischemia hipofizei conduce la necroză cu dezvoltarea panhipopituitarismului, inclusiv și a diabetului insipid.

În creier procesele patologice celulare se traduc prin leziuni cerebrale cu comă hepatică. Coma hepatică reprezintă dereglări grave ale activității nervoase – a activității nervoase superioare cu pierderea cunoștinței, pierderea reflexelor necondiționate, dereglarea funcțiilor vitale – respirația, circulația, funcțiile animale și vegetative. Coma hepatică parcurge în evoluția sa câteva stadii: coma ușoară – cu pierderea cunoștinței; coma de gravitate moderată – lipsa reacției la excitanții algici, apariția reflexelor patologice (Babinski); coma profundă – dereglări ale respirației, circulației, dereglări metabolice, pierderea funcțiilor vegetative, hipotermia; coma terminală – prăbușirea presiunii arteriale, sistarea respirației, stop cardiac, moartea.

25.4. Insuficiența renală

Insuficiența renală este un proces patologic integral caracterizat prin reducerea parțială sau totală a funcțiilor glomerulare și tubulare ale rinichilor cu tulburarea homeostazei mediului intern, procese patologice celulare și dereglări secundare al funcțiilor organelor vitale. Insuficiența renală la adulți survine atunci, când diureza este mai mică decât 25 ml/oră, densitatea urinei mai joasă de 1,005 g/cm³. În aceste condiții rinichii nu elimină toate deșeurile metabolice, ceea ce se traduce prin mărirea concentrației de uree în sânge mai sus de 20 mmol/l.

Etiologia. Insuficiența renală este punctul de convergență a numeroaselor procese patologice renale și extrarenale: procese discirculatorii sistemice (boala hipertensivă, hipovolemia, șocul, insuficiența circulației sistemice), dishomeostazii și dismetabolisme generale (hipo- și disproteinemii, hiperlipidemii, hipercolesterolemie, amiloidoză), dereglări renovasculare (ateroscleroza arterelor renale, arterioscleroza, hiperemie venoasă, ischemie renală, infarct, embolie), afecțiuni directe ale glomerulelor, canalelor renale și țesutului interstițial, blocul căilor urinare, anomalii și defecte congenitale, procese autoimune și tumorale.

Patogenia. În insuficiența renală sunt reduse sau abolite toate funcțiile homeostatice ale rinichilor: menținerea homeostaziei hidrice și electrolitice, a echilibrului acido-bazic, a presiunii osmo-oncotice a sângelui, excreția cataboliților, reglarea presiunii arteriale, funcția endocrină de secreție a eritropoietinelor.

Manifestările insuficienței renale sunt determinate de dishomeostaziile consecutive abolirii funcțiilor renale și constau în tulburarea bilanțului azotului, a echilibrului hidric, electrolitic, osmo-oncotic, acido-bazic, dereglări discirculatorii și insuficiența eritropoiezei.

Tulburările metabolismului azotat se reduc la retenție azotată datorită scăderii filtrării glomerulare și hipermetabolismului proteic – creșterea concentrației ureei plasmatice cu o rată de 10–20 mg%/ zi în formele necomplicate și de 20–100 mg%/ zi

în formele hipercatabolice, creșterea concentrației creatininei, acidului uric, aminoacizilor. Rezultanta acestor procese este instalarea *hiperazotemiei* – creșterea concentrației în sânge a azotului rezidual, neproteic.

Tulburarea echilibrului hidric este datorată oligoanuriei și este exprimată prin echilibrul hidric pozitiv (aportul de apă este superior pierderilor) cu *hiperhidratare* globală, retenția intravasculară a apei, hiperhidratarea hiperosmolară extracelulară, deshidratarea intracelulară.

Tulburarea echilibrului electrolitic are forme de hiponatriemie, variațiile clorului le urmează pe cele ale sodiului, cu excepția pierderilor digestive, potasiul este de obicei crescut (hiperkaliemia) chiar și în absența unor surse exogene de potasiu, iar în formele complicate (septicemie, hemoliză, distrucții tisulare) rata creșterii kaliemiei este mai mare și poate determina tulburări de ritm și de conducere în miocard cu modificări caracteristice pe ECG; concentrația calciului este de regulă scăzută (hipocalcemia) și se datorează hiperfosfatemiei, hipoalbuminemiei și tulburărilor de hidroxilare renală ale vitaminei D cu scăderea concomitentă a absorbției intestinale de calciu; hiperfosfatemia, hipersulfatemia.

Dezechilibrul acido-bazic se caracterizează prin *acidoză* excretorie datorită suprimării mecanismelor renale de secreție a ionilor de hidrogen paralel cu consumul bicarbonatului de sodiu.

Toxemia nefrogenă se datorează acumulării substanțelor toxice endogene provenite atât din procesele patologice primare, cât și din retenția metaboliților. Cele mai importante toxine uremice sunt acidul guanidinsuccinic, poliamidele de origine intestinală (putrescenă), fenoli și derivați fenolici, peptide cu masa moleculară medie și parathormonul în concentrații crescute.

Dishomeostaziile renale, fiind rezultatul afecțiunilor rinichilor, conduc la procese patologice celulare, tisulare și de organ în toate sistemele funcționale ale organismului. Clinic procesele patologice de organ și sistem ca urmare a insuficienței renale se traduc printr-o serie de sindroame – sindromul neuropsihic, cardiovascular, respirator, digestiv și hematologic.

Procesele patologice secundare la nivelul SNC sunt leziunile, distrofia și necroza neuronilor cu dereglarea proceselor de generare și propagare a impulsului electric, care sunt provocate de hiperhidratarea și intumescența creierului, edemul cerebral, hiperkaliemia, acidoza, acțiunea toxică a substanțelor azotate reținute în organism. Echivalentul clinic al acestor procese este astenia psihică și fizică, apatia, cefaleea, crampele musculare, convulsiile, meningismul, paresteziile, obnubilarea, halucinațiile, delirul, coma cerebrală. În cord se înregistrează leziuni celulare, distrofia și necroza miocardiocitelor, miocardita, pericardita provocate de hiperkaliemie și hipocalcemie, hiperazotemie. Drept rezultat se dereglează procesele de generare și acumulare a energiei, electrogeneza (anihilarea potențialului de repaus), excitația (formarea potențialului de acțiune) și contractibilitatea miocardiocitelor. Aceste procese se manifestă prin modificări ale traseelor ECG și prin semne clinice ale insuficienței cardiace – diminuarea debitului cardiac, hipotensiune arterială, creșterea presiunii venoase centrale, hiperemie venoasă în circuitul mare sau mic, hipoperfuzie generală, hipoxie circulatorie.

Simptomele respiratorii sunt determinate atât de afecțiunile directe nefrogene ale aparatului respirator (pneumonie, edem pulmonar, pleurezie), cât și de afecțiunile directe ale centrului respirator de dishomeostaziile renale (retenții azotate și acidoza) și se traduc prin hiperventilație alveolară, respirația periodică Kussmaul și Cheyne-Stokes, respirație agonală, stop respirator.

Procesele patologice la nivelul aparatului digestiv au forma inflamației totale – stomatită, gastrită, enterită, colită și sunt condiționate de excreția excesivă a produșilor azotați de glandele și mucoasa tubului digestiv (uree, creatinină, amoniac etc.). Simptomele digestive sunt anorexia, colicile intestinale, diareea, ulceratii, voma cu deshidratare, hipocloremie și hipokaliemie, epuizarea bicarbonaților, acidoza excretorie.

Dereglările hematologice sunt consecința mai multor factori patogenetici din cadrul insuficienței renale:

a) a acțiunii directe a dishomeostaziilor generale electrolitice, onco-osmotice, acido-bazice asupra țesutului hematopoietic;

b) a hiposecreției eritropoietinelor de către rinichi;

c) a hiposideremiei prin tulburarea reutilizării fierului eliberat în hemoliză cu blocarea acestuia în țesuturile reticuloendoteliale;

d) a hemoragiilor prin tulburările de hemostază prezente în mod constant și datorate unor defecte calitative în funcția plachetară, deficitului de formare a trombocitelor și prin perturbări în sinteza unor factori de coagulare;

e) a hemolizei intravasculare determinate de acidoză. Perturbările hematologice se manifestă prin anemii cu caracter microcitar hipocrom sau normocitar normocrom. Se observă și leucocitoză neutrofilă, indicator al iritației medulare produse, probabil, de retenția azotată sau de infecție.

Osteodistrofia renală este o tulburare a metabolismului fosfocalcic și acidozei și constă în intensificarea proceselor osteoclastice, disocierii intense a sărurilor de calciu din matricea osului cu eliminarea calciului.

Or, consecințele insuficienței renale sunt procese patologice celulare (leziuni, distrofii, necroza), tisulare și de organ (inflamația, scleroza organelor vitale), integrale (insuficiența poliorganică, coma uremică, moartea).

25.5. Dereglările activității nervoase. Coma

Coma reprezintă un proces patologic integral și un sindrom clinic, dereglarea gravă a activității nervoase caracterizată prin inhibiția sistemului nervos central cu perturbarea gravă cantitativă a conștiinței, cu alterarea profundă a funcțiilor de relație, iar la un anumit grad – și a celor vegetative (respirația, circulația). Coma rezidă pe supresia globală a funcțiilor neuronale sau pe leziuni focale în trunchiul cerebral (infarctul de trunchi cerebral).

Etiologia. În funcție de cauza declanșatoare deosebim comă primară și secundară. *Coma primară* este provocată de acțiunea directă a factorului patogen asupra sistemului nervos central – traumatisme, infecții, intoxicații exogene cu toxine neuro-și psihotrope, dereglări cerebrovasculare. *Coma secundară* are drept cauze diferite procese patologice integrale extracerebrale cu implicarea secundară în proces a sistemului nervos central: de ex., insuficiența respiratorie, insuficiența circulatorie, insuficiența hepatică, insuficiența renală, dereglări endocrine (diabetul zaharat, mixedemul, hipertirodismul, insuficiența suprarenalelor), dereglări metabolice – intoxicații exogene, hipoglicemii, hiperketonemie, hiperamonemie, uremie, autointoxicații gastrointestinale.

Patogenia comei primare este determinată de caracterul factorului patogen, care afectează direct sistemul nervos central; coma secundară este determinată de leziunile secundare ale sistemului nervos central, de dishomeostaziile, dismetabolismele, dizoxiile și dereglările circulatorii survenite de pe urma afecțiunilor extracerebrale. De menționat că oricare ar fi originea comei în patogenia ei se formează cercuri vicioase, care reverberează, se autoaprofundează, conducând în final până la moarte.

Astfel, în comele primare cercul vicios are următorul algoritm: *leziuni primare cerebrale* ⇒ *leziuni secundare extracerebrale* ⇒ *leziuni secundare cerebrale* ⇒ *leziuni extracerebrale terțiare* ⇒ *leziuni cerebrale terțiare* ... etc. În coma secundară schema este următoarea: *leziuni primare extracerebrale* ⇒ *leziuni secundare cerebrale* ⇒ *leziuni secundare extracerebrale* ⇒ *leziuni cerebrale terțiare* ⇒ *leziuni terțiare extracerebrale* ... etc.

Comele primare provocate de leziunile directe ale creierului sunt diverse după etiologie și patogenie.

Patogenia comei are la bază fie o distrucție mecanică a teritoriilor – cheie din trunchiul cerebral sau a cortexului (*coma anatomică*), fie o dereglare globală a proceselor metabolice cerebrale (*coma metabolică*).

Mecanismele fiziopatologice de producere a sindromului comatos variază în funcție de etiologie și de localizarea leziunilor cerebrale.

Stările comatoase din bolile degenerative cerebrale (boala Pick, Alzheimer, coreea Huntington, epilepsia mioclonică progresivă, isteria etc.) rezultă din tulburările intrinseci ale metabolismului neuronal și glial.

Coma poate fi provocată de procese intracraniene – traumatisme cranio-cerebrale (comoție, contuzie, fracturi), procese inflamatorii (meningite și meningoencefalite de diferită natură), compresiunea directă a creierului în unele procese expansive ce interesează regiunile importante pentru menținerea stării de conștiință (edemul cerebral regional sau generalizat, tumori cerebrale, abcese, chisturi și aneurisme), tulburări circulatorii arterio-venoase și de lichid cefalorahidian. Toate aceste procese sunt asociate cu un sindrom de hipertensiune intracraniană și semne de compresiune ale trunchiului cerebral – anizocorie (dimensiuni inegale ale pupilelor) cu midriază (dilatarea pupilei) și tulburări cardio-respiratorii grave.

În patogenia comelor vasculare cerebrale (hemoragia, ischemia, embolia cerebrală și encefalopatia hipertensivă) se pronunță diminuarea debitului sanguin cerebral cu dereglarea ulterioară a metabolismului neuronal sau glial, atât prin deprivarea de oxigen, substraturi energetice și cofactori metabolici, cât și prin acumularea de cataboliți.

Comele secundare pot fi toxice, metabolice sau apar în cadrul bolilor somatice.

Comele toxice exogene sunt provocate de medicamentele cu acțiune depresivă asupra SNC, anestezice, alcool etilic, barbiturice, morfină, atropină, unele toxine endogene, ganglioplezice (fenotiazina), monoxid de carbon și insecticide.

Din comele toxice endogene fac parte coma hipoglicemică, diabetică, tireotoxică și mixedemică, suprarenaliană, eclamptică, uremică, hepatică, în insuficiența respiratorie și circulatorie.

Coma uremică reprezintă faza clinică terminală a insuficienței renale. Manifestările ei variate sunt în funcție de etiologia insuficienței renale cronice, de gradul de afecțiune renală, de rezistența individuală, de eficacitatea terapeutică ș.a. Fiecare din acești factori explică predominanța unuia sau altuia din simptomele, prin care se manifestă coma uremică. În coma uremică prevalează întoxicarea organismului cu produși azotoși (uree, creatinină, acid uric), la care se adaugă tulburări grave ale echilibrului hidroelectrolitic și acido-bazic – hiponatriemie, hiperkaliemie, scăderea pH-ului sanguin etc.

Se consideră că responsabile de manifestările clinice ale uremiei ar fi ureea, care se elimină prin intestin și, sub acțiunea florei microbiene locale, se transformă în substanțe toxice (carbonatul și carbamatul de amoniu) și acțiunea toxică a substanțelor

aromatice reținute în organism. Pe lângă retenția de substanțe toxice (autointoxicație) la apariția simptomelor caracteristice sindromului uremic contribuie și tulburările hidroelectrolitice și acido-bazice (deshidratarea, hiperhidratarea, acidoza, hiponatriemia, hiperkaliemia). Toate acestea, alterând permeabilitatea membranelor celulare și modificând structurile intracelulare (mitocondriile, microzomii, ribozomii), perturbază metabolismul enzimatic celular (în special în celulele nervoase, miocardice și eritrocite).

Comele prin tulburări electrolitice se întâlnesc în hiper- și hiponatriemie, hiper- și hipokaliemie, acidoză metabolică și respiratorie, hiper- și hipomagneziemie, hiper- și hipocalcemie.

În coma diabetică se instalează un dezechilibru hidro-electrolitic, realizându-se în final o hiperosmie plasmatică, hemoconcentrație accentuată și deshidratare celulară. Deshidratarea este produsă prin glucozurie și poliurie și implică creșterea corpurilor cetonici în sânge cu majorarea concentrației radicalilor acizi. Acetoacidoza diabetică asociată tulburărilor hidroelectrolitice determină grave tulburări metabolice la nivelul SNC prin perturbarea echilibrului electrolitic al membranei celulare, prin ieșirea ionilor de potasiu din celulă și pătrunderea ionilor de sodiu. În patogenia comei diabetice un rol important i se atribuie reducerii consumului de glucoză în țesutul cerebral și scăderii progresive a consumului de oxigen. S-a sugerat că cetoacidoza prin tulburările ionice și intumescența mitocondriilor ar împiedica utilizarea glucozei celulare prin dereglarea penetrației ei intramitocondriale. Se presupune, de asemenea, că acumularea corpurilor cetonici ar interfera cu metabolismul cerebral prin blocarea competitivă a unor compuși ai ciclului Krebs. Altă ipoteză încearcă explicarea tulburărilor neurologice din coma diabetică prin concentrația crescută de acid gama-aminobutiric (GABA), care, în calitate de mediator inhibitor, ar determina o inhibiție directă a transmiterii neuronale.

În comele tireotoxice, în urma măririi consumului celular de oxigen sub acțiunea excesului de catecolamine și tiroxini, se tulbură metabolismul celular cu acidoză și transmineralizare, survin procese patologice celulare (leziuni celulare, distrofie, necroză) cu predominanță în cord și creier (hipotalamus și cortex).

În coma hepatică pe prim-plan se situează hiperaminoacidemia, hiperamoniemia, lactacidemia, alcaloza, hipoxia cerebrală. Acțiunea toxică a amoniacului asupra țesutului nervos s-ar datora blocării acizilor alfa-cetoglutaric, glutamic și sustragerii ATP, necesar altor procese funcționale ale celulei nervoase. Comele hepatice au în patogenia lor intoxicația cu produși ai digestiei intestinale nedetoxificați de către ficat și absorbiți în circulația sistemică, tulburări electrolitice grave, exces de amoniac provenit din proteinele alimentare, aldosteronismul secundar cu tendință spre retenție hidrică și edem cerebral.

Ca mecanism patogenetic al comei în insuficiența respiratorie se particularizează hipoxia și hipercapnia.

Coma eclamptică (toxicoza gravidelor sau pseudouremia) se realizează prin creșterea bruscă a presiunii intracraniene, prin edem cerebral și ischemie, printr-un mecanism de vasoconstricție arterio-venoasă, care duce la stază, creșterea permeabilității vaselor și edem. În acest mod se produce o jenă în circulația lichidului cefalorahidian în regiunea creierului cu tulburări de nutriție a celulelor nervoase. Această formă de comă se accentuează și prin instalarea insuficienței renale.

Evoluția comei parcurge câteva stadii:

a) coma ușoară (superficială, subcomă) – pierderea cunoștinței, însă bolnavul poate fi trezit episodic;

- b) coma moderată – lipsa reacției la excitanții algici, apariția reflexelor patologice;
- c) coma profundă – pierderea funcțiilor vegetative;
- d) coma terminală, depășită cu prăbușirea presiunii arteriale, stop cardiac, moartea; în această comă supraviețuirea poate fi realizată doar prin intermediul resuscitării cardio-respiratorii artificiale.

Manifestările comei. Oricare ar fi etiologia comei aceasta se manifestă printr-un ansamblu de dereglări tipice ale funcțiilor vitale, care include:

- a) dereglările funcțiilor SNC: a activității nervoase superioare, a reflexelor necondiționate, a motilității, sensibilității, funcțiilor vegetative;
- b) dereglările hemocirculatorii cu hipoperfuzia organelor;
- c) dereglările respiratorii cu hipoventilație sau hiperventilație;
- d) insuficiența renală;
- e) insuficiența hepatică;
- f) dereglări endocrine;
- g) dereglări metabolice.

Corecția patogenetică se efectuează în funcție de etiologia și patogenia comei și include:

- a) dezintoxicația (hemodializa, hemosorbția, enterosorbția, diuretice);
- b) deshidratarea (manitol, sorbitol);
- c) administrarea sedativelor, hipotermia craniului;
- d) restabilirea hemocirculației sistemice și cerebrale;
- e) oxigenoterapia;
- f) lichidarea acidozei și alcalozei.

Consecință a comei cerebrale terminale este decesul cerebral.

Decesul cerebral este starea caracterizată prin pierderea ireversibilă a funcțiilor cerebrale corticale, subcorticale și ale trunchiului cerebral cu sistarea consecutivă a controlului asupra centrilor funcțiilor vitale și absența activării cortexului cerebral prin căile reticulare ascendente. Evident, decesul cerebral antrenează moartea organismului.

27. Dishomeostaziile termice

Homeotermia reprezintă menținerea temperaturii constante a corpului și este asigurată de activitatea centrilor nervoși de termoreglare și a sistemelor efectoare prin menținerea echilibrului dintre termogeneză și termoliză.

Dishomeostaziile termice se manifestă prin hipertermie și hipotermie generală.

Hipertermia reprezintă un proces patologic integral la animalele homeoterme și la om ca urmare a tulburării echilibrului dintre termogeneză și termoliză și caracterizat prin predominarea absolută sau relativă a termogenezei și prin creșterea temperaturii corpului mai sus de 37°C.

Cauzele hipertermiei sunt ridicarea temperaturii mediului ambiant, intensificarea proceselor de termogeneză și reducerea capacității organismului de cedare a căldurii.

Patogenia hipertermiei constă în instalarea dezechilibrului termoreglării cu predominarea absolută sau relativă a termogenezei asupra termolizei. Sunt posibile cel puțin trei variante de dezechilibru al termoreglării: aportul excesiv de căldură din ambianță și termoliza relativ insuficientă pentru cedarea surplusului de căldură; termogeneza absolut mărită și termoliza relativ insuficientă; reducerea absolută a termolizei cu nivel normal de termogeneză.

Stadiile hipertermiei. Hipertermia parcurge în evoluția sa două stadii esențiale: stadiul de compensare cu păstrarea homeostaziei termice și stadiul de decompensare cu hipertermie propriu-zisă.

Stadiul de compensare reprezintă intervalul de timp din momentul acțiunii factorilor etiologici și includerii mecanismelor de adaptare a organismului. Strategia reacțiilor adaptative constă în limitarea termogenezei și sporirea termolizei.

Limitarea termogenezei se efectuează prin inhibiția parțială a proceselor nervoase și a secreției endocrine cu inhibiția consecutivă a funcțiilor organismului și a proceselor metabolice catabolice (exotermice).

Intensificarea termolizei se efectuează prin mai multe reacții. În perioada compensatorie are loc mărirea debitului sanguin periferic prin dilatarea vaselor periferice, ceea ce conduce la creșterea de zeci de ori a termolizei prin conductibilitate și iradiere. În același timp, la egalarea temperaturii aerului atmosferic cu temperatura corpului, cedarea căldurii prin conducere sau iradiere încetează. În aceste condiții unica cale de cedare a căldurii rămâne creșterea debitului sudoral concomitent cu reducerea importantă a concentrației clorurii de sodiu în sudoare, ceea ce preîntâmpină pierderile considerabile de săruri și eventualele dishomeostazii electrolitice, care pot deveni mai periculoase pentru organism decât hipertermia. La evaporarea unui gram de apă se consumă cca 580 calorii, iar luând în considerare volumul maxim al sudorației timp de 24 de ore egal cu 10–12 litri, devine clară importanța și eficacitatea acestui mecanism al termolizei. În același timp, creșterea umidității aerului atmosferic până la 100% întrerupe și acest mecanism al termolizei, ceea ce conduce la tulburări ale homeostaziei termice.

Stadiul de decompensare sau hipertermia propriu-zisă survine la epuizarea treptată și insuficiența reacțiilor adaptative și se caracterizează prin dezechilibrul termic – predominarea termogenezei asupra termolizei și ridicarea temperaturii corpului.

Astfel stadiul de decompensare se caracterizează nu numai prin ridicarea temperaturii corpului (șocul termic), ci și prin grave tulburări ale echilibrului hidroelectrolitic și acido-bazic de pe urma supraîncordării mecanismelor termolizei – a secreției sudoripare și hiperventilației pulmonare.

Hipertermia începe o dată cu creșterea temperaturii corpului și este consecință a epuizării și prăbușirii mecanismelor de termoreglare. În aceste condiții au loc un șir de modificări succesive, cum ar fi creșterea temperaturii pielii, vasodilatația, creșterea transpirației urmate de intensificarea pierderii căldurii prin convecție, iradiere și evaporare. În același timp, dilatarea excesivă a vaselor periferice poate evolua în colaps vasomotor, sincope de căldură, edem de căldură, considerabile pierderi hidrosaline cu deshidratare și grave tulburări electrolitice.

Sincopa de căldură reprezintă un accident caracterizat prin pierderea cunoștinței, determinată de micșorarea bruscă a presiunii arteriale pe fundal de vasodilatare excesivă sau colaps vascular.

Edemul de căldură localizat preponderent în membrele inferioare apare ca rezultat al suprasolicitării termolizei, tulburărilor vasomotorii și dilatării vaselor tegumentelor, al dereglării bilanțului hidroelectrolitic și nu în ultimul rând aportului crescut de apă și sare.

Deshidratarea organismului în hipertermii survine în cazul, în care volumul pierderilor lichidiene prin transpirație abundentă și îndelungată depășesc volumul aportului hidric. Ca urmare a deshidratării inițial apare oliguria compensatorie și numai în cazul când aceasta devine insuficientă pentru restabilirea echilibrului hidric scade volumul lichidului interstițial cu creșterea concomitentă a osmolarității, ieșirea

apei din celule – survine deshidratarea hiperosmolară, care se manifestă prin sete, oboseală, amețeli, oligurie, pirexie, iar în stadiile avansate – prin delir și moarte.

O importanță deosebită în patogenia hipertermiei aparține pierderilor saline și *tulburărilor electrolitice* care de asemenea survin în cazul, în care pierderile de săruri depășesc aportul acestora. Deși prin transpirație se pierde ușor și sodiul, și potasiul, totuși hiponatriemia este principala tulburare electrolitică cu scăderea osmolarității lichidului extracelular, deshidratare extracelulară și hiperhidratare intracelulară. În consecință apar manifestări specifice perturbărilor hidrice și electrolitice cum ar fi oboseala, cefalea, crampele musculare, grețurile, voma, spasmul piloric, atonia gastrointestinală cu reducerea absorbției apei din tubul digestiv.

Crampele musculare se caracterizează prin spasme dureroase ale mușchilor scheletici, iar patogenia lor constă în pierderea apei extracelulare, hipovolemie (până la 50% din volumul sângelui circulant), hemoconcentrație, tulburări microhemocirculatorii, hipotensiune arterială și în final se instalează insuficiența circulatorie însoțită deseori de sincope. În condiții de hipovolemie și hipotensiune survine insuficiența renală cu retenție azotată, creșterea concentrației ureei în sânge, care mai este agravată și de hemoconcentrație. Astfel, în urma pierderilor lichidiene prin transpirație și ulterior prin vomă se tulbură funcția renală, apare hiperazotemia, care agravează și mai mult fenomenele dispeptice.

Un alt factor patogenetic important al stadiului de decompensare este *anhidroza* – lipsa sudorației în ambianță caldă. Ea survine ca rezultat al epuizării procesului sudoral și deshidratării critice, incompatibile cu viața. Anhidroza determină creșterea necontrolată a temperaturii corpului, care conduce la șoc termic, comă și moarte.

Șocul termic se caracterizează prin grave tulburări cerebrale și absența sudorației, consecință a prăbușirii mecanismelor de termoreglare, creșterii temperaturii corpului și autoîntreținerii hipertermiei (41–42°C). Astfel, șocul termic este condiționat de pierderile hidrice și saline, epuizarea și întreruperea procesului sudoral, ceea ce menține temperatura crescută a corpului. Instalarea șocului termic este favorizată de anumiți factori, cum ar fi îmbrăcămintea călduroasă neadecvată temperaturii mediului, muncă fizică intensă în încăperi închise cu temperatură ridicată, temperatura crescută a aerului atmosferic, expuneri îndelungate la acțiunea razelor solare, presiunea și umiditatea crescută a aerului, lipsa curenților de aer etc. Șocul termic apare mai des pe fundalul suprasolicitării fizice, deoarece în activitate musculară intensă se produc cantități importante de căldură suplimentară. Alți factori endogeni favorizanți șocului termic sunt obezitatea, vârsta înaintată, alcoolismul, afecțiunile cardiace, respiratorii, hepatice, intoxicațiile cronice.

Consecințele hipertermiei sunt procesele patologice celulare (leziuni celulare, necroza celulară), procesele patologice integrale (dishidrii, dishomeostazii electrolitice, insuficiența circulatorie, șocul, insuficiența respiratorie, coma, moartea organismului).

Hipotermia reprezintă un proces patologic integral caracterizat prin tulburarea termoreglării și micșorarea temperaturii corpului sub 36,5°C. În general se disting trei grupe de stări hipotermice: hipotermia patologică, consecință a acțiunii îndelungate a temperaturii scăzute a mediului; hipotermia medicală, indusă în scopuri terapeutice, anestezice sau chirurgicale; hipotermia fiziologică, ce apare în cursul sezonului rece la o serie de mamifere. Hipotermia poate surveni prin reducerea considerabilă a termogenezei, prin intensificarea termolizei sau prin ambele mecanisme, însă în toate cazurile termoliza predomină absolut sau relativ asupra termogenezei.

Termogeneza se reduce în caz de imobilizare, în special la bolnavii cu regim strict la pat, iar la copiii mici și la bătrâni termoreglarea imperfectă cu hipotermia

poate surveni chiar și în timpul somnului. În cazuri patologice hipotermia prin reducerea termogenezei se instalează în șoc traumatic, hemoragii masive, boli infecțioase (dizenteria), boli cronice îndelungate cu stări carentiale și grave tulburări metabolice (inaniție, diabet grav, mixedem, insuficiență renală, hepatică), leziuni ale sistemului nervos însoțite de tulburări vasomotorii importante sau de paralizii. Intensificarea termolizei cu reducerea concomitentă a termogenezei contribuie la scăderea bruscă a temperaturii până la valori incompatibile cu viața. Astfel se întâmplă în surmenaj, epuizare fizică, distrofie alimentară. Hipotermia survenită în stare de ebrietate se explică prin faptul că alcoolul dilată vasele periferice și inhibă funcția centrului termoreglator.

Hipotermia patologică în cele mai dese cazuri este consecință a intensificării termolizei pe fundalul termogenezei inițial normale, de exemplu în cazul temperaturii scăzute și umidității sporite a aerului atmosferic, vântului puternic, îmbrăcăminte neadecvate temperaturii scăzute ș.a.

În evoluția hipotermiei patologice se disting două perioade: stadiul de compensare și stadiul de decompensare.

Stadiul de compensare se caracterizează prin menținerea temperaturii corpului în limitele normei datorită reacțiilor de compensare, care condiționează restructurarea termoreglării. În varietatea de mecanisme adaptative în primul rând se includ mecanismele de termoreglare fizică orientate spre limitarea termolizei. Astfel, spasmul vaselor periferice și reducerea debitului sanguin periferic diminuează cedarea de căldură prin conducere, convecție și iradiere. Reducerea considerabilă a debitului sanguin periferic scade semnificativ temperatura pielii și a țesuturilor subcutanate, ceea ce poate provoca diverse tulburări metabolice, hiperpermeabilitate vasculară și celulară, deshidratare intracelulară, degerături cu distrucția mecanică a țesuturilor. În condițiile temperaturii scăzute a tegumentelor se întrerupe procesul sudoral și respectiv evaporarea. În plus, la animale piloerecția asigură formarea unui strat termoizolant de aer, ce limitează considerabil termoliza. La om această reacție s-a păstrat în formă rudimentară ("piele de găină"). O altă reacție este menținerea unei poziții specifice («poza embrionului», «ghem»), care reduce termoliza prin micșorarea suprafeței corpului expuse mediului ambiant.

La o acțiune mai intensă sau mai îndelungată a frigului se includ și mecanismele termoreglării chimice asigurate de modificările neuromorale și orientate spre intensificarea termogenezei. În consecință crește tonusul muscular, apare frisonul, ce asigură o termogeneză mai intensă; se intensifică secreția adrenalinei de către medulosuprarenale și consecutiv crește glicogenoliza în ficat și mușchi; glucocorticoizii stimulează neoglucogeneza și astfel crește nivelul glucozei în sânge, sporește consumul de oxigen; hormonii tiroidieni decuplează oxidarea de fosforilare, ce determină eliberarea energiei în formă de căldură. Deși decuplarea oxidării de fosforilare provoacă o încălzire rapidă a organismului, ea nu poate asigura adaptarea îndelungată la frig, deoarece se reduce formarea macroergilor și asigurarea cu energie a proceselor metabolice. La epuizarea reacțiilor compensatorii mecanismele de termoreglare devin incapabile de a mai asigura homeostazia termică, temperatura corpului începe să scadă, deși consumul de oxigen inițial rămâne intens și numai la etapa avansată a hipotermiei intensitatea metabolismului scade paralel cu temperatura corporală.

Stadiul de decompensare se caracterizează prin scăderea treptată a temperaturii în pofida faptului că mecanismele termoreglatorii sunt încordate la maxim. Astfel, scăderea temperaturii bazale până la 30–32°C la om este însoțită de tulburări funcționale grave, dar încă reversibile: dispnee, intensificarea activității cardiace,

creșterea presiunii arteriale și vitezei de circulație, frison și supraîncordare metabolică. Pe măsura scăderii temperaturii scade frecvența și forța contracțiilor cardiace, în timp ce presiunea arterială rămâne înaltă, grație vasoconstricției și rezistenței periferice crescute, viteza torentului sanguin se reduce considerabil. Se reduce frecvența și amplitudinea mișcărilor respiratorii, apare somnolența, mișcările voluntare sunt stinghere, iar ulterior dispare frisonul, treptat se instalează o rigiditate musculară, individul pierde cunoștința, reflexele pupilare și periferice sunt diminuate. Dacă temperatura scade mai jos de 26°C, se inhibă toate funcțiile vitale ale organismului: metabolismul energetic se reduce la minim, se tulbură activitatea cardiacă din cauza fibrilației, respirația devine superficială și periodică, survine hipoxia, scade tonusul muscular, dispar reflexele spinale. Moartea survine în urma întreruperii respirației.

Consecințele hipotermiei sunt procesele patologice celulare și tisulare (leziuni celulare hipoxice, hipoenergetice, hipotermice, necroza celulară, inflamația), procesele patologice integrale (insuficiența circulatorie, insuficiența respiratorie, șocul, coma, moartea organismului).

27. Șocul

Șocul reprezintă un proces patologic tipic integral caracterizat prin hipoperfuzie persistentă generalizată cu anoxie, subnutriție, leziuni celulare și insuficiența organelor vitale.

În stare de repaus circulația sanguină se caracterizează printr-un anumit debit cardiac și debit sanguin în organe. Debitul cardiac reprezintă volumul total de sânge propulsat de fiecare ventricul (drept sau stâng) timp de 1 minut și se calculează prin înmulțirea volumului sistolic (egal la omul matur cu cca 80 ml) la frecvența contracțiilor cardiace (cca 70 pe minut). Astfel calculat debitul cardiac normal la adulți în repaus este egal cu cca 5.600 ml sânge pe minut.

Perfuzia organelor cu sânge este caracterizată prin debitul sanguin de organ, care reprezintă volumul de sânge propulsat prin fiecare organ timp de 1 minut.

Debitul cardiac este distribuit neuniform pentru diferite organe, în funcție directă de necesitățile reale ale acestora. Astfel, pentru funcționarea normală a organelor perfuzia și consumul de oxigen pe minut în repaus trebuie să constituie:

Organele splanhnice	1400 ml sânge/min	58 ml oxigen/min
Rinichi	1100	16
Creier	750	46
Cord	250	27
Mușchi	1200	70
Piele	500	5
Restul organelor	600	12

Micșorarea perfuziei mai jos de valorile menționate – hipoperfuzia – conduce la micșorarea aportului de oxigen (hipoxie) și substanțe nutritive (hiponutriția) către organe și la evacuarea insuficientă a deșeurilor catabolice din organe. Or, consecințele directe ale hipoperfuziei sunt *hipoxia, hiponutriția și hipoenergogeneza, acumularea în organe a deșeurilor metabolice cu acidoză metabolică.*

Pentru fiecare organ există valori critice ale volumului perfuziei, concentrației de oxigen, de substanțe nutritive și de deșeuri catabolice. Fluctuațiile acestor parametri în afara limitelor admisibile devin incompatibile cu viața și conduc la leziuni celulare. De menționat că aceste valori critice homeostatice sunt concrete pentru fiecare organ, existând o ierarhie a rezistenței organelor față de acești factori. Astfel, cele mai vulnerabile la deficitul de oxigen și substanțe nutritive sunt creierul, miocardul, rinichii, ficatul, pancreasul, intestinale etc. Micșorarea treptată a perfuziei conduce la dereglarea funcțiilor

organelor vitale cu instalarea insuficienței poliorganice, ceea ce și constituie în sumă șocul.

Etiologia și patogenia șocului. Factorii etiologi ai șocului (factorii șocogeni) sunt foarte numeroși și se clasifică în conformitate cu efectul patogenetic principal, prin care aceștia provoacă hipoperfuzia organelor vitale.

Din factorii etiologici ai șocului fac parte:

a) *factorii hipovolemici* – provoacă hipoperfuzie prin micșorarea volumului sângelui circulant (hemoragie, deshidratare, edeme masive, hidropizie, sechestrarea sângelui în anumite regiuni vasculare);

b) *factorii cardiogeni* – provoacă hipoperfuzie prin afectarea funcției de pompă a cordului (infarct miocardic, fibrilația ventriculară), împiedică umplerea diastolică (tamponada cordului), dereglarea ritmului cardiac (tahicardie, blocaje);

c) *factorii vasogeni, vasoplegici* – provoacă vasoparalizie și hipoperfuzie prin afectarea primordială a vaselor sanguine cu diminuarea tonusului vascular (endotoxine bacteriene, substanțe biologice active endogene, toxine exogene); diminuarea tonusului vascular conduce la scăderea presiunii arteriale, la micșorarea vitezei de circulație a sângelui și, în final, la hipoperfuzie;

d) *factorii reohemodinamici* – provoacă hipoperfuzie prin deteriorarea proprietăților de curgere a sângelui (mărirea vâscozității sângelui, agregarea, aglutinarea, coagularea sângelui, formarea de sludge etc.), mărirea rezistenței circulației, micșorarea vitezei lineare și volumetrică a sângelui cu hipoperfuzie consecutivă.

Or, mecanismul general, prin care numeroși factori etiologici provoacă șocul este diminuarea hemocirculației cu instalarea a patru factori patogenetici principali – *hipoperfuzia, hipoxia, hiponutriția și hiperconcentrația de cataboliți*, care și determină leziunile celulare cu manifestările nespecifice și specifice ale acestora în conformitate cu organul lezat.

Așadar, șocul reprezintă o îmbinare inseparabilă de dereglări generale primare hemocirculatorii ca efect al acțiunii factorului șocogen plus leziuni celulare drept consecință a localizării proceselor patologice discirculatorii și plus efecte patologice generale secundare ca efect al generalizării leziunilor celulare conform schemei prezentate:

factorul etiologic șocogen ⇒ dishomeostazii generale ⇒ leziuni celulare ⇒ dishomeostazii generale.

Reverberarea (repetarea în cerc închis) acestor procese de cauză-efect conduce la închiderea de cercuri vicioase, escaladarea efectelor patologice până la moartea organismului.

Sucesiunea proceselor patogenetice la acțiunea factorilor șocogeni este diferită.

Factorii hipovolemici micșorează volumul sângelui circulant și consecutiv antrenează: micșorarea returului venos spre inimă ⇒ micșorarea umplerii diastolice a ventriculelor ⇒ micșorarea volumului sistolic ⇒ micșorarea debitului cardiac ⇒ micșorarea presiunii arteriale ⇒ micșorarea vitezei de circulație a sângelui ⇒ hipoperfuzia organelor.

Factorii cardiogeni inițiază același lanț de procese patogenetice prin micșorarea volumului sistolic.

Factorii vasogeni dilată vasele sanguine, creând o disproporție dintre capacitatea mărită a vaselor sanguine și volumul de sânge devenit insuficient pentru menținerea

presiunii arteriale în aceste condiții. În consecință scade presiunea arterială, scade returul venos spre inimă, iar în final scade și perfuzia organelor.

Factorii reohemodinamici modifică proprietățile de curgere a sângelui și rezistența circulației, care devine de neînvinș pentru gradientul de presiune existent, ceea ce conduce la hipoperfuzia organelor.

Manifestările șocului. În tabloul șocului se evidențiază cert modificări generalizate și localizate. De rând cu stările generale, care au provocat șocul (hipovolemia, insuficiența cardiacă, insuficiența vasculară, dereglări hemoreologice), se asociază și dereglările hemocirculației, respirației externe, homeostaziei sângelui, dereglări ale metabolismului, dishidroze, dezechilibrul acido-bazic, dezechilibrul termic. La nivel de organe are loc hipoxia celulară, hiponutriția celulară, acumularea de metaboliți intermediari, acidoza celulară, leziunile celulare – leziuni membranare, mitocondriale, lizozomale, leziuni ale reticulului endoplasmatic și aparatului Golgi, distrofii celulare, necroza, inflamația.

Reacțiile compensatorii. Ca răspuns la dishomeostaziile survenite la acțiunea factorului șocogen sunt declanșate numeroase reacții compensatorii. Reacțiile compensatorii în șoc poartă caracter diferit în cele două perioade ale șocului – perioada erectilă și perioada torpidă.

În majoritatea formelor de șoc, cu excepția șocului hemoragic, în perioada erectilă are loc excitația generalizată a sistemului nervos central și a porțiunii simpaticale ale sistemului nervos vegetativ. Hipotensiunea arterială, factor patogenetic cardinal pentru șoc, diminuează acțiunea asupra baroreceptorilor din patul vascular și inițiază excitarea sistemului nervos simpatic, hipersecreția de catecolamine de către medulosuprarenale, hipercatecolaminemia. Consecință a acestor reacții compensatorii este spasmul microvaselor dotate cu alfa-adrenoreceptori – organele splanhnice, pielea, rinichii. Totodată vasele dotate cu beta-adrenoreceptori din creier, miocard, circuitul mic nu sunt supuse vasoconstricției. În consecință survine centralizarea circulației sanguine cu redistribuirea sângelui în favoarea organelor vitale și sacrificarea alimentației organelor non-vitale. Concomitent se intensifică și efectele pozitive cardiogene ino-, batmo- și cronotrope ale substanțelor adrenomimetice, rezultând tahicardia menită să asigure debitul cardiac în condițiile volumului sistolic micșorat.

Consecutiv excitației sistemului simpatic este inițiată și reacția stres cu activarea axei hipotalamus – adenohipofiză – corticosuprarenale și hipersecreția de corticoliberină, corticotropină și glucocorticoizi.

Hipoperfuzia și ischemia rinichilor conduce la activarea sistemului renină-angiotensinogenă-aldosteron cu constricția microvaselor periferice și hipersecreția de aldosteron, reabsorbția intensă a sodiului din urina primară, hipernatriemie și hiperosmolaritatea plasmii sanguine. Hiperosmolaritatea excită celulele hipotalamice osmosensibile, ceea ce conduce la hipersecreția de vasopresină cu acțiune antidiuretică, vizând reținerea în organism a apei, menținerea volemiei și homeostaziei osmotice.

Hipoxemia declanșează intensificarea respirației cu hiperventilație, cu arteriolizarea optimă a sângelui în circulația pulmonară.

Penuria de oxigen în celulele consumatoare comutează metabolismul de la mecanismele aerobe la cele anaerobe, ceea ce asigură celula, deși pe un timp scurt, cu energia necesară.

Toate reacțiile compensatorii cu semnificație biologică pozitivă vizând menținerea vieții în condițiile extremale conțin, însă, și fenomene potențial nefavorabile, care inițiază sau aprofundează șocul. Astfel, hipercatecolaminemia

persistentă, deși acționează preponderent în organele non-vitale, provoacă în acestea vasoconstricție cu hipoxie și chiar leziuni celulare hipoxice. Hipoxia organelor se manifestă nespecific prin mărirea permeabilității peretelui vascular, leziuni celulare hipoxice cu toate consecințele, eliberarea de potasiu în spațiul intercelular și consecutiv în sânge, intensificarea proceselor metabolice anaerobe cu acumularea de acid lactic în celulă (acidoza celulară) și în sânge (hiperlactacidemia). Hipoxia tisulară conduce la eliberarea din mastocite a histaminei și serotoninei, care compromit acțiunea vasoconstrictoare a catecolaminelor, măresc permeabilitatea vaselor și intensifică filtrația lichidului intravascular și proteinelor serice în interstițiu. Acțiunea vasoconstrictoare a catecolaminelor este și mai mult anihilată de acidoza tisulară – în consecință microvasele precapilare, care sunt cele mai sensibile la acțiuni adrenergice, se dilată, în timp ce vasele postcapilare, mai puțin sensibile la acțiunea catecolaminelor, rămân spasmate. Relaxarea sfincterelor precapilare concomitent cu spasmul persistent al sfincterelor postcapilare rezultă supraumplerea capilarelor cu sânge, care nu poate să se scurgă prin sfincterul postcapilar spasmatic, ceea ce mărește presiunea hidrostatică, intensifică procesele de filtrare a lichidului din vase în interstițiu – are loc sechestrarea sângelui în capilare (“hemoragie intracapilară”) și a lichidului transvazat în spațiul interstițial, ceea ce aprofundează hipovolemia. În așa mod se închide cercul vicios hipovolemie – sechestrarea sângelui – hipovolemie, iar centralizarea circulației este succedată de decentralizare.

Intensificarea proceselor metabolice anaerobe, de rând cu generarea de energie necesară celulelor, conduce la acumularea acidului lactic și la leziuni celulare acidotice, activarea proteazelor lizozomale cu intensificarea proceselor de autoliză celulară.

Hiperventilația antrenează eliminarea în exces a dioxidului de carbon și asocierea la acidoza metabolică produsă de acidul lactic a alcalozei respiratorii produsă de deficitul de acid carbonic.

Hipersecreția de aldosteron reține sodiul în sânge și interstițiu. Ulterior ionii de sodiu pătrund în celulele cu permeabilitatea membranelor compromisă, provocând hiperosmolaritate și hiperhidratare intracelulară, intumescență și leziuni mecanice ale celulelor. Vasopresina intensifică reabsorbția apei în tubii colectori renali (oligo-anuria), contribuind la reținerea în organism a substanțelor catabolice cu intoxicație nefrogenă.

Suma dishomeostaziilor primare și secundare rezultă hipoperfuzia critică a organelor tradusă prin procese patologice celulare – leziuni celulare, distrofii, necroză. Manifestarea proceselor patologice în organe este în conformitate cu funcțiile dereglate ale acestora.

În sistemul nervos central, la nivel de neuron, hipoxia și penuria de energie provoacă dereglarea proceselor nervoase cu prevalența inhibiției depolarizante, dezechilibrul vegetativ cu predominarea tonusului simpatic urmată de paralizia acestui compartiment vegetativ (simpaticoplegia).

În sistemul cardiovascular pe lângă dereglările circulației sanguine enumerate (hipovolemie, debitul sistolic și cardiac micșorat, hipotensiune arterială, tahicardie), paralizia sfincterului precapilar concomitent cu spasmul sfincterelor precapilare provoacă sechestrarea lichidului în așa-numitul „al treilea spațiu”, survine “decentralizarea hemodinamică” și în plus grave dereglări în cord – hiperemia venoasă, staza capilară, alterarea hipoxică și acidotică a miocardului, insuficiență cardiacă.

Reacțiile aparatului respirator se traduc prin dispnee, respirație frecventă și superficială, respirație periodică, hipocapnie, alcaloza respiratorie în asociație cu acidoza metabolică.

Procesele patologice în rinichi constau în micșorarea filtrației glomerulare și alterarea hipoxică a epitelocitelor renale cu insuficiență renală.

Hipoperfuzia și hipoxia ficatului se soldează cu leziunea hepatocitelor, diminuarea funcțiilor metabolice hepatice – hipoprotrombinemie, hipoalbuminemie, intensificarea proceselor glicogenolitice și glicolitice, epuizarea rezervelor de glicogen, acidoză, diminuarea sintezei de uree cu acumularea amoniacului, hiperbilirubinemie, compromiterea funcției de barieră a ficatului și autointoxicație.

Afecțiunile intestinale se manifestă prin leziuni hipoxice ale epiteliului intestinal, mărirea permeabilității peretelui intestinal, absorbția abundantă în sânge a substanțelor intermediare și a metaboliților microbieni, în special a endotoxinelor bacteriilor gram-negative, cu activarea mediatorilor inflamatori, leziuni directe vasculare și celulare – astfel în asociație cu insuficiența hepatică survine autointoxicația intestinală.

În șoc au loc și leziuni celulare în pancreas cu autoactivarea enzimelor pancreatice, autoliza pancreasului, eliberarea în sânge a enzimelor pancreatice și efectul generalizat al acestora – colaps.

În sânge are loc hemoconcentrație cu creșterea hematocritului și vâscozității, modificări hemoreologice – agregarea celulelor, formarea de sludge, hemocoagularea până la CID (coagularea intravasculară diseminată). Din modificările biochimice ale sângelui cele mai esențiale sunt: hiperatecolaminemia, hiperenzimemia, hipoglicemia, hiperlactacidemia, hiperamoniemia, hiperazotemia, hiperaminemia, hiperkaliemia, activarea sistemului kininic.

Repetarea perpetuă a ciclurilor de generalizare-localizare a proceselor patologice conduce la aprofundarea șocului și la tranziția în șoc ireversibil. Debordarea șocului după limitele reversibilității survine la instalarea leziunilor celulare. Or, gradul leziunilor celulare survenite în șoc sunt și reperele demarcaționale dintre șocul reversibil și cel ireversibil. Ireversibilitatea șocului este condiționată de leziuni ale vaselor sanguine, epuizarea rezervelor energetice, coagularea intravasculară a sângelui, leziuni celulare, necroza și autoliza celulară. Volumul masiv al leziunilor celulare ireversibile, insuficiența funcțională poliorganică explică letalitatea înaltă de pe urma șocului și necesitatea corecției dereglărilor funcționale până la tranziția la faza ireversibilă.

Consecințele șocului sunt grave. Fără corecție șocul are tendință spre progresare în direcția ireversibilității, ceea ce amenință viața și poate conduce la moartea organismului.

28. Moartea organismului

Știința, care se ocupă cu studierea procesului de murire a organismului, se numește *tanatologie*, iar totalitatea mecanismelor de tranziție de la viață la moarte constituie *tanatogeneza*. Tanatogeneza generală – legitățile și mecanismele tipice de murire comune pentru toate cazurile – este un compartiment al fiziopatologiei. Tanatogeneza specială – specificul procesului de murire în funcție de factorul patogen, nozologie, particularitățile organismului – este prerogativa disciplinelor clinice.

Tanatologia are multiple aspecte: filozofice, teologice, biologice, medicale. Pentru medic prezintă interes profesional cunoașterea cauzelor, care conduc la moarte,

cunoașterea legităților de tranziție de la viață la moarte și modificările consecutive ale funcțiilor sistemelor organismului, făcând astfel posibilă monitorizarea procesului de murire prin înregistrarea indicilor clinici și paraclinici, demarcația stărilor reversibile de cele ireversibile, corecția dereglărilor survenite pe parcursul procesului de murire în scopul reînțarcerii la viață.

Moartea organismului, antipodul vieții, evoluția firească a vieții din punct de vedere biologic reprezintă *sistarea persistentă a activității integrative a sistemului nervos central cu dezintegrarea consecutivă a organismului, sistemelor, organelor, celulelor*, ceea ce se finisează cu transformarea materiei vii în materie moartă.

Cauzele morții. Factorii tanatogeni sunt factorii patogeni care afectează irecuperabil creierul sau sistemele vitale ale organismului cu instalarea insuficienței funcționale absolute.

Patogenia generală a morții. Veriga principală patogenetică a morții este sistarea persistentă a activității sistemului nervos central și dezintegrarea funcțională și structurală a organismului, sistemelor, organelor și celulelor.

Luând în considerare interdependența dintre activitatea integrativă a sistemului nervos și rolul altor sisteme vitale ale organismului în menținerea activității sistemului nervos central (respirația, circulația, nutriția, homeostazia), procesul de murire (sistarea activității nervoase) poate fi inițiat fie prin afecțiunea directă primară a SNC, fie prin afecțiunea primară a sistemelor vitale de menținere a activității nervoase. În ambele variante, însă, se includ reciproc atât dereglările activității nervoase, cât și dereglările funcțiilor sistemelor vitale ale organismului amplificându-se și aprofundându-se reciproc, generând cercuri vicioase, ajungând până la punctul de ireversibilitate cu evoluție vertiginosă spre dezintegrarea organismului.

Astfel procesul de murire poate parcurge două piste patogenetice:

1) alterarea primară a sistemului nervos central \Rightarrow insuficiența activității nervoase (coma) \Rightarrow dereglări neurogene ale sistemelor vitale \Rightarrow insuficiența sistemelor vitale (insuficiența endocrină, respiratorie, circulatorie, hepatică, renală) \Rightarrow dishomeostazei generale \Rightarrow alterarea secundară a sistemului nervos central \Rightarrow etc.;

2) alterarea primară a sistemelor vitale \Rightarrow insuficiența sistemelor vitale (insuficiența endocrină, respiratorie, circulatorie, hepatică, renală) \Rightarrow dishomeostazii generale \Rightarrow alterarea secundară a sistemului nervos central \Rightarrow insuficiența activității nervoase (coma) \Rightarrow dereglări neurogene secundare ale sistemelor vitale \Rightarrow etc.

Din dereglările funcțiilor vitale importanță tanatogenă are insuficiența endocrină, respiratorie, circulatorie, hepatică, renală, care modifică parametrii homeostatici ai mediului intern spre valori critice absolut insuficiente pentru menținerea activității nervoase. Cunoașterea acestor parametri are și importanță practică, fiind puncte de reper pentru corecția dishomeostaziilor survenite. Astfel, pentru menținerea activității nervoase creierul necesită următoarele condiții: temperatura 32–42°C, pH 7,2–7,6, concentrația glucozei în sânge nu mai puțin de 3,5 mmol/l, presiunea osmotică a plasmei 300 mosm/l (miliosmoli pe litru), conținutul oxigenului nu mai jos de 18,1 ml în 100 ml de sânge (ml/100ml), aportul de oxigen 520–720 ml/min/m² (mililitri pe minut pentru 1 m² de suprafață corporală), debitul sanguin cerebral nu mai mic de 15% din debitul sistolic la o presiune de perfuzie cel puțin de 60 mm Hg, cantitatea de lactat nu mai mare de 4 mEq/l (microechivalenți pe litru), concentrația amoniacului, ureei, toxinelor endogene și exogene la valori fiziologice. De menționat că dishomeostaziile nocive pentru creier pot fi rezultatul afecțiunii primare a creierului cu dereglarea graduală a activității nervoase și a funcțiilor vitale ale organismului.

În practica clinică este acceptată periodizarea morții conform indicilor clinici și reversibilității procesului de murire în câteva stări terminale: preagonia, agonia și

moartea clinică. Importanța pragmatică a acestei periodizări a procesului de murire constă în tactica terapeutică diferită a medicului în fiecare perioadă.

27.1. 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. Stările terminale se asociază cu dereglarea vitalității organismului și micșorarea critică, până la valori incompatibile cu viața, a parametrilor homeostatici (presiunii arteriale, presiunii gazelor în sânge, temperaturii corpului, pH mediului intern și intracelular, indicilor metabolici).

În prezent este acceptată clasificarea stărilor terminale propusă de V.A.Negovski, la care se referă: preagonia, agonia și moartea clinică. În afară de acestea la categoria de stări terminale se mai referă și starea organismului resuscitat în urma reanimării.

Etiologia. Stările terminale au etiologie variată. Cauzele mai frecvente ale stărilor terminale și a morții subite sunt factorii mecanici (traumatismele), factorii fizici (temperatura înaltă și joasă, curentul electric), factorii chimici (toxine endogene și exogene), factorii biologici (infecțiile, parazitozele), factorii alergici (alergenele) și iatrogene (supradozarea medicamentelor).

Patogenia. Factorii patogeni enumerați provoacă moartea prin diferite căi de acțiune asupra organismului.

La acțiunea directă asupra creierului (acțiune neurotropă) se instalează insuficiența activității nervoase (coma) cu dereglări neurogene ale sistemelor vitale.

Acțiunea patogenă primară asupra aparatului respirator (factorii pneumotropi) conduce la insuficiența respiratorie cu leziuni hipoxice în sistemul nervos central și în organele altor sisteme vitale.

Afectarea primară a sistemului cardiovascular (factorii cardio- și vasotropi) conduce la insuficiența circulatorie generală cu hipoperfuzie, hipoxie și hiponutriție a creierului și altor organe vitale.

Alterarea primară a ficatului de către factorii hepatotropi conduce la insuficiența hepatică cu dismetabolisme generale (hipoglicemie, hipoproteinemie, hiperlipidemie, hiperamoniemie), dereglări acido-bazice, care alterează ulterior creierul și alte organe vitale.

Afectarea primară a rinichilor exercitată de factorii nefropatogeni provoacă insuficiența renală cu dishomeostazii generale în formă de dishidrii, dismineraloze, dishomeostazii acido-bazice, care alterează creierul și alte organe vitale.

Astfel, indiferent de debut, în procesul tanatogenezei are loc încercuirea lanțului patogenetic în cercuri vicioase reverberatoare, autoamplificatoare, care în final și conduc la moartea organismului.

Cauză frecventă directă a morții este stopul cardiac.

Cauzele stopului cardiac pot fi divizate în două grupe – cardiogene și necardiogene. La prima grupă se referă infarctul miocardic, dereglări grave ale ritmului cardiac, ruperea anevrismului postinfarctic, embolia arterelor coronariene. La grupa a doua se referă afecțiunile primare extracardiace ale sistemului respirator (insuficiența respiratorie), dereglări de metabolism, dismineralozele (hiperkaliemia), dezechilibrul acido-bazic (acidoza, alcaloza), afecțiunile endocrine cu hipersecreție

sau insuficiența hormonală. Hipoxia, hipercapnia, acidoza metabolică stau la baza perturbărilor grave de metabolism cardiac și ca urmare predominant apar dereglări de excitabilitate, conductibilitate cu micșorarea concomitentă a capacității contractile a miocardului. Patogenia stopului cardiac este determinată în special de bilanțul electrolitic și în primul rând de nivelul cationilor K^+ și Ca^{2+} . În stările terminale dereglările activității cardiace depind nu numai de valorile cantitative ale acestora, ci și de raportul dintre ei, viteza de creștere a concentrațiilor lor, gradientul intra-extra-celular. Astfel, hiperkaliemia cu o evoluție bruscă cu deficitul intracelular de K^+ cauzează fibrilații ventriculare. Creșterea treptată a concentrației de K^+ în plasma sangvină cauzează asistolie. La oprirea activității cardiace pe fundalul hiperkaliemiei se micșorează sau dispare complet activitatea electrică a cordului și capacitatea contractilă a lui, ceea ce determină o resuscitare cardiacă dificilă. La micșorarea concentrației de Ca^{2+} miocardul pierde capacitatea contractilă, fiind păstrată activitatea electrică (disocierea electro-mecanică).

Asistolia foarte frecvent este de origine neuroreflexă cu hipertonus vagal, care înhibă activitatea nodului sinusal. Stopul cardiac mai poate apărea și prin intermediul reflexelor cauzate de excitarea altor organe ce posedă inervație vagală.

Foarte diverse sunt cauzele “morții anestezice”. Astfel poate apărea oprirea reflexă a cordului drept consecință a atropinizării insuficiente a pacientului, a acțiunii cardiotoxice a barbituricelor sau acțiunii accentuate simpatomimetice a unor substanțe anestezice inhalatorii.

În afecțiunile traumatice însoțite de șoc posthemoragic un rol deosebit se atribuie excitației și dereglărilor ulterioare ale activității SNC, stimulării sistemului simpatico-adrenal și axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale. Glucocorticoizii secretați în abundență inițiază procese catabolice. Secreția presinaptică și de către medulosuprarenale a catecolaminelor conduce la hipercatecolaminemie exagerată (“explozie catecolaminică”), care produce spasmarea vaselor colectoare și a arteriolelor periferice. Acest mecanism reglator este orientat predominant spre sfincterele pre- și postcapilare, care sunt completament închise de catecolamine. Este foarte important faptul că această închidere are loc în pofida influențelor reglatorii asupra microcirculației pH mediului interstițial. În toate stările terminale însoțite de hipercatecolemie și hipovolemie apar interrelații concurente între catecolamine și pH al mediului. Până la un anumit grad al acidozei influențele catecolaminice predomină – în consecință are loc închiderea sfincterele pre- și postcapilare cu reducerea microcirculației, scăderea presiunii hidrostatice în capilare. Ca urmare lichidul interstițial intră în patul vascular în cantități suficiente și reduce pentru un anumit timp deficitul de volum sanguin circulant. Acest mecanism compensator, care poate asigura deficitul de până la 25% din volumul sanguin circulant, este foarte “costisitor” pentru organism, deoarece este asociat de reducerea progresivă a perfuziei țesuturilor periferice. Consecutiv hipoperfuziei crește acidoza, care și este cauza ireversibilității acestor stări, deoarece în aceste condiții sfincterele precapilare nu mai reacționează la efectele stimulatorii catecolaminice și se relaxează, în timp ce sfincterele postcapilare, mai sensibile față de catecolamine, rămân închise. În aceste condiții sângele intră în capilare, însă refluxul din ele este stopat. În consecință presiunea hidrostatică în capilare crește, ceea ce duce la extravazarea masivă a plasmei (apoi și a celulelor sângelui) în spațiul interstițial. Astfel are loc sechestrarea sângelui în capilare și a plasmei sanguine în spațiul interstițial. Progresiv se micșorează volumul sângelui circulant și respectiv returul venos spre cord, ceea ce antrenează reducerea volumului sistolic și a debitului cardiac. La acest moment orice terapie infuzională este ineficientă.

În cazurile, în care stopul cardiac a survenit în urma politraumatismului, traumelor grave craniene și ale encefalului, hemoragiilor masive sau pe fundalul hipoxiei anterioare, posibilitatea restabilirii vitalității organismului este redusă.

În criza psihoemoțională mecanismul patogenetic al stopului cardiac este de asemenea determinat de hiperproducția și secreția în sânge a catecolaminelor. Astfel de stop al cordului anterior intact este o variantă favorabilă din punctul de vedere al eficacității reanimării și resuscitării complete a funcțiilor organismului.

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. În urma perioadei de excitație apar dereglări de conștiință, care se finisează cu coma hipoxică. Dereglările de conștiință corelează cu modificările electroencefalogrammei (EEG). O dată cu instalarea hipoxiei scoarței cerebrale după o perioadă latentă, durata căreia depinde de rapiditatea dezvoltării deficitului de O₂, survine excitația motorie, manifestată pe EEG prin desincronizarea bioritmurilor.

După o scurtă perioadă de intensificare a ritmului alfa se înregistrează o diminuare a amplitudinii undelor pe EEG cu predominarea undelor delta de amplitudine înaltă înregistrate în lobul frontal al scoarței. Aceasta corespunde momentului, în care pacientul pierde cunoștința. O dată cu pierderea cunoștinței apar convulsiile, paroxisme tonice, rigiditate, însoțite de acte involuntare de micțiune și defecație. Cu cât coma este mai profundă cu atât activitatea delta se destramă mai mult și apar perioade de «tăcere bioelectrică» a creierului. Ulterior activitatea electrică a scoarței cerebrale dispare completamente.

Sistarea activității electrice a creierului are loc la micșorarea debitului sanguin cerebral aproximativ până la 15–16 ml la fiecare 100 g de țesut nervos pe minut (ml/100g/min), iar depolarizarea membranelor celulelor nervoase ale scoarței cerebrale survine la debitul egal cu 8–10 ml/100g/min. La acest nivel de irigare creierul deja nu mai funcționează, însă se păstrează capacitatea de a fi readus la o funcționare normală în cazul restabilirii circulației cerebrale. Durata precisă a perioadei de hipoperfuzie, în care scoarța își menține funcția neafectată nu se cunoaște, însă la micșorarea debitului cerebral mai jos de 6 ml/100g/min în celulele scoarței cerebrale apar modificări morfologice.

În perioada preagonală cauzată de hemoragie are loc stimularea centrului respirator de impulsurile provenite din chimio- și baroreceptorii zonelor reflexogene vasculare – respirația devine profundă și accelerată, crește activitatea electrică a mușchilor inspiratori. Concomitent expirația devine activă cu participarea mușchilor gâtului, centurii scapulare, peretelui abdominal. O dată cu aprofundarea hipoxiei activitatea centrului respirator se inhibă, respirația devine mai rară și superficială, se micșorează activitatea electrică a tuturor mușchilor respiratori. În această perioadă pot apărea diferite tipuri de respirații periodice, cauza principală a cărora sunt leziunile hipoxice ale centrului respirator.

În perioada preagonală apar modificări în microcirculație, care se intensifică în perioada agonală și pot fi convențional împărțite în două stadii. În primul stadiu survin reacții compensatorii, din care face parte mărirea sensibilității arteriolelor la catecolamine și spasmul arteriolar, centralizarea circulației sanguine, mărirea frecvenței și amplitudinii contracțiilor succinte ale metarteriolelor și a sfincterelor precapilare.

Astfel, compensarea este orientată spre mărirea reîntoarcerii venoase spre cord și menținerea hemodinamicii centrale. Totodată, aceste reacții, inițial compensatorii, dereglează perfuzia capilară, ceea ce determină apariția ischemiei tisulare, în pofida faptului că indicii hemodinamicii centrale sunt constanți. Reacțiile vasculare din al doilea stadiu sunt consecință a acidozei tisulare, a acumulării de substanțe biologice active (de ex., serotonina, histamina, prostaglandine etc.) și se manifestă prin staza în capătul venos al capilarului, reducerea refluxului venos, sechestrarea sângelui în capilare.

Reacțiile sistemului endocrin în stările terminale sunt similare cu cele din alte stări de stres și care nu contribuie la tanatogeneză. Astfel, deja din perioada de preagonie crește secreția și concentrația în sânge a hormonilor cu efect catabolizant: catecolaminelor, somatotropinei, antidiureticilor (ADH), corticotropinei și corticosteroidilor, glucagonului, hormonilor tiroidieni și paratireotidinei. Acești hormoni mobilizează grăsimile, glucidele și proteinele, iar prin activarea enzimelor respective contribuie la catabolismul nutrienților și astfel intensifică energogeneza. În perioada preagonală substratul energetic principal al tesuturilor sunt acizii grași, iar pentru țesuturile creierului rămâne glucoza. Concomitent cu excesul de hormoni catabolizanți scade secreția hormonilor anabolizanți: androgenilor, estrogenelor, insulinei și consecutiv scade utilizarea periferică a glucozei. Catabolismul proteic intensificat în perioadele terminale modifică presiunea oncotică și osmotică în țesuturi, conduce la dereglări hidroelectrolitice, acidoză, hiperuricemie, la intoxicația organismului cu produse intermediare și finale ale metabolismului proteic grație scindării intense a bazelor purinice și a acizilor nucleici. După hiperglicemia inițială urmează hipoglicemia cauzată de epuizarea rezervelor de glicogen din ficat și insuficiența proceselor de gluconeogeneza.

După perioada preagonală survine pauza terminală a respirației. Pauza terminală este determinată de dispariția influențelor asupra centrului respirator al formațiunilor rostrale ale creierului. Durata ei este 1–4 minute și se caracterizează prin încetinirea respirației, bradicardie, mai rar asistolia, pupilele sunt dilatate, nu reacționează la lumină. Ulterior centrul respirator preia activitatea proprie, iar pauza terminală este succedată de agonie.

Agonia este o etapă a muririi organismului 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 impulsurile 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.

Hipoxia gravă poate fi și consecința mării afinității hemoglobinei față de oxigen – atunci, când nu are loc disocierea oxihemoglobinei chiar și în condițiile micșorării pH-ului sanguin. Acest mecanism explică persistența hipoxiei în cazul transfuziilor masive de eritrocite conservate, în care, pe măsura păstrării, se micșorează conținutul de 2,3-difosfoglicerat, ceea ce duce la creșterea afinității hemoglobinei către oxigen. În aceste condiții oxihemoglobina nu disociază și nu cedează oxigenul. Astfel apare o hipoxie gravă a țesuturilor pe fundalul minut-volumului normal și al concentrației mărite a oxigenului în sângele arterial și cel venos.

Imediat după stopul cardiac și sistarea perfuziei celulele utilizează oxigenul din sânge, lichidul interstițial și hialoplasmă, rezervele de energie înmagazinată intracelular în formă de substanțe macroergice, ceea ce menține un timp activitatea vitală a celulei. Parțial energia necesară este furnizată de comutarea metabolismului pe cale anaerobă cu acumularea progresivă de acid lactic. Astfel, acidoza metabolică conduce la micșorarea pH în sângele arterial până la 7,0, iar în cel venos – chiar până la valoarea de 6,96.

La epuizarea rezervelor energetice și ale energogenezei anaerobe survin leziuni celulare hipoxice, hipoenergetice, acidotice, dezechilibrate cu afectarea predominantă a membranei citoplasmatică, a mitocondriilor, reticulului endoplasmatic, aparatului lizozomal cu consecințele respective. Inițial leziunile celulare poartă caracter reversibil, însă ulterior survine necroza celulară ireversibilă. Necroza celulară este linia de demarcație a morții clinice de moartea biologică.

În perioada morții clinice pe ECG se înregistrează complexe cardiace dezorganizate, oscilații fibrilante cu o frecvență și amplitudine descrescândă, lipsa caracterelor specifice pentru complexe QRS și a undei T.

După oprirea respirației procesele metabolice aerobe se reduc brusc, se aprofundează hipoxia, se intensifică glicoliza anaerobă. Durata morții clinice este determinată în primul rând de rezistența scoarței cerebrale la hipoxie. Scoarța cerebrală este cea mai sensibilă structură la deficitul de oxigen. În experiment s-a demonstrat că primele dereglări funcționale în neuroni apar deja peste câteva secunde după instalarea hipoxiei, iar modificările morfologice – peste 2–3 minute. Structurile subcorticale, cerebelul poate rezista în condiții de anoxie de la 5–6 până la 10–15 minute, trunchiul cerebral și măduva spinării își păstrează reversibilitatea dereglărilor metabolice timp de 30–45 min.

Leziunile neuronilor corticali încep peste cca 2–3 minute cu necroza acestora peste 5–6 minute după instalarea morții clinice. În afară de aceasta durata morții clinice mai depinde și de durata stărilor terminale precedente, intensitatea funcționării anterioare a organismului, temperatura corpului în procesul muririi. Astfel, în condiții de hipotermie artificială durata morții clinice la animale poate fi prelungită până la 2 ore datorită reducerii vitezei reacțiilor oxidative din SNC, cerințelor reduse de oxigen și utilizării economice, a adaptării metabolice. În caz de hemoragie masivă combinată cu o traumă, durata morții clinice este practic egală cu zero, deoarece pe fundalul șocului algic, hipovolemiei și hipotensiunii arteriale necroza celulară în organele vitale, inclusiv în scoarța cerebrală, poate surveni încă până la oprirea activității cardiace. Or, necroza celulară pune începutul morții biologice. Din acest moment

organismul își încetează existența în calitate de entitate biologică și socială, activitatea vitală mai menținându-se doar la nivel de organe. Acest fapt – păstrarea viabilității organelor după moartea organismului integru stă la baza prelevării organelor pentru transplantare după moartea clinică.

27.2. Moartea biologică

Moartea biologică este starea ireversibilă în procesul de murire, stadiul final de existență și începutul dezintegrării organismului ca sistem integru, viabil. Diagnosticul morții biologice se face numai în baza înregistrării modificărilor ireversibile în lobiile frontali ai creierului, ceea ce este dificil de efectuat în primele ore după moartea clinică. Actualmente diagnosticul morții creierului se bazează pe înregistrarea lipsei respirației și activității cardiace, a reflexiei totale, micșorării temperaturii corpului, opacității și uscăciunii corneei, deformației pupilei la atingerea globilor oculari, apariției petelor cadaverice, rigidității cadaverice, înregistrarea liniei izoelectrice în emisferile frontale pe electroencefalogramă („tăcerea bioelectrică”) timp de 3 ore. Aceste semne apar aproximativ peste 2–4 ore după moartea clinică. Ireversibilitatea pierderii funcțiilor organismului este determinată de hipoxia progresivă persistentă, care conduce la leziuni celulare hipoxice și necroză celulară. Resuscitarea îndelungată sau întârziată (peste 5–6 minute după moartea clinică) poate readuce la viață organismul, însă fără de restabilirea structurilor pierdute ireversibil. Aceasta se referă în primul rând la scoarța emisferelor mari ale creierului, cea mai sensibilă față de hipoxie, ale cărei celule mor deja peste 5–6 minute după sistarea furnizării oxigenului. În cazurile de resuscitare reușită deja după moartea scoarței cerebrale organismul readus la viață nu-și păstrează funcțiile corticale – activitatea nervoasă superioară, activitatea reflex condiționată, sistemul II de semnalizare, comportamentul psihoemotiv și intelectul. Persoana pierde capacitatea de a gândi, memoria, vorbirea, citirea, toate informațiile și deprinderile practice însușite pe parcursul vieții, întorcându-se la nivelul activității nervoase a nou-născutului. În acest caz are loc restabilirea parțială a viabilității unor organe și sisteme, însă fără restabilirea integrității structurale și funcționale a organismului.

O dată cu progresarea morții biologice are loc expansia proceselor necrobiotice până la moartea ultimei celule – din acest moment organismul se transformă într-o entitate nouă – materie moartă.

27.3. Principiile patogenetice de resuscitare

Mecanismele tanatogenetice-cheie sunt hipoxia, hiponutriția, acidoza metabolică, sistarea funcțiilor vitale și leziunile ireversibile în organe. Mecanismele de resuscitare a organismului în perioada modificărilor reversibile urmăresc corecția hipoxiei, a energogenezei, înlăturarea acidozei, restabilirea funcțiilor vitale – a respirației externe și activității cardiace. Aceste obiective sunt realizate prin restabilirea perfuziei, în primul rând a organelor vitale (circulația pulmonară, cordul și creierul), prin ventilația alveolară asistată și prin arterializarea sângelui în circulația pulmonară. În urma perfuziei organelor cu sânge arterializat este lichidată hipoxia, hiponutriția, acidoza metabolică, se restabilește energogeneza, are loc reparația leziunilor celulare reversibile cu restabilirea funcțiilor celulare și a celor vitale ale organismului, activitatea centrului respirator și activitatea cardiacă.

Complexul de procedee pentru resuscitarea organismului în perioada morții clinice constituie așa-numita « resuscitare cardio-pulmonară și cerebrală » (Peter Safar, 1984). Conform acestui concept 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 (minimul necesar pentru creier). Eficacitatea acestui procedeu este apreciată prin restabilirea pulsului pe carotide, restabilirea activității cardiace timp de 1 minut, reacția pupilelor la lumină.

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. Totodată este necesar de ținut cont că bicarbonatul contribuie la degradarea adrenalinei. Infuzia soluțiilor de calciu mărește excitabilitatea și contractibilitatea miocardului, însă pot provoca stopul cardiac în sistolă. Administrarea lidocainei are drept scop înlăturarea extrasistoliei, tahicardiei, fibrilației, care însoțesc frecvent moartea clinică. Se utilizează de asemenea cardiotonicele și vasoconstrictoarele (izadrină, dopamină).

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.

Se consideră că reanimarea poate fi sistată în caz de moarte a miocardului constatată prin asistolie electrică timp de 30 minute (asistolia mecanică în asociație cu păstrarea activității electrice a cordului permite efectuarea reanimării). Un alt reper pentru sistarea reanimării este moartea cerebrală – lipsa activității electrice a creierului, midriaza și lipsa reflexelor pupilei la lumină, lipsa reacțiilor și a mișcărilor de sine stătătoare timp de 1–2 ore după restabilirea hemodinamicii, hipotensiunea persistentă.

În procesul de reanimare capacitatea de utilizare a oxigenului este diferită în scoarța cerebrală și alte organe: procesele metabolice din scoarța cerebrală se restabilesc mai târziu, în timp ce în alte organe chiar din primele minute de resuscitare gradul de utilizare a oxigenului crește cu 35–50%. Acest proces compensator restituie deficitul de oxigen datorat țesuturilor, care s-a creat în timpul ischemiei. Aportul de oxigen către țesuturi constituie momentul decisiv în cadrul resuscitării, în caz contrar este foarte mare riscul progresării hipoxiei cu dezvoltarea leziunilor celulare ireversibile și necrozei celulare.

De menționat că reoxigenarea țesuturilor hipoperfuzate poate iniția formarea radicalilor liberi – superoxid anion radicalul, radicalul hidroxilic, peroxidul de hidrogen, oxigenul singlet, care stimulează procesele de peroxidare a lipidelor și provoacă leziuni celulare până la necroză (paradoxul oxigenului).

Pentru a mări potențialul de supraviețuire a creierului de rând cu hipotermia, oxigenarea adecvată, se mai utilizează și glucoza, care este sursa energetică principală pentru SNC, unde în condiții normale aproximativ 95% din toată energia este extrasă din glucide în ciclul acizilor tricarboxilici. Cu toate acestea în experiența pe animale

de laborator s-a demonstrat, că infuziile de glucoză în timpul resuscitării mărește letalitatea animalelor. Aceasta se explică prin faptul că glucoza nimerind în zonele ischemiate ale creierului se include în glicoliza anaerobă cu formarea unor cantități mari de acid lactic.

Restabilirea metabolismului necesită corecția statutului endocrin – normalizarea concentrației hormonilor catabolizanți cu creșterea concentrației hormonilor anabolizanți. Semnificația acestui fenomen este aprovizionarea proceselor reparative în perioada de restabilire și de reconvalescență a organismului.

În procesul de resuscitare pot apăre diferite dereglări de reperfuzie. În timpul ischemiei țesuturilor are loc acumularea radicalilor liberi, formelor active ale oxigenului și produșilor peroxidării lipidelor (hidroperoxizii lipidici, aldehidele, acetaldehidele, cetonele), a toxinelor celulare. Astfel, dereglările de reperfuzie sunt legate de restabilirea circuitului sanguin cu eliminarea în sânge a compușilor toxici din regiunile ischemiate și afecțiunea tuturor organelor, ceea ce poate cauza o insuficiență poliorganică postreanimatorie.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Cazacu Porfirie. Fiziopatologie –1000 teste la computer. C.E.P. *Medicina* al USMF, Chișinău, 1998, 315 p.

2. Cobâleanchi L., Cazacu P., Lutan V., Țușco V. Dicționar explicativ fiziopatologic român-rus-francez. Chișinău, Știința, 1993, 270 p.
3. Colev-Luca Veronica. Fiziopatologie generală. Universitatea de Medicină și Farmacie “Gr. T. Popa” Iași, 2000, 500 p.
4. Curcă Dumitru. Fiziopatologia generală, Editura fundației “România de mâine”, București, 1999, 330 p.
5. Hăulică Ion. Fiziologie umană. Editura medicală, București, 1989, 120 p.
6. Olinescu Radu. Radicali liberi în fiziopatologia umană. Editura tehnică, București, 1994, 206 p.
7. Saragea M. Fiziopatologie. Vol. I. Editura Academiei Republicii Socialiste România, 1981, 505 p.
8. Адо А.Д. Вопросы общей нозологии. Москва, “Медицина”, 1985, 230 с.
9. Адо А.Д. Патологическая физиология. Москва, “Триада-Х”, 2001, 570 с.
10. Джонсон П. Периферическое кровообращение (под ред. Г.И. Косицкого), Москва, “Медицина”, 1982, 440 с.
11. Долгих В.Т. Основы иммунопатологии. Москва, “Медицинская книга”, 2000, 200 с.
12. Зайко Н.Н. Патологическая физиология. Киев, “Вища школа”, 1985, 545 с.
13. Зайчик А.Ш., Чурилов Л. П. Основы общей патологии. “Элби – СПб”. Специальная литература, Санкт-Петербург, 1999, 550 с.
14. Климанов В.В., Садыков Ф.Г. Клиническая патофизиология детского возраста. Санкт-Петербург, “Сотис Лань”. 1997, 150 с.
15. Литвицкий П.Ф. Патофизиология, Москва, “Медицина”, 1997, 752 с.
16. Мак-Мюррей У. Обмен веществ у человека (перевод с англ. В.З. Горкина). Москва, “Мир”, 1980, 350 с.
17. Метаболические механизмы гипербарической оксигенации. Под ред. А. Н. Леонова. Воронеж, 1980, 186 с.
18. Петров И.Р., Чернух А.М. Руководство по патологической физиологии. М., “Медицина”, 1966, 450 с.
19. Пыцкий В.И. Аллергические заболевания. Москва, “Медицина”, 1991, 360 с.
20. Ройт А. Основы иммунологии. Москва, “Мир”, 1991, 307 с.
21. Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека. Москва, “Медицина”, 1997, 600 с.
22. Северин Е.С. Биохимические основы патологических процессов. Москва, “Медицина”, 2000, 300 с.
23. Соколянский И.Ф. Напряжение кислорода в тканях при гипероксигенации. Киев, 1983, 191с.
24. Струков А. И., Серов В. В., Саркисов Д.С. Общая патология человека. Москва, “Медицина”, 1982, 650 с.
25. Хорст А. Молекулярные основы патогенеза болезней. Москва, “Медицина”, 1982, 450 с.